

MICROBIOTA INTESTINAL Y DIABETES: INTERACCIONES, MECANISMOS Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Antonietta Porco Giambra¹ 

Resumen

En este artículo se explora la relación entre la microbiota intestinal y la diabetes mellitus (DM), destacando su papel en la fisiopatología de la diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2). La disbiosis intestinal, caracterizada por alteraciones en la composición y función de la microbiota, se asocia con resistencia a la insulina, inflamación crónica y autoinmunidad. En la DM2, se observa una reducción de bacterias beneficiosas (como *Faecalibacterium prausnitzii*) y un aumento de microorganismos proinflamatorios, lo que favorece la endotoxemia metabólica y la resistencia a la insulina. En la DM1, la disbiosis se vincula con una menor diversidad microbiana y alteraciones inmunológicas que promueven la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas. También se analiza las intervenciones terapéuticas como probióticos, prebióticos, simbióticos y trasplante de microbiota fecal, destacando su potencial para modular la microbiota y mejorar el control glucémico. Finalmente, se discuten perspectivas futuras, incluyendo la necesidad de estudios longitudinales y el uso de tecnologías ómicas para desarrollar terapias personalizadas. *Diabetes Actual*, 2025; Vol 3 (1): 21-31.

Palabras clave: Microbiota intestinal, Diabetes mellitus tipo 2, Diabetes mellitus tipo 1, Disbiosis, Endotoxemia metabólica, Probióticos, Prebióticos, Trasplante de microbiota fecal, Inflamación.

GUT MICROBIOTA AND DIABETES: INTERACTIONS, MECHANISMS, AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Abstract

This article explores the relationship between gut microbiota and diabetes mellitus (DM), emphasizing its role in the pathophysiology of type 1 (T1D) and type 2 diabetes (T2D). Intestinal dysbiosis, characterized by alterations in microbiota composition and function, is associated with insulin resistance, chronic inflammation, and autoimmunity. In T2D, a reduction in beneficial bacteria (such as *Faecalibacterium prausnitzii*) and an increase in proinflammatory microorganisms are observed, promoting metabolic endotoxemia and insulin resistance. In T1D, dysbiosis is linked to reduced microbial diversity and immunological alterations that drive the autoimmune destruction of pancreatic β -cells. The article also examines therapeutic interventions such as probiotics, prebiotics, symbiotics, and fecal microbiota transplantation, highlighting their potential to modulate the microbiota and improve glycemic control. Finally, future perspectives are discussed, including the need for longitudinal studies and the use of omics technologies to develop personalized therapies. *Diabetes Actual*, 2025; Vol 3 (1): 21-31.

Keywords: Gut microbiota, Type 2 diabetes mellitus, Type 1 diabetes mellitus, Dysbiosis, Metabolic endotoxemia, Probiotics, Prebiotics, Fecal microbiota transplantation, Inflammation.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un importante problema de salud global, cuya prevalencia continúa en aumento. Según la

Federación Internacional de Diabetes (IDF), el 11,1%, o 1 de cada 9, de la población adulta (20-79 años) padece diabetes, y más de 4 de cada 10 no saben que la padecen. Para 2050, las proyecciones de la IDF indican que 1 de

¹Doctor en Ciencias. Laboratorio de Genética Molecular Humana, Departamento de Biología, Universidad Simón Bolívar. Venezuela.
Correo electrónico: aporco@usb.ve



Creative Commons Attribution 4.0 Internacional (CC BY).

cada 8 adultos, aproximadamente 853 millones, vivirá con diabetes, lo que supone un aumento del 46%¹. Esta enfermedad metabólica crónica se caracteriza por hiperglucemia persistente resultante de defectos en la secreción o acción de la insulina. Existen dos formas principales: la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), de naturaleza autoinmune, y la tipo 2 (DM2), asociada con resistencia a la insulina, obesidad e inflamación de bajo grado².

