



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

Microbiota intestinal en el control glucémico de pacientes con diabetes
mellitus tipo 2

Trabajo de Titulación para optar al título de Médico General

Autor:

Campoverde Semiterra David Anthony

Tutor:

Dr. Adrián Elicio Díaz Acosta

Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, David Anthony Campoverde Semiterra, con cédula de ciudadanía 1400781587, autor del trabajo de investigación titulado: **MICROBIOTA INTESTINAL EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a la fecha de su presentación



David Anthony Campoverde Semiterra

C.I: 1400781587

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación **MICROBIOTA INTESTINAL EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**, presentado por David Anthony Campoverde Semiterra, con cédula de identidad número 1400781587, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación

Dr. Enrique Ortega



Firma

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO

Dra. Mónica Caiza



Firma

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO

Dr. Francisco Robalino



Firma

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO

Dr. Adrián Díaz



Firma

TUTOR

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **MICROBIOTA INTESTINAL EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**, presentado por David Anthony Campoverde Semiterra, con cédula de identidad número 1400781587, bajo la tutoría de Dr. Adrián Elicio Diaz Acosta, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación


Dr. Enrique Ortega



Firma

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO

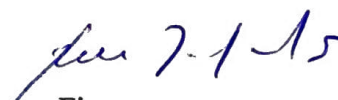
Dra. Mónica Caiza



Firma

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO

Dr. Francisco Robalino



Firma

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO

Dr. Adrián Diaz



Firma

TUTOR



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 15 de noviembre del 2023
Oficio N°180-2023-2S-URKUND-CID-2023

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Adrián Elicio Díaz Acosta**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°0999-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	0999-D-FCS-03-10-2023	Microbiota intestinal en el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2	Campoverde Semiterra David Anthony	1	x	

Atentamente,



PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

DEDICATORIA

A mi Querida Madre,

En esta culminación de años de esfuerzo y dedicación, quiero expresar mi profunda gratitud hacia ti, mi roca inquebrantable. Tú has sido mi fuente de inspiración y fortaleza a lo largo de este viaje académico. Tus palabras de aliento en momentos de duda y tu amor incondicional han sido mi motor en los momentos más desafiantes. Cada página de esta tesis lleva consigo un fragmento de tu amor y apoyo. Este logro es tuyo tanto como mío, porque tu sacrificio y compromiso han sido fundamentales en mi camino hacia el éxito.

Espero que esta tesis sea un pequeño reflejo de la gratitud y el amor que siento por ti.

Con todo mi cariño y admiración.

David Anthony Campoverde Semiterra

AGRADECIMIENTO

En este momento de logro y culminación, deseo expresar mi sincero agradecimiento a aquellos que han sido pilares fundamentales en mi viaje académico. Sus contribuciones han dejado una marca indeleble en esta tesis y en mi vida en general.

A mi querida madre, cuyo amor incondicional y apoyo constante han sido mi mayor fuente de fortaleza y motivación. Tu sacrificio y devoción han allanado el camino para que hoy me encuentre aquí.

A mis queridos hermanos y hermanas, quienes me han brindado su aliento y comprensión en cada paso de este camino. Vuestra presencia y respaldo me han inspirado a esforzarme constantemente por la excelencia.

A mi respetable universidad, UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO, por proporcionarme una educación de calidad y la oportunidad de explorar mi pasión académica. Los conocimientos y experiencias adquiridos aquí han sido invaluable.

A mi tutor de tesis; Dr. Adrián Díaz, cuya orientación experta, paciencia y compromiso han sido esenciales para el desarrollo y la realización de este trabajo. Tus consejos y dirección han sido un faro de luz en este proceso.

A mis amigos, quienes han sido la piedra angular de mi travesía académica. Su apoyo inquebrantable y aliento constante han sido de gran motivación. En cada paso de esta ardua travesía, hemos compartido risas, desafíos y triunfos, construyendo juntos un camino de aprendizaje y crecimiento. No hay palabras suficientes para describir la gratitud que siento por tener amigos tan excepcionales a mi lado.

En conjunto, su apoyo ha sido la base sobre la cual he construido mi éxito académico. A todos ustedes, les estoy profundamente agradecido. Este logro no habría sido posible sin su presencia constante en mi vida.

Con gratitud y cariño,

David Anthony Campoverde Semiterra

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS

RESUMEN

ABSTRACT

1. CAPÍTULO I. INTRODUCCION.	13
1.1. Planteamiento del problema.....	14
1.2. Justificación	15
1.3. Objetivo general.....	16
1.4. Objetivos específicos	16
2. CAPITULO II METODOLOGIA	17
2.1. Tipo y Diseño de Investigación	17
2.2. Técnicas de recolección de Datos	17
2.3. Universo y muestra	18
2.4. Métodos de análisis, y procesamiento de datos.	18
3. CAPITULO III MARCO TEORICO	20
3.1. Microbiota intestinal	20
3.2. Disbiosis del microbiota intestinal en la Diabetes Mellitus tipo 2	21
3.3. Mecanismos por los cuales el microbiota intestinal interviene en el metabolismo de la diabetes mellitus tipo 2.....	22
3.3.1. Inflamación.....	22
3.3.2. Ácidos grasos de cadena corta.....	23
3.3.3. Ácidos biliares	25
3.4. Estrategias terapéuticas basadas en la modificación del microbiota intestinal y metabolitos derivados para el manejo de diabetes mellitus.	25
3.4.1. Dieta.	26
3.4.2. Uso de probióticos y prebióticos	26

3.4.3. Trasplante de microbiota fecal	27
4. CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES.....	28
4.1. conclusiones.....	28
4.2. recomendaciones.....	29
5. BIBLIOGRAFÍA	30
6.ANEXOS	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1: Flujograma para búsqueda y elección de información.....	19
Ilustración 2: Clasificación y distribución del microbiota intestinal.....	21
Ilustración 3: Disbiosis intestinal como mecanismo para el desarrollo de inflamación y diabetes mellitus tipo 2-	23

RESUMEN

El estudio se llevó a cabo mediante una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura científica publicada entre 2016 y 2023. Se utilizaron criterios de inclusión para seleccionar estudios relevantes que abordaran directamente la relación entre la diabetes mellitus y el microbiota intestinal. La metodología utilizada fue de tipo descriptivo retrospectivo transversal y documental. Se recopilaron y analizaron documentos científicos, como estudios, artículos y revisiones, publicados en revistas académicas, libros y repositorios científicos. No se realizaron experimentos ni se recopilaron datos primarios. Los resultados de la revisión bibliográfica revelaron que la disbiosis del microbiota intestinal se asocia con alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la inflamación, lo que puede contribuir al desarrollo y la progresión de la diabetes tipo 2. Se observó una disminución en la diversidad de especies bacterianas en personas con diabetes tipo 2, así como indicios de que la inflamación sistémica está relacionada con cambios en el microbiota intestinal. En cuanto a las intervenciones terapéuticas, se sugiere que la modulación del microbiota intestinal podría ser una estrategia prometedora para mejorar el control glucémico y reducir las complicaciones asociadas a la diabetes tipo 2, como enfermedades cardiovasculares, nefropatía y neuropatía. En conclusión, esta publicación destaca la importancia del microbiota intestinal en la patogénesis de la diabetes tipo 2 y sugiere que la modulación del microbiota podría ser una vía terapéutica efectiva. Sin embargo, se enfatiza la necesidad de más investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes.

Palabras claves: Microbiota intestinal; Diabetes mellitus; regulación de glucosa; inflamación; Disbiosis.

