Ciencias Clínicas: Revisión de la Literatura
https://doi.org/10.55361/cmdlt.v15i1.20

Microbiota intestinal en pacientes con Diabetes Mellitus: análisis de la evidencia actual. Revisión sistemática.

Gianfranco Martinez-Colarossi[1], *Zuleibis Melean López*[1], *Fernando Javier Carrera-Viñoles*[2].

Resumen

La microbiota intestinal corresponde al conjunto de microorganismos que se encuentran como entes comensales del intestino, principalmente formada por bacterias Gram negativas, cuyas proporciones parecen estar asociadas con eventos inmunopatológicos que la correlacionan con enfermedades metabólicas como Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 por lo que se analiza la evidencia actual sobre la microbiota intestinal y su relación con los dos tipos principales de Diabetes Mellitus, se indaga sobre mecanismos fisiopatológicos mediados principalmente por lipopolisacáridos de membrana y su expresión dentro de la patogénesis de la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Se realiza una revisión narrativa de 34 artículos posterior a una selección inicial de 50 a través de buscadores como *PubMed, Google Scholar, CrossRef y Scielo*, asociados con Microbiota Intestinal y Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Se relaciona principalmente con *Bacteroides* spp. como bacilo diabetogénico vinculado a mecanismos de autoinmunidad descritos en Diabetes Mellitus tipo 1 y en menor medida a resistencia a la insulina en Diabetes Mellitus tipo 2. Se vinculan altas concentraciones de *Akkermansia muciniphila* como factor protector en el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2. Se concluye que dentro de la bibliografía consultada existe una importante correlación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades metabólicas, conllevando a estados disbiosis que producen manifestaciones patológicas de enfermedades multifactoriales ya conocidas como lo son la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2

Palabras clave: microbiota intestinal, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, lipopolisacáridos.

Gut microbiota in patients with Diabetes Mellitus: assessing current evidence. Systematic review

Abstract

Gut Microbiota is defined as the assemblage of living microorganisms in a defined environment: the gut, which consists mainly in Gram negative bacteria that are linked to immunopathological events related to metabolic diseases such a Diabetes Mellitus type 1 and type 2. The objective is to analyze the current evidence on the relationship between Gut Microbiota and Diabetes Mellitus type 1 and type 2, the pathophysiological mechanisms led by lipopolysaccharides and its association with the pathogenesis of Diabetes Mellitus. A narrative review of 34 articles out of an initial selection of 50 is conducted using searchers such as Pubmed, Google Scholar, CrossRed and Scielo, typing key words: Gut Microbiota and Diabetes Mellitus type 1 and 2. Regarding microorganisms, bacteria such as *Bacteroides* spp. has been related to autoimmunity mechanisms in Diabetes Mellitus type 1 patients, and high levels of *Akkermansia muciniphila* have been associated as a protective factor in Diabetes Mellitus type 2 development. As a conclusion, Gut Microbiota and development of metabolic diseases is correlated in multiple researches, dysbiotic states lead to pathological features of multifactorial conditions such as Diabetes Mellitus type 1 and type 2.

Keywords: gut microbiota, diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, lipopolysaccharides.

[1]Médico residente. Residencia Asistencia de Medicina Hospitalaria. Centro Medico Docente La Trinidad (CMDLT). Caracas, Venezuela. [2]Médico internista, *Fellowship* Diabetes Mellitus CMDLT. Residente Endocrinología, CMDLT. Caracas, Venezuela.
Autor Correspondiente: Gianfranco Martinez-Colarossi. Correo electrónico: gian2404@gmail.com
Recibido: 10/10/2021 - Aceptado: 09/12/2021

Introducción

Alrededor del mundo, el desarrollo acelerado de la sociedad y el incremento de la población a nivel mundial han conllevado que se modifiquen los estilos de vida, especialmente hábitos dietéticos; lo cual se asocia con enfermedades crónicas como obesidad, hipertensión arterial sistémica y diabetes. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) refiere que en 2017 existían alrededor de 425 millones de personas con diagnóstico de Diabetes a nivel mundial.[1]