En las últimas dos décadas, ha surgido una creciente evidencia que sugiere que la microbiota intestinal, conformada por el conjunto dinámico de microorganismos que coloniza el tracto gastrointestinal, desempeña un papel relevante en la homeostasis metabólica y en la patogénesis de enfermedades metabólicas, incluida la diabetes^{3,4}. Dicha comunidad microbiana influye en procesos fisiológicos clave como la digestión de compuestos no absorbibles, la producción de ácidos grasos de cadena corta, la regulación del sistema inmunitario y la modulación de la integridad epitelial intestinal⁵.

La disbiosis, definida como la alteración en la composición y/o función de la microbiota intestinal, ha sido vinculada con el desarrollo de resistencia a la insulina, endotoxemia metabólica y respuestas inflamatorias crónicas^{6,7}. En la DM2, esta disbiosis se manifiesta por una disminución de bacterias antiinflamatorias como *Faecalibacterium prausnitzii* y un aumento de microorganismos proinflamatorios como ciertos *Enterobacteriaceae*⁸. Por otro lado, en la DM1 se ha observado una reducción en la diversidad microbiana intestinal, con predominancia de especies potencialmente patógenas y alteraciones en la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que podría influir en la regulación inmune y favorecer procesos autoinmunes⁹.

Estos hallazgos han abierto una nueva área de investigación centrada en la modulación terapéutica de la microbiota. El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia científica actual sobre el papel de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la DM1 y DM2, destacando cómo las alteraciones en su composición y función contribuyen al desarrollo de la enfermedad mediante mecanismos inmunológicos, inflamatorios y metabólicos. Asimismo, se abordarán las estrategias terapéuticas emergentes basadas en la modulación de la microbiota y se identifican posibles aplicaciones clínicas y líneas futuras de investigación en el contexto del manejo personalizado de la diabetes. Con ello se pretende alcanzar una mayor comprensión de los mecanismos por los cuales la microbiota contribuye a la fisiopatología de la diabetes que pudieran conducir al desarrollo de intervenciones personalizadas más eficaces para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.

MICROBIOTA: CONCEPTO, COMPOSICIÓN Y FUNCIONES EN EL HUÉSPED

La microbiota se refiere al conjunto de microorganismos que colonizan de manera natural las superficies y cavidades del cuerpo humano, incluyendo bacterias, arqueas, virus, hongos y protozoos. Estos microorganismos se distribuyen en distintos nichos anatómicos como la piel, la cavidad bucal, el tracto urogenital y, predominantemente, el tracto gastrointestinal, donde se localiza la microbiota más densa y diversa¹⁰. Aunque el término microbiota suele emplearse como sinónimo de microbioma, es importante diferenciarlos: la microbiota alude a los organismos vivos, mientras que el microbioma hace referencia al conjunto de genes y funciones metabólicas que estos microorganismos poseen.

La microbiota intestinal humana está compuesta por aproximadamente 10^{13} a 10^{14} células microbianas, una cifra similar o incluso superior al número de células humanas del organismo¹¹. En condiciones normales, esta comunidad mantiene una relación simbiótica con el huésped, contribuyendo a la homeostasis inmunológica, la digestión de compuestos no digeribles, la producción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, la protección contra patógenos y la regulación del eje intestino-cerebro^{12,13}.

Los principales filos bacterianos representados en la microbiota intestinal humana son Firmicutes y Bacteroidetes, que en conjunto pueden constituir más del 90% de las bacterias intestinales en individuos sanos, seguidos en menor proporción por Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia^{10,14}. Los Firmicutes, que incluyen géneros como *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Faecalibacterium*, son conocidos por su capacidad para fermentar carbohidratos complejos y producir ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que desempeñan un papel crucial en la regulación metabólica, la integridad epitelial intestinal y la modulación inmunológica^{15,16}. Por su parte, los Bacteroidetes, principalmente representados por los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*, también participan activamente en la degradación de polisacáridos dietéticos y contribuyen al metabolismo del huésped¹⁷.

La composición y diversidad de la microbiota intestinal es altamente dinámica y se ve influenciada desde etapas tempranas de la vida por múltiples factores. Uno de los más determinantes es el tipo de parto: los recién nacidos por parto vaginal adquieren principalmente microbiota similar a la flora vaginal materna (como *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia*), mientras

que aquellos nacidos por cesárea presentan una microbiota inicial dominada por bacterias de la piel y del entorno hospitalario, como *Staphylococcus* y *Corynebacterium*¹⁸.