ABSTRACT

The study was conducted through a comprehensive literature review of scientific literature published between 2016 and 2023. Inclusion criteria were applied to select relevant studies directly addressing the relationship between diabetes mellitus and the gut microbiota. The methodology was descriptive, retrospective, cross-sectional, and documentary. Scientific documents such as studies, articles, and reviews published in academic journals, books, and scientific repositories were collected and analyzed. No experiments were conducted, and primary data were not gathered. The literature review revealed that gut microbiota dysbiosis is associated with alterations in glucose metabolism and inflammation, potentially contributing to the development and progression of type 2 diabetes. Reduced diversity in bacterial species was observed in individuals with type 2 diabetes, and there were indications that systemic inflammation is linked to changes in the gut microbiota.

Regarding therapeutic interventions, modulating the gut microbiota could be a promising strategy to enhance glycemic control and mitigate complications associated with diabetes type 2, such as cardiovascular diseases, nephropathy, and neuropathy. In conclusion, this publication underscores the significance of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes type 2 and proposes that microbiota modulation could represent an effective therapeutic avenue. However, it emphasizes the need for further research to understand the underlying mechanisms better.

Keywords: Gut microbiota; Diabetes mellitus; Glucose regulation; Inflammation; Dysbiosis



Reviewed by:

Mgs. Sofia Freire Carrillo

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0604257881

1. CAPÍTULO I. INTRODUCCION.

En el año 2021 se calculó que 537 millones de personas en todo el mundo entre 20 y 79 años sufren de diabetes mellitus, aproximadamente 1 de cada 10 adultos, se cree que estas cifras aumenten a 643 millones y 783 millones para 2030 y 2045 respectivamente. Siendo esta responsable de 7.7 millones de muertes en el mismo año, es decir 1 cada 5 segundos. Generando gastos de al menos 966 mil millones de dólares, tomando en cuenta que 3 de cada 4 personas diabéticas encuentran en países de bajos ingresos.(1)

A nivel de centro y sur América 32 millones de adultos presentan diabetes, aun así, 1 de cada 3 no se encuentra diagnosticado y ha causado aproximadamente 410 mil muertes generando gastos de hasta 65 mil millones de dólares. (1)

En Ecuador en el año 2019 se calculó un total de 6305 muertes por diabetes mellitus incluidas muertes debido a enfermedad renal crónica debida a la diabetes. (1)

La Diabetes mellitus se caracteriza por ser un grupo de trastornos metabólicos en donde existe un incremento de glucosa plasmática, para la misma se han propuesto dos mecanismos patogénicos de principal relevancia, son la destrucción de las células β pancreáticas debido a procesos autoinmunes y la resistencia progresiva celular a la acción de la insulina. (2)

Los trastornos metabólicos diabéticos se pueden clasificar en 4 tipos. Diabetes tipo 1 que se caracteriza porque existe una destrucción de las células beta pancreáticas mediadas por procesos inmunológicos que da como resultados la deficiencia parcial o en la mayoría de los casos total de insulina, tiene predominancia de aparición en etapas de la niñez y juveniles, aunque se puede encontrar latente en adultos.(2,3)

Diabetes tipo 2 es un trastorno que se manifiesta debido a que las células del cuerpo adquieren resistencia a la acción de la insulina lo que por consiguiente produce una pérdida progresiva de la función de las células beta pancreáticas. (3)

Diabetes gestacional, se manifiesta o se diagnostica durante el proceso de embarazo, generalmente se habla se segundo y tercer trimestre de este, siempre y cuando no se tengan antecedentes de diabetes mellitus previos al embarazo. (3)

Otros trastornos específicos de diabetes: se caracterizan porque incluye patologías que pueden afectar la función exocrina del páncreas, por ejemplo, procesos traumáticos, inflamatorios o infecciosos así como trastornos de órganos endógenos incluyendo enfermedades de la glándula suprarrenal. También se toma en cuenta alteraciones producidas por fármacos y defectos genéticos. (3)

Los factores de riesgo que participan incrementando el riesgo de aparición de diabetes mellitus son importantes para la prevención de esta enfermedad, entre los más importantes se encuentran aquellos que pueden ser modificados como por ejemplo la obesidad, el sedentarismo, los desórdenes del sueño o la administración de medicamentos como corticoesteroides. Así como aquellos que no se pueden alterar, pero es importante su

conocimiento para detectar población en riesgo, entre ellos se encuentra un historial familiar de diabetes, la edad ya que el riesgo incrementa a mayor edad.(3,4)

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se centra en un grupo de cambios producidos debido a la hiperglicemia, los criterios para su confirmación se centran en cuatro pilares fundamentales: Hemoglobina glicosilada mayor a 6.5% o su equivalente 48mmol/mol. Glucemia en ayuno de al menos 8 horas mayor a 126 mg/dl o 7mmol/l. Glucemia dos horas posteriores a una sobrecarga de 75 gr que sea mayor a 200 mg/dl o 11,1mmol/l. Glucemia al azar mayor a 200 mg/dl o 11.1 mmol/l. (3,5)

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 tiene varios enfoques en dependencia del momento del diagnóstico, las manifestaciones clínicas, las condiciones de vida de los pacientes, las complicaciones que ha desarrollado hasta al momento. El enfoque inicial está basado en la detección de hábitos dañinos y la modificación del estilo de vida del paciente como por ejemplo, control de su peso, alimentación saludables y actividad física, logrando en muchos casos el control de la enfermedad, si no se logra el control es necesario incluir una terapia farmacológica, la cual debe ser elegida en dependencia de factores del paciente como edad, comorbilidades y preferencias, el incluir las medidas farmacológicas y no farmacológicas para el manejo integral se ha convertido en una práctica muy beneficiosa para los pacientes. (2,5)

Los objetivos del tratamiento mencionados por las guías actuales de tratamiento se centran en 3 pilares. Hemoglobina glicosilada menor a 7% o 53mmol/mol. Glucosa plasmática capilar preprandial de 80 – 130 mg/dl o 4.4 – 7.2 mmol/L. Pico de glucosa plasmática capilar posprandial menor a 180 mg/dl o 10 mmol/l, de esa manera se busca retrasar lo más posible la aparición de complicaciones y mejorar la calidad de vida. (2,5)

El microbiota intestinal se conoce como una agrupación de microorganismos que puede estar conformado por bacterias, virus, hongos y otros microorganismos que se encuentran habitando el tracto gastrointestinal coexistiendo en un proceso de simbiosis, La flora intestinal cumple una función importantísima en el proceso de digestión de alimentos y absorción de nutrientes, así como también tiene funciones para la regulación del sistema inmunológico. (4)

La relación que mantiene la diabetes mellitus y el microbiota intestinal no se termina de comprender, pero se ha observado que la composición del microbiota intestinal tiene la capacidad de alterar procesos para la regulación del metabolismo de la glucosa y la inflamación. Por lo que podría estar implicada tanto en el desarrollo de diabetes mellitus así como la regulación del metabolismo de la glucosa y de esa manera disminuir el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 además de ser una diana importante coadyuvante al tratamiento de esta patología. (4)

1.1. Planteamiento del problema

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica y multifactorial que afecta a millones de personas en todo el mundo. Esta condición no solo tiene un impacto significativo en la

calidad de vida de los individuos afectados, sino que también conlleva una carga económica y de salud pública considerable.(1)Conforme incrementa de manera significativa la prevalencia de diabetes mellitus a nivel mundial es necesaria la comprensión adecuada de los mecanismos subyacentes y realizar una búsqueda de enfoques innovadores con la finalidad de mejorar el control glucémico y reducir las complicaciones para generar una mejor calidad de vida, en este contexto se ha reconocido cada vez más el papel fundamental que el microbiota intestinal en la fisiopatología de la diabetes mellitus.