Aunado a lo anterior, podemos encontrar que de este grupo de pacientes se deriva la Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2, entre otras. En relación a la Diabetes Mellitus Tipo 1, es una enfermedad autoinmune causada por la destrucción inmunomediada de células beta productoras de insulina; el CDC para el 2019 explica que cerca del 9,4% de la población de Estados Unidos tiene Diabetes, y cerca del 5% se asocia con el tipo 1[2]. Por otro lado, la Diabetes Mellitus Tipo 2, se caracteriza por una clara resistencia a la acción de la insulina, asociada con bajas concentraciones de mediadores inflamatorios como interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa, e hiperglicemia, lo que se asocia con complicaciones microvasculares.[3]

En relación a lo establecido, las enfermedades metabólicas crónicas ya mencionadas junto con investigaciones clínicas relacionadas a la microbiota intestinal humana, han revelado la importancia de esta microbiota en la homeostasis del organismo, incluso asociándose con el desarrollo de enfermedades[4]. La microbiota intestinal abarca el conjunto de microorganismos que habitan en el intestino formando un ecosistema complejo y heterogéneo que puede sufrir cambios drásticos en su composición dependiendo de ciertos factores.[5]

Es necesario resaltar que, la disbiosis o alteración de la microbiota intestinal habitual por diversos agentes, desde hace décadas se asocia con enfermedades crónicas abarcando obesidad, artritis reumatoide, cáncer, alergias, hipertensión arterial sistémica, diabetes, entre otras[6]. En los últimos años se han realizado estudios reportando microbiotas intestinales distintas a la esperada, pero a su vez, eran similares para patologías metabólicas con ciertas variaciones geográficas; discrepancia que hace relevante que se caractericen las microbiotas de pacientes con enfermedades metabólicas como la Diabetes; así como continuar con el desarrollo de proyectos e investigaciones cuyo objetivo primordial sea el estudio de este micro ecosistema intestinal.[7]

Por todo lo anteriormente expuesto, así como la relación que existe entre la microbiota intestinal y la salud, su papel en el sistema inmune y la respuesta inmunitaria innata; es necesario realizar investigaciones asociadas con este tema, específicamente desde el punto de vista de la Diabetes Mellitus por ser una de las enfermedades crónicas más frecuente en el contexto mundial, a su vez, por el factor geográfico y la ausencia de estudios recientes sobre microbiota intestinal en Venezuela, es menester decir que el estudio de la misma es fundamental en el contexto del paciente diabético y del país en aras de proporcionar un enfoque holístico a pacientes con este diagnóstico, inclusive podría representar mejoras desde el punto de vista económico y gastos asociados a cuidados de salud.[7-9]

La amplia información que surge respecto a las posibilidades de relacionar la microbiota intestinal con patología metabólicas como la Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2, así como las posibles diferencias entre los microorganismos que componen la microbiota de estas dos patologías, conllevan a un gran interés científico por parte del clínico encargado de realizar la consulta y atención de estos pacientes. Por ende, esta revisión narrativa tiene por objeto analizar la evidencia más actual relacionada con la Microbiota Intestinal y su asociación con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2, para ello se realizó una selección de 50 artículos de los últimos 5 años en idiomas inglés y español a través de diversos motores de búsqueda: *Pubmed, Google Scholar, Scielo* y *CrossRef*, utilizando las palabras claves “Microbiota Intestinal”, “Diabetes Mellitus tipo 1” y “Diabetes Mellitus tipo 2”. Dos revisores de forma independiente realizaron la revisión de títulos y resúmenes, de la totalidad se excluyen 16 artículos por tratar de temas enfocados solamente en Diabetes Mellitus[6] o Microbiota Intestinal[6] o asociar Microbiota Intestinal y Diabetes Mellitus en el contexto de otra enfermedad crónica[4], realizando el análisis de los 34 artículos restantes.