La lactancia materna también modula la microbiota infantil, promoviendo el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*, debido a la presencia de oligosacáridos de la leche materna que actúan como prebióticos selectivos¹⁹. En contraste, el uso temprano de antibióticos, incluso de manera transitoria, puede alterar de forma significativa la composición microbiana, reduciendo la diversidad y favoreciendo la expansión de cepas resistentes y potencialmente patógenas²⁰.

Otros factores determinantes a lo largo de la vida incluyen la dieta habitual, siendo las dietas ricas en fibra vegetal asociadas con una mayor diversidad microbiana y abundancia de ácidos grasos de cadena corta, mientras que las dietas occidentales, altas en grasas saturadas y azúcares simples, se asocian con menor diversidad y disbiosis^{21,22}. Asimismo, la edad, la actividad física, el estrés y las enfermedades metabólicas o inflamatorias también pueden remodelar la microbiota intestinal, alterando su estabilidad y funcionalidad^{5,23}. Cuando se produce un desequilibrio en esta comunidad microbiana, es decir disbiosis, pueden desencadenarse procesos inflamatorios, metabólicos o inmunológicos que favorecen la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles, como obesidad, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer colorrectal y, especialmente, diabetes mellitus²⁴.

DISBIOSIS Y SU IMPLICACIÓN EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

La disbiosis intestinal puede resultar en una pérdida de las funciones beneficiosas de la microbiota intestinal o en la expansión de microorganismos patógenos o proinflamatorios²⁵. Este desequilibrio microbiano ha sido asociado con múltiples enfermedades crónicas, entre ellas la DM1 y DM2, lo cual ha suscitado un creciente interés en la comunidad científica en las últimas dos décadas.

Disbiosis en la diabetes tipo 2

La DM2 se caracteriza por resistencia a la insulina, hiperglucemia crónica e inflamación de bajo grado. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con DM2 presentan una disbiosis intestinal distintiva, evidenciada por una disminución de bacterias beneficiosas como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*, y un aumento de microorganismos potencialmente patógenos como ciertas *Enterobacteriáceas* y *Ruminococcus gnavus*^{4,7,8}.

Uno de los mecanismos más ampliamente estudiados que vincula la disbiosis intestinal con el desarrollo de resistencia a la insulina y DM2 es la endotoxemia metabólica. Este fenómeno se caracteriza por el paso de lipopolisacáridos (LPS), componentes de la membrana externa de bacterias gramnegativas, hacia la circulación sistémica a través de una barrera intestinal permeable, favorecida por la disbiosis. Los LPS circulantes activan los receptores tipo Toll 4 (TLR4) presentes en células inmunes e incluso en adipocitos, desencadenando una cascada de señalización inflamatoria mediada por el factor nuclear κ B (NF- κ B) y la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleuquina 6 (IL-6). Esta inflamación de bajo grado interfiere

con la señalización de la insulina a nivel celular, promoviendo resistencia a la misma y disfunción metabólica^{6,26}.

El origen de esta endotoxemia se ha relacionado con un aumento relativo de bacterias gramnegativas como *Enterobacteriáceas*, junto con una reducción de especies simbióticas que refuerzan la barrera epitelial intestinal. De hecho, se ha demostrado que animales alimentados con una dieta rica en grasas presentan niveles plasmáticos elevados de LPS y desarrollan resistencia a la insulina, mientras que la administración de antibióticos o fibras prebióticas puede reducir significativamente los niveles de LPS y mejorar la sensibilidad a la insulina^{27,28}.

Otro mecanismo complementario involucra la disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, especialmente butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia spp.*, cuyo metabolismo fermentativo a partir de fibras dietéticas es fundamental para el mantenimiento de la salud intestinal. Los ácidos grasos de cadena corta, además de fortalecer la integridad de la barrera intestinal al inducir la expresión de proteínas de unión estrecha como la claudina y la ocludina, también modulan la respuesta inmunitaria local y actúan como ligandos de los receptores GPR41 y GPR43, lo cual estimula la secreción de GLP-1 por células L del intestino^{29,30}.

El GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) es una incretina clave en el control glucémico, ya que estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhibe la secreción de glucagón y promueve la saciedad. La reducción de la producción de ácidos grasos de cadena corta en estados de disbiosis puede comprometer estas funciones, favoreciendo la hiperglucemia posprandial y el deterioro progresivo del metabolismo glucídico^{31,32}.

Un hallazgo particularmente relevante en pacientes con DM2 es la disminución de la diversidad alfa de la microbiota intestinal, un indicador clave de la salud y resiliencia ecológica del ecosistema intestinal. La diversidad alfa se refiere a la variedad de especies microbianas presentes dentro de un mismo individuo y su equilibrio relativo, y está asociada con una mayor funcionalidad metabólica, resistencia a la colonización por patógenos y capacidad de adaptación frente a perturbaciones^{33,34}.

Estudios pioneros como el de Le Chatelier *et al.*³⁵, en el marco del proyecto MetaHIT, mostraron que los individuos con baja riqueza génica intestinal, es decir, con menor número de genes microbianos detectables, presentaban también disminución de la diversidad alfa, lo que se correlacionaba con un perfil metabólico más desfavorable, caracterizado por mayor adiposidad, resistencia a la insulina y marcadores inflamatorios elevados. Estos individuos también mostraban una reducción en bacterias antiinflamatorias como *Faecalibacterium prausnitzii*, y un aumento de microorganismos proinflamatorios, sugiriendo una pérdida de funciones simbióticas clave³⁵.

Además, otros estudios han confirmado que la disminución de la diversidad alfa se asocia no solo con DM2, sino con múltiples condiciones metabólicas relacionadas, como la obesidad y el síndrome metabólico. Por ejemplo, Larsen *et al.*³ encontraron diferencias significativas en la composición bacteriana entre personas con DM2 y controles sanos, con una reducción en la proporción de Firmicutes y aumento de Bacteroidetes y Proteobacteria, lo cual podría reflejar una microbiota menos eficiente en el aprovechamiento energético y más proclive a inducir inflamación sistémica.

Esta pérdida de diversidad microbiana se ha propuesto como un biomarcador temprano

de disfunción metabólica y sugiere una menor capacidad del microbioma para mantener la homeostasis intestinal y metabólica. La baja diversidad también podría influir en la producción de metabolitos beneficiosos, como los ácidos grasos de cadena corta, esenciales para la integridad epitelial, la regulación inmunitaria y el control glucémico³⁶.

Disbiosis en la diabetes tipo 1

La DM1 es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la destrucción de las células β pancreáticas. Aunque su etiología es multifactorial, existe una creciente evidencia que sugiere que la microbiota intestinal desempeña un papel clave como modulador del sistema inmunitario durante la infancia, etapa crítica para el desarrollo de tolerancia inmunológica^{9,37}.

Estudios longitudinales, como el llevado a cabo por el consorcio TEDDY (*The Environmental Determinants of Diabetes in the Young*), han permitido identificar alteraciones microbianas intestinales tempranas asociadas al desarrollo de DM1 en niños genéticamente susceptibles. En este estudio multinacional, se observó que los niños que progresaban hacia la DM1 presentaban una disminución significativa en la diversidad alfa de la microbiota intestinal, un rasgo frecuentemente vinculado a una menor estabilidad funcional del ecosistema microbiano. En particular, se documentó una reducción en bacterias inmunomoduladoras como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y un aumento en especies proinflamatorias como *Bacteroides dorei*, lo cual sugiere un perfil disbiótico que puede facilitar la activación inmunológica anómala^{9,38}.

Asimismo, el análisis metagenómico funcional de las muestras fecales ha revelado una menor capacidad biosintética microbiana para la producción de ácidos grasos de cadena corta y

vitaminas esenciales, lo que podría comprometer la integridad epitelial y favorecer una mayor permeabilidad intestinal^{39,40}. Esta condición, conocida como hiperpermeabilidad intestinal (en inglés "*leaky gut*"), facilita la translocación de antígenos microbianos hacia la lámina propia, promoviendo la activación de células presentadoras de antígeno y el subsecuente reclutamiento de linfocitos T autorreactivos, en un entorno inflamatorio que favorece la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas^{41,42}.