1.2. Justificación

La diabetes mellitus es una enfermedad en la cual se espera que su prevalencia continúe aumentando en todo el mundo en los próximos años.(1) Es cierto que existen varios factores de riesgo asociados a su desarrollo que se han identificado como la obesidad o sedentarismo, sin embargo, la relación entre el microbiota intestinal y la diabetes mellitus es un campo relativamente poco explorado que aún no se comprende del todo.(6) La investigación actual sugiere que la composición de la flora intestinal está involucrada en procesos del metabolismo de la glucosa, así como de la inflamación.(4) Debido a ello es importante investigar esta relación para comprender de mejor manera los mecanismos subyacentes detrás del microbiota intestinal y la diabetes mellitus, no solo para la prevención sino para tener la capacidad de plantear nuevas estrategias innovadoras de tratamiento y control glucémico basadas en la composición del microbiota intestinal, generando oportunidades para mejorar la calidad de vida de la población diabética mundial.

1.3. Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica para obtener información actualizada sobre el papel del microbiota intestinal en el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y explorar las posibles implicaciones terapéuticas para mejorar el manejo de la enfermedad.

1.4. Objetivos específicos

1. Analizar la composición y diversidad del microbiota intestinal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y compararla con individuos sanos.
2. Evaluar la asociación entre la disbiosis del microbiota intestinal y el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, considerando parámetros como los niveles de glucosa en sangre, la sensibilidad a la insulina y los marcadores inflamatorios.
3. Estudiar los mecanismos por los cuales el microbiota intestinal puede influir en el metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética, explorando vías metabólicas, metabolitos microbianos y posibles interacciones entre el microbiota y las células del huésped.
4. Revisar estrategias terapéuticas basadas en la modulación del microbiota intestinal para mejorar el control glucémico y reducir las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus tipo 2, como enfermedades cardiovasculares, nefropatía y neuropatía.

2. CAPITULO II METODOLOGIA

2.1. Tipo y Diseño de Investigación

Este estudio se define como una investigación de tipo revisión bibliográfica, que tiene como objetivo sintetizar y analizar la literatura científica existente relacionada con la diabetes mellitus y el microbiota intestinal basándose en la recopilación y el análisis crítico de investigaciones previas.

En términos de diseño, se trata de una investigación básica no experimental con un enfoque descriptivo retrospectivo transversal y documental. Esto significa que se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica publicada hasta la fecha.

El enfoque descriptivo implica la recopilación y la síntesis de información existente sobre la relación entre la diabetes mellitus y el microbiota intestinal. Se busca comprender y resumir los hallazgos de investigaciones previas sin modificar las condiciones o variables del entorno.

El enfoque retrospectivo transversal obtiene protagonismo en la recopilación de datos de múltiples fuentes de investigaciones previas que abarcan un período de tiempo considerable (desde el año 2016 hasta 2023 en este caso).

La investigación se basa principalmente en la recopilación de documentos científicos, como estudios, artículos, revisiones y otros documentos publicados en revistas académicas, libros y repositorios científicos. No se realizan experimentos ni se recopilan datos primarios.

Este tipo y diseño de estudio permiten realizar una revisión bibliográfica completa y detallada de la literatura científica existente sobre la relación entre la diabetes mellitus y el microbiota intestinal. El enfoque descriptivo y retrospectivo permitirá una comprensión profunda de esta relación y la identificación de patrones y tendencias en la investigación.

2.2. Técnicas de recolección de Datos

La recopilación de datos comenzó con una búsqueda exhaustiva de la literatura científica relacionada con la diabetes mellitus y el microbiota intestinal. Esta búsqueda se realizó en bases de datos académicas reconocidas, como PubMed, Scopus y Web of Science, así como en repositorios científicos y revistas especializadas en ciencias de la salud y biología.

Se utilizaron términos de búsqueda específicos y palabras clave relacionadas con la diabetes mellitus, la microbiota intestinal y conceptos afines. Algunos ejemplos de términos de búsqueda incluyeron "diabetes mellitus," "microbiota intestinal," "disbiosis," "resistencia a la insulina," y otros relevantes.

Además de las bases de datos académicas, se exploraron repositorios científicos, revistas académicas y libros relacionados con el tema para asegurar la recopilación exhaustiva de información.

Los estudios y documentos identificados a través de la búsqueda de literatura se sometieron a una primera evaluación de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Aquellos que cumplieron con estos criterios se seleccionaron para su análisis detallado.

Se mantuvo un registro de los estudios y documentos seleccionados, incluyendo detalles como el título, los autores, el año de publicación, la fuente y la URL o la referencia completa. Esto facilitó la organización y referencia futura de las fuentes.

2.3. Universo y muestra

El universo de esta investigación incluye la literatura científica disponible relacionada con la diabetes mellitus y el microbiota intestinal en el período comprendido entre los años 2016 y 2023. Este universo abarca una amplia gama de estudios, artículos y documentos científicos publicados en inglés y español.

Para la selección de estudios y documentos que formarán parte de la muestra, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- **Período de Tiempo:** Se incluyeron estudios y artículos publicados entre los años 2016 y 2023 para asegurar una revisión actualizada de la literatura científica.
- **Idioma:** Se consideraron estudios y documentos escritos en inglés y español debido a la competencia lingüística del equipo de investigación.
- **Relevancia Temática:** Se seleccionaron estudios que abordan directamente la relación entre la diabetes mellitus y el microbiota intestinal. Esto incluyó investigaciones sobre cambios en la composición del microbiota, sus efectos en la resistencia a la insulina y los posibles mecanismos subyacentes.

Se aplicaron criterios de exclusión para garantizar la calidad y relevancia de la muestra:

- **Estudios No Relacionados:** Se excluyeron estudios que no estaban relacionados con la diabetes mellitus y el microbiota intestinal.
- **Idioma:** Se excluyeron estudios en idiomas diferentes a inglés o español debido a limitaciones lingüísticas.
- **Calidad Metodológica Deficiente:** Se descartaron estudios con problemas metodológicos graves o falta de rigor científico.

La técnica de muestreo utilizada fue el muestreo no probabilístico por conveniencia. Se seleccionaron estudios y documentos que estaban fácilmente disponibles y eran relevantes para los objetivos de la investigación. Dado que la investigación se basa en la revisión de la literatura existente, esta técnica es apropiada para identificar los estudios más pertinentes y representativos.