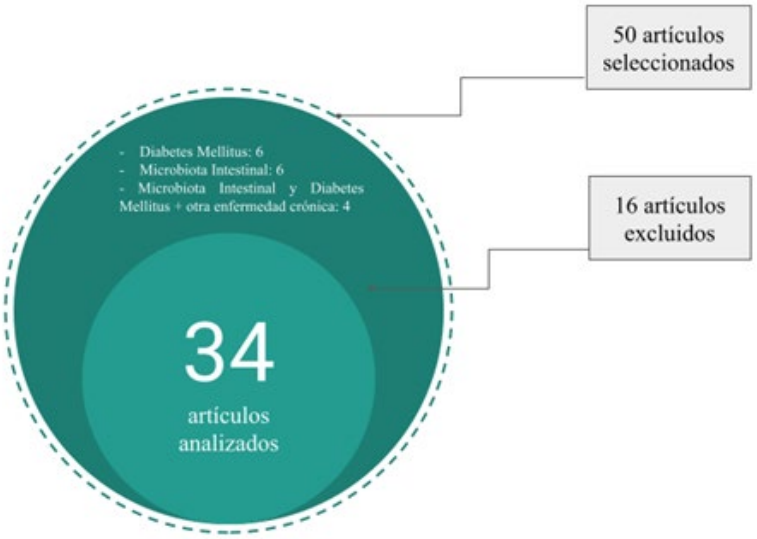

Figura 1. Artículos de la búsqueda bibliográfica.

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos que se encuentran, específicamente, en el intestino humano. Existen múltiples, desde variados géneros y especies, hasta en cantidad. La gran mayoría de ellos son bacterias, constituyendo aproximadamente del 60-80 % de la microbiota intestinal habitual, encontrando a los principales géneros: *Bacteroides, Prevotella y Ruminococcus* [9-11]. Desde el punto de vista biológico y médico, el interés de ella lo engloba su composición, la cual puede variar por influencia genética, dependiendo del grupo etario, la ingesta habitual de medicamentos, alimentos, manteniendo la homeostasis y modulando la respuesta del sistema inmunológico[10,11]. Aunque el número de bacterias es muy variable, más del 99 % del total se componen de 30 a 40 especies; de acuerdo con sus funciones, se pueden clasificar en tres categorías: bacterias beneficiosas, dañinas y patógenas condicionales. En la figura 2 se resume la microbiota intestinal usual y se clasifica de acuerdo a sus funciones.

Desde el punto de vista funcional, la microbiota intestinal cumple con aspectos estructurales, histológicos y metabólicos; en donde se incluyen la síntesis de aminoácidos, la absorción de ácidos grasos, vitaminas liposolubles, extracción de energía,

Figura 2. Clasificación y microbiota intestinal habitual.

prevención de colonización por gérmenes patógenos y más[10]. La disbiosis, que supone un desequilibrio de la microbiota intestinal, supone un factor que predispone a enfermedades desde un punto de vista metabólico, fenómenos autoinmunes y alergias, sindrome de intestino irritable, cáncer de colon y otros. [10, 12, 13]

Microbiota intestinal y Diabetes tipo 1

La microbiota intestinal es tan sensible a los cambios exteriores que factores externos pueden tener un impacto positivo o negativo en la manera en que se vincula con la patogénesis de enfermedades, pues no es solo el tener en cuenta antecedentes genéticos, uso de antibióticos, o factores dietéticos, pero el componente de hormonas sexuales o incluso, el pH del agua que se consume diariamente puede generar cambios importantes cuya manifestación será al involucrarse como uno de los factores que se involucra en la predisposición de enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales y, por supuesto, metabólicas en donde se incluye tanto diabetes tipo 1 como tipo 2.[13, 14]

Al momento del nacer, la colonización de la microbiota intestinal del neonato estará dada dependiendo de si nace por parto vaginal, en donde será expuesto a microbiota vaginal (principalmente *Prevotella, Bacteroides, E. coli* en algunos casos, *Shigella, Bifidobacterium* y *Lactobacillus* principalmente), lo opuesto ocurre en caso de cesáreas segmentarias en donde se retrasa la colonización de microorganismos en la microbiota intestinal del neonato, lo cual se asocia con niveles bajos de citoquinas asociadas con respuesta Th1 en muestras de sangre de neonatos, y de esta forma se sugiere que la inmunidad neonatal está relacionadas principalmente con la producción de citoquinas estimuladas, en parte, por la microbiota. [13,14]

Por otra parte, se ha evidenciado un aumento de microorganismos como Parabacteroides, Bacteroides, Streptococcus y Lactococcus y bajas concentraciones de *Bifidobacterium, Akkermansia* y *Ruminococcus* en pacientes europeos con Diabetes Mellitus tipo 1. Por otro lado, aquellos con bajos niveles de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y aumento significativo de *Clostridium, Bacteroides, Ruminococcus* y *Veillonella* que se encontraban en pacientes con autoanticuerpos positivos o diabéticos tipo 1 de larga data, se asociaba con pobre control glicémico y permeabilidad intestinal, que contribuía a una disbiosis crónica. (13-15).