Los modelos animales han sido fundamentales para explorar la relación causal entre microbiota y autoinmunidad en DM1. En ratones NOD (*Non-Obese Diabetic*), ampliamente utilizados como modelo de DM1, se ha demostrado que la composición del microbioma intestinal puede modular la incidencia de la enfermedad: algunas especies bacterianas, como ciertas cepas de *Lactobacillus* y *Clostridium*, parecen conferir un efecto protector, mientras que otras como *Helicobacter hepaticus* pueden acelerar el proceso autoinmune^{43,44}. Interesantemente, la exposición a una microbiota compleja durante los primeros días de vida también ha demostrado reducir la susceptibilidad a DM1, lo que refuerza la hipótesis de una ventana crítica de desarrollo inmunológico donde la microbiota cumple funciones tolerogénicas esenciales^{45,46}.

Estos hallazgos sugieren que la microbiota intestinal no solo actúa como modulador pasivo del sistema inmunológico, sino que su composición, diversidad funcional y momento de colonización pueden ser factores determinantes en la patogénesis autoinmune de la DM1. De este modo, las intervenciones dirigidas a restaurar una microbiota equilibrada y saludable, es decir eubiótica, como el uso de probióticos, prebióticos o moduladores inmunometabólicos, podrían representar estrategias preventivas o terapéuticas

prometedoras para reducir el riesgo o retrasar la progresión de la enfermedad.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA MICROBIOTA

Probióticos y prebióticos

Los probióticos, definidos como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped⁴⁷, han sido ampliamente estudiados en el contexto de la DM2. Ensayos clínicos han reportado que cepas específicas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden mejorar el control glucémico, reducir marcadores inflamatorios sistémicos como la proteína C reactiva y el TNF- α , y favorecer la restauración de la diversidad y composición de la microbiota intestinal⁴⁸. Por ejemplo, un metaanálisis de Zhang *et al.*⁴⁹ mostró que la administración de probióticos durante al menos 8 semanas redujo significativamente los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y glucosa en ayunas en pacientes con DM2.

Los prebióticos, por otro lado, son fibras no digeribles que promueven selectivamente el crecimiento y actividad de bacterias beneficiosas en el colon, especialmente aquellas productoras de ácidos grasos de cadena corta, que tiene efectos antiinflamatorios y mejora la sensibilidad a la insulina⁵⁰. Sustancias como la inulina y los fructooligosacáridos han demostrado, en estudios controlados, estimular la proliferación de *Bifidobacterium* y mejorar parámetros metabólicos en modelos animales y humanos con disfunción metabólica^{51,52}.

Se ha estudiado el uso de probióticos para modular la microbiota intestinal en pacientes con riesgo

o diagnóstico temprano de DM1. Algunas cepas pueden ayudar a reducir la inflamación intestinal y promover la tolerancia inmunológica, lo que podría influir en la progresión autoinmune de la enfermedad⁵³. Los prebióticos podrían favorecer el crecimiento de bacterias beneficiosas que mantienen la integridad de la barrera intestinal y modulan la respuesta inmune.

Simbióticos y dieta

La combinación de probióticos y prebióticos, conocida como simbióticos, ha mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos y algunos ensayos clínicos, mejorando la sensibilidad a la insulina, modulando la inflamación y restaurando el equilibrio microbiano. Por ejemplo, el uso de simbióticos en pacientes con DM2 se asoció con mejoras significativas en el perfil lipídico, marcadores inflamatorios y glucosa plasmática⁵⁴.

Además, la dieta juega un papel fundamental en la modulación de la microbiota intestinal. Dietas ricas en fibra dietética, polifenoles (presentes en frutas, verduras y té verde) y alimentos fermentados (como yogur, kéfir y chucrut) favorecen la proliferación de bacterias beneficiosas y aumentan la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que contribuye a la homeostasis glucémica y a la reducción del estrés oxidativo e inflamación^{55,56}. A su vez, podrían ayudar a prevenir o retrasar la aparición de DM1 en individuos genéticamente predispuestos⁵⁷.