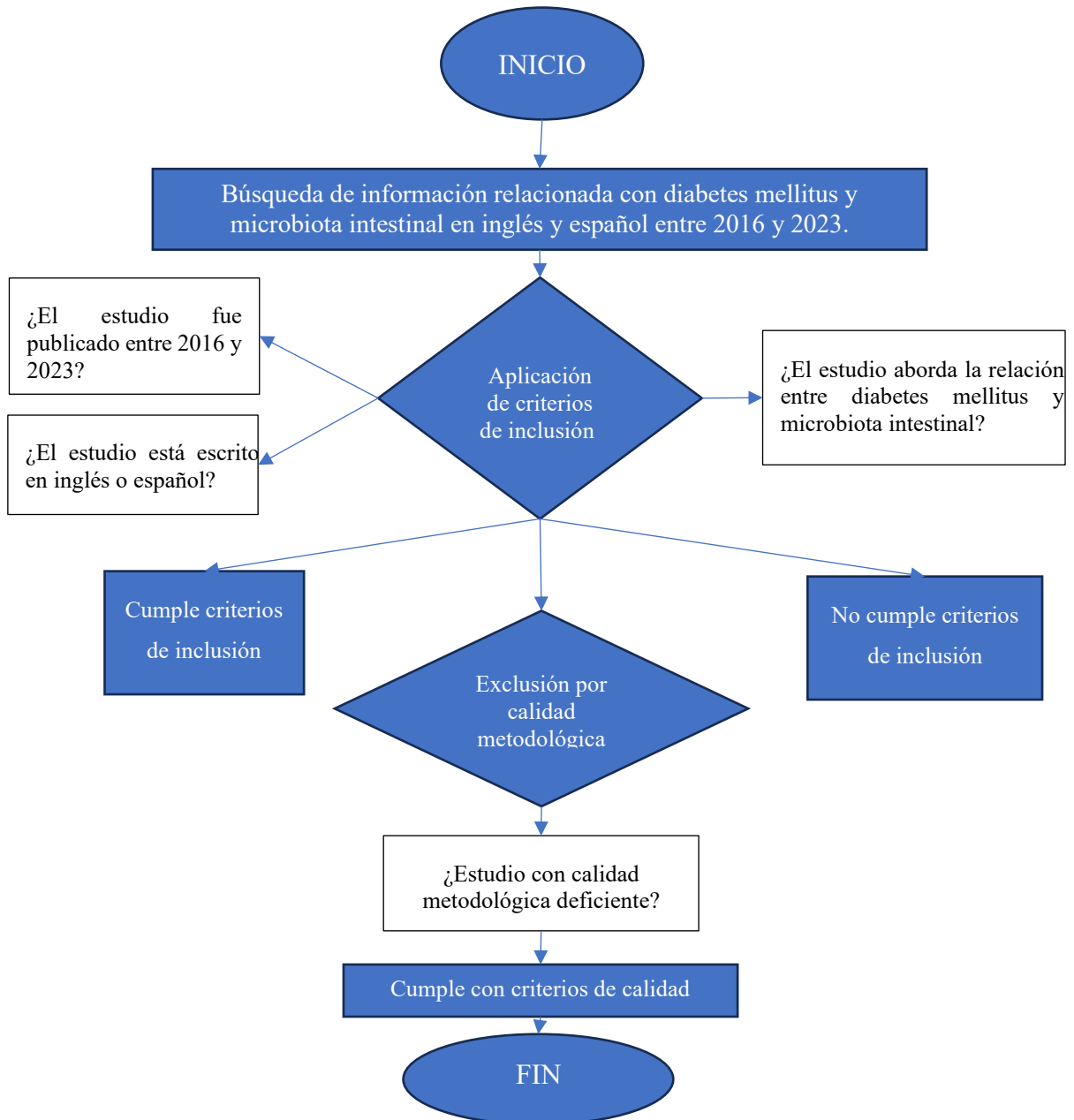
2.4. Métodos de análisis, y procesamiento de datos.

Durante el análisis de contenido teórico, los estudios seleccionados se sometieron a un proceso de codificación y categorización. Los conceptos y hallazgos clave identificados en

los estudios fueron codificados y agrupados en categorías temáticas. Estas categorías incluyeron "Composición de la Microbiota," "Mecanismos de Interacción," "Impacto en la Glucosa," y "Terapias Potenciales."

Se observaron patrones emergentes en la literatura. Por ejemplo, se notó que varios estudios informaban una disminución en la diversidad de especies bacterianas en personas con diabetes tipo 2. Además, se encontraron indicios de que la inflamación sistémica podría estar relacionada con cambios en el microbiota intestinal.

Ilustración 1 Diagrama de recopilación y elección de bibliografía



Fuente: Elaboración propia

3. CAPITULO III MARCO TEORICO

3.1. Microbiota intestinal

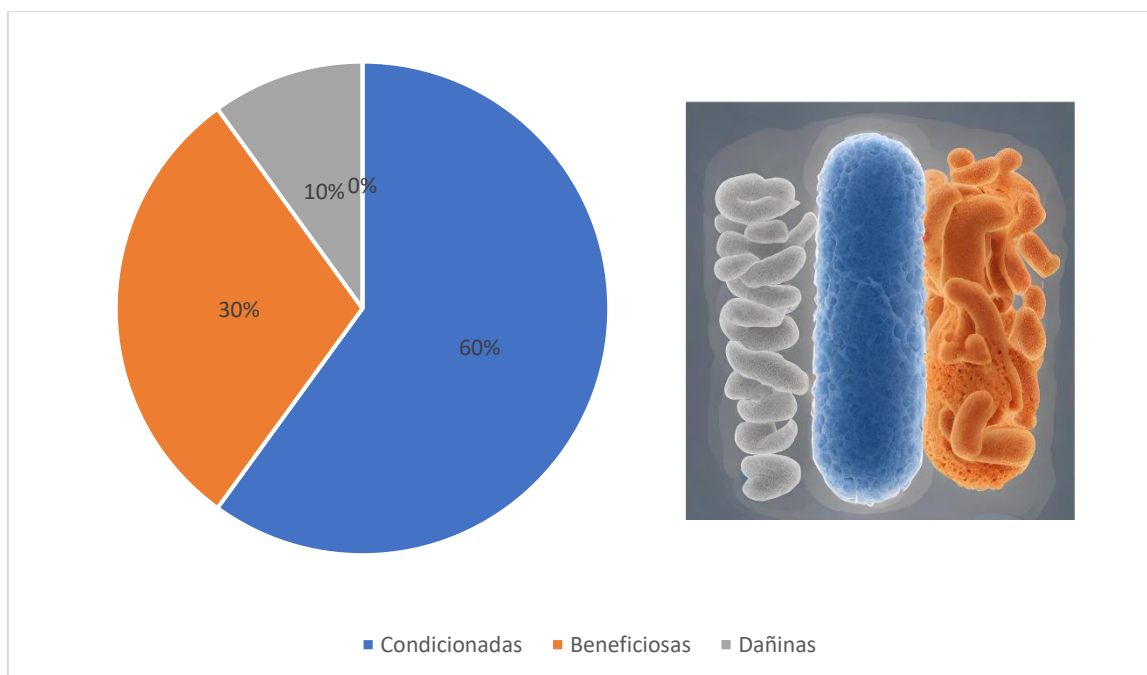
En cada rincón del tubo digestivo, desde la boca hasta el recto y ano se encuentran existentes microorganismos que conviven a manera de simbiosis con el ser humano, es decir que se produce un beneficio mutuo, esta se encuentra compuesta por todo tipo de microorganismos como bacterias en mayor cantidad, aunque también se encuentran virus y hongos. En general se estima que existen aproximadamente 100 billones de bacterias en nuestro intestino.(7)

Se pueden identificar dentro de los principales filos bacterianos y más abundantes del intestino a Firmicutes (Lactobacillus, Enterococcus, Clostridium) y Bacteroidetes, representando aproximadamente el 90 % del microbiota intestinal, sin embargo, se ha podido presenciar a filos como: Proteobacteria (Enterobacteria), Actinobacteria (Bifidobacterium), Fusobacteria, Verrucomicrobia y Cyanobacteria y se calcula que puede haber más de 160 filos de bacterias distintas alojadas. (8,9)

En orden de importancia se encuentra a la cabeza Firmicutes y Bacteroidetes, debido a que tiene participación en distintos procesos metabólicos subsecuentes en el intestino, asociando una alteración o desequilibrio en la proporción de estas a enfermedades de carácter metabólico como la diabetes mellitus, obesidad o síndromes inflamatorios. Firmicutes tiene funciones de fermentación de carbohidratos que son complejos para la producción de ácidos grasos de cadena corta, por otro lado, Bacteroidetes es capaz de metabolizar polisacáridos complejos para producir ácidos grasos de cadena corta y gases como el metano e hidrogeno. (8)

La flora bacteriana puede ser segregada en tres principales categorías en dependencia de su papel para el cuerpo humano y su prevalencia, teniendo en mayor cantidad con 60%, 30% y 10% a patógenas condicionales, beneficiosas y dañinas respectivamente. Aquellas beneficiosas (Bifidobacterium, Lactobacillus) tienen la capacidad de mantener una homeostasis a través de la eliminación de sustancias dañinas, así como propiciar el peristaltismo, evitar procesos diarreicos o de constipación, además de evitar la invasión por otros patógenos. Por otro lado, las que se consideran dañinas (Escherichia coli, Klebsiella, clostridium tetani, Bacteroides, Proteus) se enfocan en la producción de ciertas sustancias que pueden ser lesivas, alterando la peristalsis intestinal y favoreciendo la invasión de patógenos. Los patógenos condicionales necesitan de ciertas condiciones para que produzcan alteraciones en la homeostasis del intestino. (8,9)