Fisiopatológicamente hablando, al encontrarse el intestino en abundancia de bacterias Gram negativo, parece haber un aumento de la expresión de Lipopolisacáridos de membrana (LPS) que han demostrado modular la barrera de epitelio que recubre el intestino y, de esa forma, afectar la respuesta inflamatoria que en aquellos pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 se asocia con incremento en la expresión de ARN mensajero en varias proteínas que darán origen a citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y el TNF-alfa. Estas citoquinas proinflamatorias, permiten la permeabilidad intestinal produciendo translocación de estas bacterias al torrente sanguíneo, esto promueve y perpetúa la quimiotáxis en el epitelio intestinal de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, haciendo que la respuesta inmune aumente de forma sistémica. Altos niveles de *Bifidobaterium* y *Lactobacillus* se han asociado con integridad de la barrera intestinal y baja respuesta autoinmune. (13- 15).

Estudios como el *BABYDIET*, *TrialNeT Natural History Study* y DIABIMMUNE, han reportado asociación entre el sistema inmune, la microbiota intestinal y su rol en el desarrollo de autoanticuerpos y diabetes mellitus tipo 1[15,16]. El *Bacteroides* spp. es un bacilo gram negativo que se reconoce como diabetogénico, asociando altas concentraciones de este microorganismo con cambios importantes del microbioma y procesos de autoinmunidad relacionada con los islotes. Por otro lado, las Proteobacteria (especialmente *E. coli*) se asocia con mayor expresión de LPS y, por ende, mayor mediación infamatoria y endotoxemia a través de la activación del NF-kB que dirige el paso de la señalización y promueve la expresión de citoquinas proinflamatorias, especialmente TNF-alfa, IL-1B y la IL-6. Además, las LPS de aquellas bacterias consideradas diabetogénicas, como las que se mencionaron, tienden a exhibir mayor variación de su inmunogenicidad; un ejemplo clásico es la expresión de LPS de *E. Coli* que han demostrado mayor respuesta inflamatoria por células del sistema fagocítico mononuclear y células presentadores de antígeno, comparadas con las LPS de aquellas no consideradas diabetogénicas en ratones estudiados.[16]

Por otro lado, también se ha estudiado la capacidad que tienen algunas bacterias de solapar la función de sus LPS dependiendo del género al que pertenecen, esto podría explicar el efecto competitivo entre especies de *Bacteroides* y *E. coli*, en donde la *B. dorei* parece inhibir la endotoxicidad mediada por la LPS

de *E. coli* en las células humanas, reconociendo las propiedades inmunoinhibidoras de *Bacteroides* y sus LPS. De igual forma, cabe resaltar que el balance entre la activación e inhibición de los macrófagos M1 y M2 pueden promover o finalizar la respuesta autoinmune. De hecho, bajos grados de inflamación localizada en intestino parece demostrar mayor polarización de macrófagos M1 a nivel pancreático, en donde las LPS actúan como marcadores clásicos de activación de macrófagos, en donde interactúan con receptores *Toll-like* 4, induciendo fenómenos de fosforilación STAT 1 alfa y STAT 1 beta.[17-19]

Lo anteriormente expuesto, explica el por qué las LPS afectan la expresión de genes inflamatorios y la inhibición negativa o expresión de genes (P2Y2R), lo cual se traduce en mediación a través de citoquinas proinflamatorias que se relacionan con respuestas de linfocitos T CD8 hacia los islotes pancreáticos, que puede explicar el inicio de Diabetes Tipo 1 en estos pacientes. El problema se basa en un mecanismo de mimetismo y autoanticuerpos mediados por el sistema inmunológico y LPS.[14, 19, 20]

Por todo lo explicado, el mantener una adecuada barrera intestinal, evitando mecanismos de disbiosis o permeabilidad intestinal parece ayudar a la modulación adecuada del sistema inmunológico. Reacciones inflamatorias locales, seguido de aquellas sistémica o con disminución de inflamación intestinal local, se asocian con mayor respuesta inmune. El evitar el disbalance de especies bacterianas antiinflamatorias con aquellas inflamatorias es una de las herramientas claves en la prevención de estas enfermedades metabólicas, incluída la Diabetes Mellitus tipo 1, explicándo la importancia de hábitos en el día a día del paciente.[13, 21,22]