Trasplante de microbiota fecal (TMF)

El TMF consiste en la transferencia de material fecal de un donante sano a un receptor con la intención de restaurar una microbiota intestinal equilibrada. Aunque ha sido exitosamente implementado en enfermedades como la

infección por *Clostridioides difficile*, su uso en DM2 aún es experimental. Estudios piloto en humanos han reportado que el TMF puede inducir mejoras temporales en la sensibilidad a la insulina y en la composición microbiana^{58,59}. Sin embargo, existen limitaciones relacionadas con la duración de los efectos, la heterogeneidad de los donantes y receptores, y la falta de protocolos estandarizados que dificultan su aplicación clínica generalizada^{59,60}. Se requiere mayor investigación para evaluar su seguridad, eficacia a largo plazo y potencial integración en tratamientos para DM2.

Por su parte, aunque hay muy pocos estudios en humanos con DM1, modelos animales han mostrado que la TMF puede alterar el curso de la enfermedad autoinmune⁶¹. Sin embargo, esta estrategia aún es experimental y requiere mayor evidencia para uso clínico.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La evidencia acumulada en la última década ha consolidado el papel fundamental de la microbiota intestinal como un modulador clave del metabolismo energético, la homeostasis glucémica y las respuestas inflamatorias que subyacen en el desarrollo tanto de DM1 como tipo DM2. La identificación de firmas microbianas específicas asociadas con distintos fenotipos metabólicos permitirá avanzar hacia una comprensión más detallada de la fisiopatología de la enfermedad y abrirá la puerta al desarrollo de herramientas diagnósticas basadas en perfiles microbianos. En este contexto, las estrategias de intervención personalizadas, tales como la nutrición de precisión, el uso selectivo de probióticos y simbióticos, e incluso el trasplante de microbiota fecal, están emergiendo como enfoques terapéuticos potenciales para prevenir

o tratar la diabetes mediante la modulación del ecosistema intestinal. Sin embargo, la efectividad clínica de estas terapias requiere una validación más robusta, que contemple la variabilidad interindividual, las influencias genéticas, ambientales y epigenéticas, así como la estabilidad a largo plazo de las intervenciones microbianas.

A pesar de los avances, persisten importantes desafíos. La mayoría de los estudios disponibles son observacionales o preclínicos, con diseños heterogéneos y tamaños muestrales limitados, lo que dificulta establecer relaciones causales firmes. Por ello, es imprescindible la realización de estudios longitudinales, multicéntricos y con análisis funcionales a nivel molecular y celular, que permitan no solo establecer asociaciones más sólidas, sino también comprender los mecanismos causales por los cuales la microbiota intestinal influye en la patogénesis de la diabetes. Asimismo, integrar tecnologías ómicas, como metagenómica, metabolómica y transcriptómica, será esencial para lograr una caracterización más precisa de las interacciones huésped-microbiota y para avanzar hacia modelos predictivos y terapias personalizadas basadas en el microbioma.

CONCLUSIONES

En conclusión, la microbiota intestinal representa una frontera prometedora en el abordaje integral de la diabetes. Su estudio no solo aporta una nueva dimensión al entendimiento de esta enfermedad multifactorial, sino que también ofrece oportunidades innovadoras para su diagnóstico, prevención y tratamiento en el marco de la medicina de precisión.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. IDF; 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S1-S264. <https://doi.org/10.2337/dc22-Sint>
3. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, *et al.* Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PLoS One. 2010;5(2):e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
4. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, *et al.* Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine. 2020;51:102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
5. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ. 2018;361:k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
6. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56(7):1761-72. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
7. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, *et al.* Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature. 2013;498(7452):99-103. <https://doi.org/10.1038/nature12198>
8. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012;490(7418):55-60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>

9. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, Tripathi S, Arthur TD, Vehik K, *et al.* The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):589-94. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0620-2>
10. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
11. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
12. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227-38. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
13. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
14. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
15. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012;3(4):289-306. <https://doi.org/10.4161/gmic.19897>
16. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
17. Wexler AG, Goodman AL. An insider's perspective: *Bacteroides* as a window into the microbiome. *Nat Microbiol*. 2017;2(5):17026. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.26>
18. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
19. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW, Block DE, German JB, Lebrilla CB, *et al.* Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *J Agric Food Chem*. 2010;58(9):5334-40. <https://doi.org/10.1021/jf9044205>
20. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2010;1(1):56-66. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>
21. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
22. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
23. O'Toole PW, Jeffery IB. Microbiome-health interactions in older people. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(8):1483-97. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1794-5>
24. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(1):35-56. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2>
25. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16(7):1024-33. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>
26. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, *et al.* Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1809-15. <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>
27. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, *et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
28. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, *et al.* Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*. 2011;3(9):559-72. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100159>

29. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577-91. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>
30. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
31. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9. <https://doi.org/10.1038/nature11552>
32. Zhang, X., Shen, D., Fang, Z., Jie, Z., Qiu, X., Zhang, C., ... & Li, L. (2013). Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS ONE*, 8(8), e71108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071108>
33. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
34. Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Front Microbiol*. 2016;7:455. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00455>
35. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, *et al*. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-6. <https://doi.org/10.1038/nature12506>
36. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U, *et al*. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019;51(4):600-5. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0350-x>
37. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hämäläinen AM, *et al*. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015;17(2):260-73. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.01.001>
38. Davis-Richardson AG, Ardisson AN, Dias R, Simell V, Leonard MT, Knip M, *et al*. *Bacteroides dorei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. *Front Microbiol*. 2014;5:678. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00678>
39. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*. 2011;4(8):1095-119. <https://doi.org/10.3390/nu4081095>
40. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, *et al*. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):583-8. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>
41. Secondulfo M, Iafusco D, Carratù R, De Magistris L, Sapone A, Generoso M, *et al*. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type 1 diabetic patients. *Dig Liver Dis*. 2004;36(1):35-45. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2003.08.011>
42. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*. 2008;57(10):2555-62. <https://doi.org/10.2337/db08-0331>
43. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, *et al*. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J*. 2011;5(1):82-91. <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.92>
44. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L, Volchkov P, Becker L, *et al*. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*. 2013;39(2):400-12. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.013>
45. Krieger MA, Sefik E, Hill JA, Wu HJ, Benoist C, Mathis D. Naturally transmitted segmented filamentous bacteria segregate with diabetes protection in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(28):11548-53. <https://doi.org/10.1073/pnas.1108924108>
46. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, *et al*. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*. 2013;339(6123):1084-8. <https://doi.org/10.1126/science.1233521>
47. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London (ON): FAO/WHO; 2002.
48. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, Haley A, Styriak I, Gaspar L, *et al*. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr*

- Metab (Lond). 2016;13:14. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0067-0>
49. Zhang C, Jiang J, Wang C, Li S, Yu L, Tian F, *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on type 2 diabetes in adults. *Clin Nutr.* 2022;41(2):365-73. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.037>
 50. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
 51. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(11):639-46. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.126>
 52. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut.* 2017;67(9):1716-25. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>
 53. de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1-17. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1293224>
 54. Asemi Z, Zohdi A, Samimi M, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effects of symbiotic supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Funct Foods.* 2013;5(4):1653-61. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9499-3>
 55. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Kim S, *et al.* The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr.* 2019;6:47. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00047>
 56. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, *et al.* High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016;65(11):1812-21. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>
 57. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, Ilonen J, Ruotula T, Härkönen T, *et al.* Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes.* 2014;63(4):1214-22. <https://doi.org/10.2337/db12-0526>
 58. Vrieze A, van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913-6.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
 59. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, *et al.* Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metab.* 2017;26(4):611-9.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008>
 60. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology.* 2013;145(5):946-53.
 61. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, *et al.* Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature.* 2008;455(7216):1109-13. <https://doi.org/10.1038/nature07336>

Recibido: 03/03/2025
 Aceptado: 22/04/2025