Ilustración 2 Clasificación y distribución del microbiota intestinal



Fuente: Elaboración propia

3.2. Disbiosis del microbiota intestinal en la Diabetes Mellitus tipo 2

El microbiota intestinal de los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, es distinto a una persona sana, existen diferencias en las relaciones de los filos más importantes, por lo que se asocia la disbiosis del microbiota intestinal como un factor común en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.(10)Al igual que en pacientes con obesidad y síndrome metabólico.(11)

El microbiota intestinal se encarga de metabolizar ciertas sustancias como los carbohidratos complejos para convertirlos en oligosacáridos y monosacáridos, los cuales posteriormente se convertirán en ácido butírico, acético y propiónico a través de procesos de fermentación. Se sabe que estos ácidos de cadena corta tienen la función de mantener con energía las células epiteliales colónicas, tener actividades antiinflamatorias con supresión de citoquinas, incluso favoreciendo a la apoptosis de células neoplásicas del colon.(12) Además de ser capaces de incrementar los valores de GLP-1 estimulando su secreción a través de su receptor.(13) Por lo tanto, la participación del microbiota intestinal en los procesos metabólicos está estrechamente ligado a la homeostasis de la glucosa.(14)

En el año 2021 se realiza un estudio aleatorio y doble ciego controlado con placebo en 12 personas de sexo masculino con síndrome metabólico con monitorización continua de glucosa en donde se realizan infusiones duodenales de *A. soehngeni*. Provocando en los individuos de estudio un aumento en la secreción postprandial de GLP-1 (péptido similar al glucagón 1), además de un incremento en la liberación de ácidos biliares, asegurando

también en la secreción secundaria de ácidos biliares secundarios promueve la liberación de GLP-1 por parte de las células L intestinales. (13)

Aquellas personas que mantengan una composición de microbiota intestinal alterada, relativamente baja son más propensas a relacionarse con resistencia a la insulina y dislipidemia, centrándose en la disminución de bacterias productoras de butirato.(10,11)

Además, un aumento de Firmicutes y disminución de Bacteroidetes se relacionan con pacientes obesos. Todos estos cambios promueven el desarrollo y la cronicidad de la diabetes mellitus. (15)

Otra diana de atención es el sistema inmune, ya que el microbiota intestinal actúa presentando los componentes bacterianos a las células dendríticas para la producción y secreción de sustancias antiinflamatorias como Interleucina 10, provocando un ambiente de tolerancia para el microbiota y a la par estimulando la actividad de nuestro sistema inmune, por lo que el microbiota intestinal participa activamente en mantener activo y con homeostasis el sistema inmunitario del huésped.(12)

Una alteración entre los dos filos bacterianos principales que forman parte del microbiota intestinal, concretamente un incremento en Firmicutes y disminución en Bacteroidetes está relacionado a síndrome metabólico, ya que una disbiosis bacteriana y una disminución en la capacidad del sistema inmune provocarían endotoxemia metabólica, causada por bacterias o sus fragmentos que atraviesan la barrera intestinal y se posicionan en la sangre, favoreciendo inflamación sistémica.(15). Siendo la inflamación sistémica un factor de riesgo y predisponente para alteraciones como resistencia a la insulina, obesidad y por ende diabetes mellitus. (16)

3.3. Mecanismos por los cuales el microbiota intestinal interviene en el metabolismo de la diabetes mellitus tipo 2.

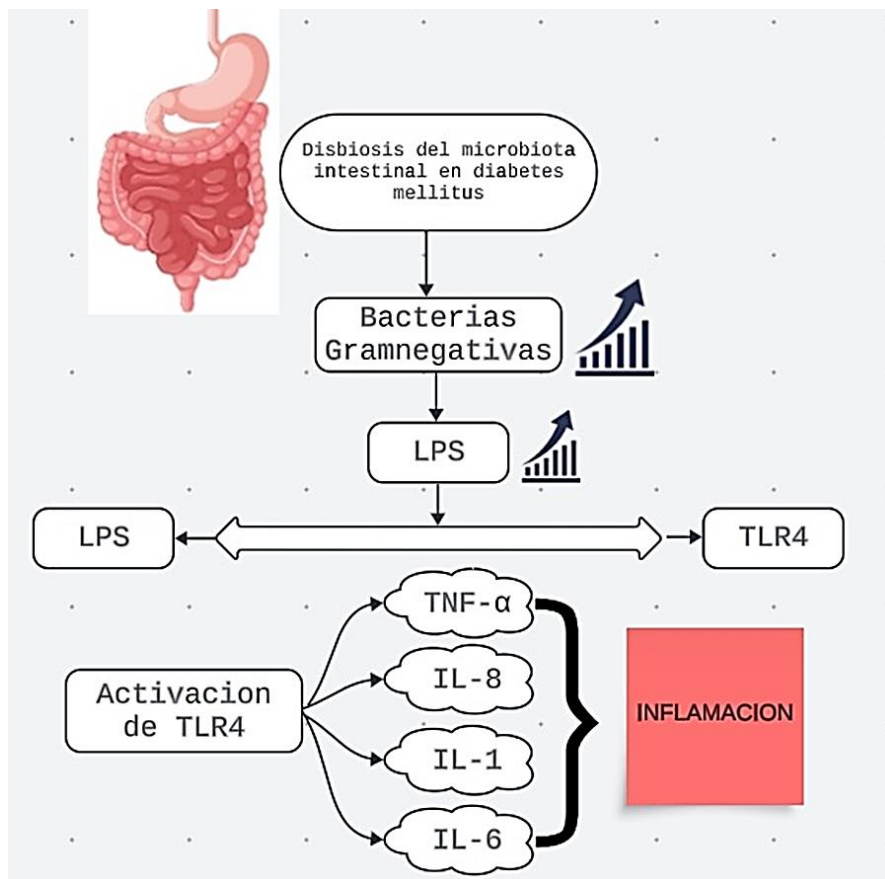
3.3.1. Inflamación

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica la cual está relacionada a procesos inflamatorios crónicos mediados con sustancias proinflamatorias como FNT- α , IL-1, IL-6, IL-8 se encuentran incrementadas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, concretamente relacionados con resistencia a la insulina.(17) La inflamación tiene la capacidad de modificar la estructura de las células B de los islotes pancreáticos provocando deficiencias en cuanto a la secreción de insulina mediados por procesos de apoptosis, de igual manera se piensa que participa alterando las células endoteliales dando como resultado un transporte inadecuado de insulina y por lo tanto favoreciendo la resistencia a la misma.(9) Parte del microbiota intestinal tiene la capacidad de producir sustancias antiinflamatorias como IL-10 (interleucina 10), producida por algunas bacterias por ejemplo: *Bacteroides fragilis* y *Akkermansia muciniphila*.(18)

Se encuentran implicados también los lipopolisacáridos (LPS) favoreciendo a la endotoxemia metabólica.(18) los LPS son moléculas que se encuentran formado parte de la pared celular bacteriana principalmente en bacterias Gramnegativas, caracterizándose por

ser impulsores de inflamación.(15) El desequilibrio del microbiota intestinal tiene la capacidad de aumentar la expresión y secreción de LPS.(19) La endotoxemia metabólica se encuentra estrechamente ligada a la disbiosis del microbiota intestinal y a la permeabilidad de la barrera intestinal, producida por la traslocación de bacterias, fragmentos o sustancias bacterianas hacia la sangre.(11) Los LPS actúan a través de la activación de receptores específicos, los cuales identifican a microorganismos patógenos para posteriormente generar una respuesta inmune, entre ellos se encuentra el receptor TLR4 quien detecta a los LPS de bacterias y genera una respuesta, que en primera instancia es necesaria para eliminar la infección, sin embargo una sobre activación de este, debido a una sobre expresión de LPS da como resultado una expresión sostenida de citocinas proinflamatorias, dando lugar a la endotoxemia metabólica.(8) La endotoxemia asociada a la inflamación crónica representa un factor importante para la aparición de resistencia a la insulina, síndrome de ovario poliquístico y diabetes mellitus.(11)