Microbiota intestinal y diabetes tipo 2

Los LPS relacionados con la microbiota intestinal se relacionan con bajos grados de inflamación, lo que se reconoce como una potencial causa que conlleva a la resistencia a la insulina. Ratones de laboratorio con ausencia de microbiota intestinal han demostrado un aumento en la activación de AMP-activado por proteinas quinasas (AMPK), clave para la homeostasis de la energía, esta activación sugiere ser un factor protector en aquellos ratones para la inducción de diabetes. Evidentemente, esto es un extremo que no es fácil extrapolar a la vida diaria, pero sí representa un importante factor a considerar para el riesgo de enfermedades metabólicas.[23, 24]

La hipótesis que relaciona la resistencia a la insulina con bajo grado de inflamación en diabetes mellitus tipo 2 se fundamenta en el resultado de la translocación de LPS de la luz intestinal a sistema porta, así como la expresión de receptores *Toll-like* 4 y genes que regulen esta expresión, generando un proceso inflamatorio crónico y de bajo grado traduciendo la resistencia a la insulina. Desde el punto de vista de microorganismos frecuentes, se asocia un aumento de *Bacteroides, Prevotella* y *Clostridium* correlacionándose con altos niveles de glicemia.[24,25]

Desde el punto de vista de marcadores para diagnóstico temprano, investigaciones en Asia sugieren la posibilidad de que concentraciones bajas de *Akkermansia muciniphila*, bacteria gram negativo de la flora intestinal, se relaciona con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 siendo, por ende, presentar abundantes concentraciones de este microorganismo es catalogado como un factor protector para la enfermedad.[23,25]

Múltiples estudios continúan afirmando la prevalencia de *Bacteroides* spp. como microorganismo predominante en pacientes con Diabetes tipo 2, incluso en mayores concentraciones que en pacientes diabéticos tipo 1. Este bacilo Gram negativo es capaz de digerir gran variedad de polisacáridos y producir fructosa, que por fermentación produce acetato que es usado en la metanogénesis. Sin embargo, el acetato también es utilizado en el metabolismo del individuo, especialmente asociado al de macronutrientes como los lípidos. El acetato es capaz de formar ácidos grasos que luego podrá formar tejido adiposo, triglicéridos y asociarse a lipoproteínas.[26- 28]

Por otro lado, se ha determinado al *phylum Firmicutes* y a la clase *Clostridia* dentro de la menos abundantes en este grupo de pacientes, correlacionando Diabetes Mellitus tipo 2 con una baja concentración de este tipo de microorganismos. Algunos estudios describen ratio o diferencias entre *Firmicutes/Bacteroidetes* evidenciando niveles elevadamente significativos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2,[27,28] sin embargo, otros reportan que esta diferencia no es un factor

Figura 3. Resumen de la concentración bacteriana en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

contribuyente en el desarrollo de la enfermedad, por lo que esta inconsistencia puede sugerir la necesidad de más estudios que puedan dilucidar su utilidad o no. [28-30]

Consideraciones finales

La microbiota intestinal sugiere un amplio panorama de relaciones inmunomediadas que conlleva a riesgo de enfermedades ya descritas, en donde la autoinmunidad y factores proinflamatorios tiende a ser un elemento importante a considerar en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, en donde incluso la forma de nacimiento, dieta, o uso temprano de antibióticos pueden relacionar en individuos genéticamente predispuestos la aparición temprana o expresión de autoanticuerpos.[30]

Por otro lado, en el caso de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, el aumento más notorio y crónico de *Bacteroides, Prevotella* y *Xylanibacter*, conllevan a procesos de baja inflamación crónica y formación de ácidos grasos a partir de acetato que explican en parte la resistencia progresiva a receptores de insulina, además de relacionarse con producción de citoquinas proinflamatorias que pueden predisponer efectos de angiogénesis, daño endotelial y afección micro y macrovascular especialmente asociada con IL-12. [30,31]

El uso de probióticos que contengan *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* ha demostrado favorecer su concentración en la microbiota intestinal, lo que se traduce en disminución de la glicemia en diabéticos tipo 2, sin embargo, esto parece ser controversial según otros autores, la evidencia actual no recomienda su uso terapéutico a pesar de tener bases teóricas que lo sustente[26,28,30]. Por otro lado, el trasplante de microbiota intestinal ha demostrado aumentar la sensibilidad de receptores a la insulina por mecanismos no bien esclarecidos y se asocia con aumento de niveles butirato, de esta forma se relacionan a bacterias como *F. praunitzii* que sean productoras de butirato como elementos que previenen la translocación de endotoxinas y bacterias de la microbiota intestinal y se cataloga como factor protector e insulinosensibilizador. Desde esta óptica, el uso de suprementos de probióticos y trasplantes de microbiota intestinal parecen ser dos estrategias terapéuticas prometedoras en este contexto.[30-32]