Ilustración 3 Disbiosis intestinal como mecanismo para el desarrollo de inflamación y diabetes mellitus



Fuente: Elaboración propia

3.3.2. Ácidos grasos de cadena corta

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son sustancias producidas por microorganismos del microbiota intestinal. Son carboxilos, los cuales se encuentran formados por ácidos

carboxílicos compuestos por distintos números de carbonos.(20) Incluyen el ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico como más abundantes e importantes.(9) Estos son producto de la fermentación de carbohidratos no digeribles a nivel intestinal por el microbiota intestinal.(15) Se ha relacionado a Bacteroides, Clostridium, Bifidobacterium como principales productores de ácidos grasos de cadena corta.(9) Estos tienen distintas funciones como la regulación de la función de las células B de los islotes pancreáticos, así como participar en la circulación de la vena hepática porta con monosacáridos, además de favorecer el metabolismo de la gluconeogénesis hepática.(9) En la diabetes mellitus existe una alteración de la flora bacteriana intestinal en donde existe una disminución de bacterias productoras de AGCC, por lo que tomando en cuenta todo lo dicho se relacionan estrechamente a la fisiopatología de la misma. (21)

Los AGCC se encuentran en mayor proporción en el colon, en donde son absorbidos. Se ha demostrado que tienen la capacidad de mejorar el ambiente colónico y reducir la presencia de colonias patógenas en el mismo, de igual manera, están asociados a la moderación de factores y sustancias inflamatorias, reduciendo así la inflamación crónica colónica y se asocia a un incremento de la secreción de sustancias antiinflamatorias como IL-10 a través de su efecto en las células T, por lo que una disminución en los AGCC desencadenaría la inflamación. (4,9)

Los ácidos grasos de cadena corta tienen receptores específicos, los más importantes debido a su participación en el metabolismo de la glucosa son el GPR41 y GPR43.(22) GPR41 y GPR43 son receptores acoplados a proteína G los cuales se encuentran en su mayoría en el tejido adiposo, en las células epiteliales del colon, páncreas, bazo, así como células mononucleares en sangre periférica.(23)

En el caso de GPR41 los AGCC regulan la actividad energética y de gluconeogénesis al ligarse a este receptor, por lo que una disminución de estos reduciría la capacidad de activar los receptores y por lo tanto altera la secreción de insulina que se encuentra regularizada por GPR41 en las células β pancreáticas.(9,23) De la misma manera GPR41 tiene funciones en la regulación de la secreción de péptido YY (PYY) a nivel de las células L intestinales.(9) PYY tiene varias funciones metabólicas, entre ellas se encuentre la disminución del apetito generando señales de saciedad, al igual que la disminución de la motilidad intestinal, reduciendo de esa manera la ingesta excesiva de alimentos.(24)

GPR43 por su parte está asociado a la fisiología de la insulina, permitiendo mantener el equilibrio energético.(9) La disminución de AGCC debido a la disbiosis bacteriana intestinal causa alteraciones en la vía de la insulina reduciendo el consumo energético e incrementando el almacenamiento de grasa.(24) Por otra parte, la inactividad de los receptores en las células L intestinales reduce la secreción de GLP-1 provocando apoptosis de células β pancreáticas y por lo tanto déficit de secreción de insulina y disminución de sensibilidad a la misma. (23,24)

Otros procesos que se ha identificado a partir de los AGCC en especial del ácido acético en roedores, es su capacidad para conducir una activación en el sistema nervioso parasimpático promoviendo el incremento de secreción de insulina estimulada por la glucosa, incremento en la secreción de ghrelina, de esa manera favoreciendo a un mayor apetito así como a la

hiperfagia y por ende a la obesidad por lo que se le relaciona como un posible eje para promover el síndrome metabólico y posible diana de tratamiento.(9,23,25,26)

3.3.3. Ácidos biliares

Los ácidos biliares se caracterizan por ser moléculas de tipo esteroide las cuales derivan a nivel hepático de procesos catabólicos del colesterol, estos tienen distintas funciones en los procesos digestivos, al igual que energéticos y en el metabolismo de la glucosa.(27) Los ácidos biliares se pueden transformar en ácidos biliares secundarios por procesos del microbiota intestinal.(28) Existen dos vías amplias que están relacionadas a la fisiología de la diabetes mellitus, mediados principalmente por dos grupos de receptores. El receptor X farnesoide (FXR) y receptor 5 acoplado a proteína G (TGR5).(29)

FXR tiene distintas funciones en el metabolismo de la glucosa, ya que su activación por parte de los ácidos biliares secundarios se relaciona a resistencia a la insulina y modula la absorción de glucosa, de igual manera incrementa la secreción de factor de crecimiento de fibroblasto 15/19 (FGF 15/19) lo que da lugar a un incremento en la síntesis de glucógeno hepático, motivo por el cual la modulación de la activación de FXR tiene gran relevancia en el metabolismo de diabetes mellitus.(30,31)

TGR5 es un receptor el cual se puede encontrar en células intestinales, hígado, adipocitos y SNC. A nivel intestinal al activarse por los ácidos biliares tiene la capacidad de estimar la secreción de GLP-1, mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo la glucemia.(29) En el tejido adiposo marrón y muscular, su activación tiene la capacidad de estimular la secreción de la enzima deiodinasa tipo 2 (DIO2), la cual transforma tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) estimulando de esa manera el gasto energético y termogénesis, por lo tanto la activación de TGR5 es un importante actor en la regulación de la diabetes mellitus.(27,29)

Sin embargo, es importante tener en cuenta que la regulación de la diabetes mellitus es un proceso complejo en el que intervienen múltiples factores. Si bien la activación de TGR5 en el tejido adiposo marrón y muscular puede tener un impacto positivo en la regulación de la diabetes mellitus, es necesario realizar más investigaciones para comprender completamente su papel y su potencial terapéutico.

3.4. Estrategias terapéuticas basadas en la modificación del microbiota intestinal y metabolitos derivados para el manejo de diabetes mellitus.

El manejo de la diabetes mellitus es fundamental para prevenir complicaciones a largo plazo y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La modificación del microbiota intestinal y los metabolitos derivados se ha convertido en un área de investigación prometedora para el manejo de la diabetes mellitus. Se ha demostrado que el microbiota intestinal desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética. La composición y la función del microbiota pueden influir en la resistencia a la insulina, la

inflamación crónica y la función de las células beta pancreáticas, todos ellos factores clave en el desarrollo y progresión de la diabetes mellitus.

Existen diferentes estrategias terapéuticas que se están investigando para modificar el microbiota intestinal y sus metabolitos en el contexto de la diabetes mellitus. Estas incluyen:

3.4.1. Dieta.

La ingesta de alimentos está ligada estrechamente a la composición del microbiota intestinal, así como la fisiopatología de la diabetes mellitus, motivo por el cual es importante determinar que modificaciones en la dieta están asociadas a este objetivo. Una dieta alta en fibra genera oportunidades de mejorar el metabolismo energético por varias vías. Esta tiene la capacidad de atrasar la absorción y digestión de carbohidratos, evitando de esa manera tener picos glicémicos posprandiales, manteniendo más estable su nivel en sangre. (32)

Por otra parte, la fibra se utiliza como principal sustrato para la elaboración de AGCC (ácido acético, butírico y propiónico) por bacterias fermentadoras que forman parte del microbiota intestinal y como se ha hablado anteriormente estos tienen gran importancia en el metabolismo energético por lo que se esperan efectos beneficiosos, mejorando la resistencia a la insulina y la producción de glucosa hepática. Motivo por el cual se recomienda aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra, como frutas, verduras, legumbres y granos enteros, entre otros. (32)

Sin embargo, las diferentes fibras dietéticas pueden desempeñar diferentes funciones reguladoras en la flora intestinal, y las diferencias individuales en la composición de la flora intestinal podrían conducir a diferentes respuestas a la intervención con fibra dietética. La suplementación ciega de AGCC mediante el aumento de la ingesta de fibra dietética puede no lograr el efecto deseado.(32)

3.4.2. Uso de probióticos y prebióticos

Los probióticos son microorganismos vivos, que tienen efectos beneficiosos en el huésped, principalmente al mejorar la homeostasis intestinal. Entre sus funciones principales participan en la generación de vitaminas, promueven el peristaltismo, favorecen la digestión e impiden el crecimiento de patógenos potencialmente peligrosos.(33,34) Se ha identificado que la ingesta de probióticos se relaciona positivamente con mejoría en la resistencia a la insulina y regulación de la glucosa, hasta un cierto grado.(20,33)

Los prebióticos se pueden definir como sustancias las cuales posterior a su ingesta pueden ser convertidas por el microbiota intestinal a productos beneficiosos para el huésped.(33) Existen tres criterios que son necesarios que cumple un prebiótico para considerarse beneficioso, son: a) que sean resistentes al ambiente ácido estomacal; b) que tengan la capacidad de ser fermentados por el microbiota intestinal; c) que promuevan el crecimiento bacteriano de la flora intestinal.(9,20,33) Entre las sustancias que cumplen estas características podemos encontrar: lactulosa, carbohidratos no digeribles (inulina, almidones, celulosa, gomas). (33)

La suplementación con probióticos tiene efectos favorables para el huésped, principalmente bifido bacterias tienen mayores efectos hipoglucemiantes, se ha identificado una disminución significativa de HbA1c, al igual que reducciones en la puntuación HOMA-IR en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. (32)

En conclusión, si bien los prebióticos y probióticos muestran potencial como diana terapéutica para el manejo de la diabetes mellitus, se requiere más investigación para determinar su efectividad y establecer pautas claras para su uso clínico.

3.4.3. Trasplante de microbiota fecal

En casos en los que existe un desequilibrio significativo en la composición del microbiota, se puede considerar el trasplante de microbiota fecal.(34) Este procedimiento consiste en transferir las bacterias intestinales de un donante sano a un receptor con el objetivo de restablecer un microbiota equilibrado.(35) Se ha observado que el trasplante de microbiota fecal puede mejorar la sintomatología de la neuropatía diabética y reducir significativamente la dosis de hipoglucemiantes en pacientes diabéticos.(36,37) La utilización de TMF sola y en conjunto con el uso de metformina mejora significativamente la glucemia en ayunas, posprandial, HbA1c e índice HOMA en cuatro semanas posterior al inicio del tratamiento.(38) TMF reduce la albuminuria, previene el incremento de peso, disminuye la expresión de TNF- α en colon y reduce significativamente la resistencia a la insulina en ratones obesos.(39)

Sin embargo, un ensayo piloto doble ciego controlado con placebo concluyó que no se observan cambios metabólicos significativos.(40)

En general, aunque existen evidencias prometedoras sobre la eficacia del TMF en el tratamiento de la neuropatía diabética y la mejora de los niveles de glucosa, se requieren más estudios clínicos para confirmar estos hallazgos y determinar los posibles mecanismos subyacentes.

Es importante tener en cuenta que estas estrategias terapéuticas basadas en la modulación del microbiota intestinal son áreas de investigación en curso y aún se requiere más evidencia científica para respaldar su eficacia y seguridad en el manejo de la diabetes tipo 2

4. CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. conclusiones

- Se identificó una alteración significativa en la composición y diversidad del microbiota intestinal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con individuos sanos. Esto sugiere una relación estrecha entre la disbiosis y la patogénesis de la enfermedad. Esta disbiosis puede contribuir a la resistencia a la insulina y al control glucémico alterado en los pacientes con diabetes tipo 2.
- La revisión arrojó múltiples vías metabólicas y metabolitos microbianos que podrían estar involucrados en la influencia del microbiota intestinal en el metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética. Se exploraron posibles interacciones entre el microbiota y las células del huésped, brindando una comprensión más clara de los mecanismos subyacentes.
- Se revisaron las estrategias terapéuticas basadas en la modulación del microbiota intestinal como un enfoque prometedor para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estas estrategias no solo apuntan a regular los niveles de glucosa, sino también a reducir las complicaciones asociadas, como enfermedades cardiovasculares, nefropatía y neuropatía, mostrando un potencial impacto positivo en la gestión integral de la enfermedad.
- La modulación del microbiota intestinal a través de intervenciones dietéticas, probióticos o trasplante fecal podría ser una estrategia terapéutica prometedora para mejorar el control glucémico en personas con diabetes tipo 2. Estas intervenciones podrían restaurar la diversidad bacteriana y reducir la inflamación sistémica, lo que a su vez mejoraría la salud metabólica de los pacientes. Sin embargo, se requiere de más investigación para comprender completamente estas interacciones y desarrollar intervenciones más específicas y efectivas

4.2. Recomendaciones

Se recomienda continuar revisando y actualizándose de bibliografía relacionada al tema para comprender mejor los mecanismos subyacentes de la relación entre el microbiota intestinal y la diabetes mellitus tipo 2. Esto incluye estudios que investiguen la influencia de diferentes especies bacterianas y sus metabolitos en el control glucémico y la resistencia a la insulina. Es importante prestar atención a estudios longitudinales para evaluar los cambios en el microbiota intestinal a lo largo del tiempo en personas con diabetes tipo 2. Esto permitirá comprender mejor la dinámica de la disbiosis y su relación con la progresión de la enfermedad.

Se recomienda concienciar a la comunidad médica, así como a los pacientes con diabetes tipo 2, sobre la importancia del microbioma intestinal en el control de la enfermedad. Esto podría implicar programas educativos para médicos, así como para pacientes, acerca de cómo estrategias de modulación del microbioma pueden influir positivamente en el manejo de la enfermedad, esto con la finalidad de una integración de evaluaciones del microbiota intestinal como parte de la evaluación clínica estándar para pacientes con diabetes tipo 2. Esto podría ofrecer información adicional sobre el estado de la enfermedad y guiar estrategias de tratamiento más personalizadas.

Se sugiere aprender a cerca de intervenciones terapéuticas específicas para modular el microbiota intestinal en personas con diabetes tipo 2. Esto puede incluir el uso de probióticos, prebióticos, cambios en la dieta y trasplante fecal. Estas intervenciones podrían ayudar a restaurar la diversidad bacteriana y mejorar el control glucémico en los pacientes, por lo que es fundamental fomentar la colaboración entre investigadores, clínicos y la industria para avanzar en el desarrollo de intervenciones terapéuticas basadas en el microbiota intestinal para el desarrollo de productos probióticos y prebióticos específicos para el manejo de la diabetes tipo 2.

5. CAPITULO V BIBLIOGRAFIA

1. Magliano DJ, Boyko EJ, committee IDA 10th edition scientific. IDF DIABETES ATLAS. IDF DIABETES ATLAS [Internet] Brussels [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 27];1–141. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
2. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019 Apr 9;18(2):104–9.
3. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 2023 Jan 1;135:7–17.
4. Zhang L, Chu J, Hao W, Zhang J, Li H, Yang C, et al. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 27];2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447287/>
5. Feldman H, ElSayed NA, McCoy RG, Moverley J, Oser SM, Segal AR, et al. Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* [Internet]. 2023 Jan 2 [cited 2023 Sep 27];41(1):4–31. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/cd23-as01>
6. Wu J, Yang K, Fan H, Wei M, Xiong Q. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 27];14:1114424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37229456>
7. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Oct 11];65(2):330–9. Available from: <https://gut.bmj.com/content/65/2/330>
8. De Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Oct 11];71(5):1020–32. Available from: <https://gut.bmj.com/content/71/5/1020>
9. Ma Q, Li Y, Li P, Wang M, Wang J, Tang Z, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Sep 1;117:109138.
10. Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. Vol. 12, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
11. Duan L, An X, Zhang Y, Jin D, Zhao S, Zhou R, et al. Gut microbiota as the critical correlation of polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 Oct 1;142:112094.

12. Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C, Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 12];110(1):51–6. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Koopen A, Witjes J, Wortelboer K, Majait S, Prodan A, Levin E, et al. Duodenal *Anaerobutyricum soehngenii* infusion stimulates GLP-1 production, ameliorates glycaemic control and beneficially shapes the duodenal transcriptome in metabolic syndrome subjects: a randomised double-blind placebo-controlled cross-over study. *Gut* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Oct 11];71(8):1577–87. Available from: <https://gut.bmj.com/content/71/8/1577>
14. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Oct 12];51:102590. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S235239641930800X/fulltext>
15. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell & Bioscience* 2017 7:1 [Internet]. 2017 Oct 25 [cited 2023 Oct 12];7(1):1–14. Available from: <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-017-0183-1>
16. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020 Oct 16;11:571731.
17. Machado-Villarroel L, Montano-Candia M, Abraham Dimakis-Ramírez D. Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis [Internet]. 2017. Available from: <http://www.medigraphic.com/actamedica>
18. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Oct 13];51:102590. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S235239641930800X/fulltext>
19. Wang PX, Deng XR, Zhang CH, Yuan HJ. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 11];133(7):808–16. Available from: https://journals.lww.com/cmj/fulltext/2020/04050/gut_microbiota_and_metabolic_syndrome.9.aspx
20. Snelson M, de Pasquale C, Ekinci EI, Coughlan MT. Gut microbiome, prebiotics, intestinal permeability and diabetes complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 May 1;35(3):101507.

21. Du L, Li Q, Yi H, Kuang T, Tang Y, Fan G. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in type 2 diabetes mellitus. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2022 May 1;149.
22. Lin Y, Lv Y, Mao Z, Chen X, Chen Y, Zhu B, et al. Polysaccharides from *Tetrastigma Hemsleyanum* Diels et Gilg ameliorated inflammatory bowel disease by rebuilding the intestinal mucosal barrier and inhibiting inflammation through the SCFA-GPR41/43 signaling pathway. *Int J Biol Macromol*. 2023 Oct 1;250:126167.
23. Ang Z, Ding JL. GPR41 and GPR43 in obesity and inflammation - Protective or causative? *Front Immunol*. 2016 Feb 1;7(FEB):181337.
24. Said HM. *Physiology of the Gastrointestinal Tract, Sixth Edition*. Physiology of the Gastrointestinal Tract, Sixth Edition. 2018 Jan 1;1–2:1–1687.
25. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, et al. Acetate mediates a microbiome–brain– β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 2016 534:7606 [Internet]. 2016 Jun 8 [cited 2023 Oct 15];534(7606):213–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature18309>
26. Liddle RA. Regulation of Pancreatic Secretion. *Physiology of the Gastrointestinal Tract, Sixth Edition*. 2018 Jan 1;2:895–929.
27. Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Oct 15];152(7):1679-1694.e3. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508517301579/fulltext>
28. Shapiro H, Kolodziejczyk AA, Halstuch D, Elinav E. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2018 Feb 5 [cited 2023 Oct 15];215(2):383–96. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20171965>
29. Chiang JYL, Ferrell JM. Liver and Biliary Tract Physiology/Pathophysiology: Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2023 Oct 15];318(3):G554. Available from: [/pmc/articles/PMC7099488/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811161/)
30. Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An Intestinal Microbiota–Farnesoid X Receptor Axis Modulates Metabolic Disease. *Gastroenterology*. 2016 Nov 1;151(5):845–59.
31. Chiang JYL, Ferrell JM. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2022 May 15;548:111618.
32. Li G, Feng H, Mao XL, Deng YJ, Wang XB, Zhang Q, et al. The effects of probiotics supplementation on glycaemic control among adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *J Transl Med* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Oct 17];21(1):1–16. Available from:

<https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-023-04306-0>

33. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients* 2016, Vol 8, Page 173 [Internet]. 2016 Mar 18 [cited 2023 Oct 17];8(3):173. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/3/173/htm>
34. Salgaço MK, Oliveira LGS, Costa GN, Bianchi F, Sivieri K. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Oct 16];103(23–24):9229–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664483/>
35. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019 Mar 1;118:S23–31.
36. Cai TT, Ye XL, Yong HJ, Song B, Zheng XL, Cui BT, et al. Fecal microbiota transplantation relieve painful diabetic neuropathy: A case report. *Medicine* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Oct 17];97(50). Available from: </pmc/articles/PMC6320208/>
37. Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Mar 24;10:522660.
38. Wu Z, Zhang B, Chen F, Xia R, Zhu D, Chen B, et al. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Jan 4;12:1089991.
39. Bastos RMC, Simplício-Filho A, Sávio-Silva C, Oliveira LF V., Cruz GNF, Sousa EH, et al. Fecal Microbiota Transplant in a Pre-Clinical Model of Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity and Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Oct 17];23(7):3842. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3842/htm>
40. Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J, Soto MT, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Oct 17];17(3):e1003051. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003051>

6. CAPITULO VI ANEXOS

Anexo 1: Criterios Diagnostico de Diabetes Mellitus Tipo 2

Criterios para el Tamizaje y Diagnóstico de Prediabetes y Diabetes		
A1C	5,4-6,4% (39-47 mmol/mol)	≥6,5 %(48mmol/mol)
FPG	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/mol/L)	≥126 mg/dl (7,0 mmol/l)
Glucemia dos horas después de sobrecarga 75 gr	140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/mol/L)	≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Glucemia al azar	-	≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)

Anexo 2: Metas a alcanzarse en el control glucémico de pacientes diabéticos.

Características del paciente/Estado de salud	Razón fundamental	Meta razonable de A1C ‡	Glucosa en ayunas o preprandial	Glucosa a la hora de acostarse	PA	Lípidos
Saludable (pocas enfermedades crónicas coexistentes, estado cognitivo y funcional intacto)	Mayor esperanza de vida restante	<7,0-7,5 % (53-58 mmol/mol)	80-130 mg/dl (4,4-7,2 mmol/l)	80-180 mg/dL (4,4-10,0 mmol/L)	<130/80 mmHg	Estatina, a menos que esté contraindicada o no se tolere
Complejo/intermedio (múltiples enfermedades crónicas coexistentes * o dos o más impedimentos instrumentales de AVD o deterioro cognitivo de leve a moderado)	Esperanza de vida restante intermedia, alta carga de tratamiento, vulnerabilidad a la hipoglucemia, riesgo de caídas	<8,0 % (64 mmol/mol)	90-150 mg/dL (5,0-8,3 mmol/L)	100-180 mg/dL (5,6-10,0 mmol/L)	<130/80 mmHg	Estatina, a menos que esté contraindicada o no se tolere
Salud muy compleja/mala (LTC o enfermedades crónicas en etapa terminal ** o deterioro cognitivo de moderado a grave o dos o más deterioros de ADL)	La esperanza de vida restante limitada hace que el beneficio sea incierto	Evite depender de A1C; Las decisiones sobre el control de la glucosa deben basarse en evitar la hipoglucemia y la hiperglucemia sintomática.	100-180 mg/dL (5,6-10,0 mmol/L)	110-200 mg/dL (6,1-11,1 mmol/L)	<140/90 mmHg	Considere la probabilidad de beneficio con estatinas

Diabetes [Internet]. 2023 Jan 2 [cited 2023 Sep 27];41(1):4-31. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/cd23-as01>