Aunado a lo anterior, es menester decir que algunos hipoglicemiantes orales se han relacionado con la capacidad de regular la microbiota intestinal, el principal representante se ve reflejado en una Biguanida, la Metformina. En estudios experimentales con ratones, la metformina ha aumentado el nivel de *Akkermansia muciniphila*, favoreciendo integridad de la mucosa intestinal y mejorando la tolerancia a la glucosa, sin embargo, también se ha descrito un aumento de *E. coli* y *Bacteroides*, lo cual pudiese considerarse controversial. Se ha descrito en estas últimas el aumento de LPS con factor de virulencia que conducen a inflamación metabólica y aumento de la cuenta blanca.[33, 34]

Conclusión

La microbiota intestinal es un elemento a considerar en patologías crónicas, se ha demostrado su correlación tanto en investigaciones experimentales en animales como en humanos, con fundamento teórico de revisiones bibliográficas. Mecanismos inmunológicos se asocian más con la fisiopatogenia de Diabetes Mellitus tipo 1 y bacterias productoras de butirato con Diabetes Mellitus Tipo 2. Ambos tipos de diabetes se asocian con microorganismos similares, sin embargo, en diabéticos tipo 2 las concentraciones tienden a ser mayores y la *Akkemansia muciniphila* parece proveer un factor protector. La evidencia actual asevera la importancia de la nutrición clínica en el manejo integral del paciente diabético y en aquellos con factores de riesgo para enfermedades metabólicas, como prevención primaria que garantice la disminución de la morbimortalidad relacionada con estos pacientes. Se aconseja realizar mayor número de ensayos clínicos e investigaciones a futuro para la instauración de protocolos en la prevención y tratamiento de pacientes diabéticos.

Referencias

1. Quantao, M *et al.* Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. ELSERVIER P [en linea]. 2019. [20 de marzo de 2021]; volumen 117. URL disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219321389?via%3Dihub
2. Purcell, A., Sechi, S and DiLorenzo T. The evolving Landscape of Autoantigen Characterization in Type 1 Diabetes. American Diabetes Association: Diabetes. [en linea] 2019. [20 de marzo de 2021]. Volumen 68. URL disponible en: https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/5/879
3. Zeunali, F *et al.* Effects of synbiotic supplementation on gut microbiome, serum level of TNF-alfa, and expression of microRNA-126 and microRNA-146a in patients with type 2 diabetes mellitus: study protocol for a doble-blind controlled ramdomized clinical trial. BMC [en linea]. 2020. [21 de marzo de 2021]. Número 324. URL disponible en: https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04236-y
4. Takagi, T. *et al.* Changes in the Gut Microbiota are Associated with Hypertension, Hyperlipidemia and Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Subjects. Biomedicines: MPDI [en línea]. 2020. [20 de marzo de 2021]. Nùmero 12. URL disponible en: https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/2996
5. Pascale, A. *et al.* The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus and effect of metformin: new insights into old diseases. ELSERVIER [en linea] 2019. [21 de marzo de 2021]. Volumen 49. URL disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147148921830153X?via%3Dihub
6. Navab-Moghadam, F *et al.* The association of type II diabetes with gut microbiota composition. [en linea]. 2017. [20 de marzo de 2021] Volumen 110. URL disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401017308045?via%3Dihub
7. Gurung, M. *et al.* Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. [en linea]. 2020. [20 de marzo de 2021]. Volumen 51. URL disponible en: https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/5/879
8. Sapna S. and Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? Journal of Nutritional Biochemistry [en linea]. 2019. [21 de marzo de 2021]; volumen 63. URL disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286318303073?via%3Dihub
9. Zhang, Q. and Hu N. Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and type 2 Diabetes Mellitus. Dovepress. [en línea] 2020. [21 de marzo de 2021] Volumen 13. URL disponible en: https://www.dovepress.com/effects-of-metformin-on-the-gut-microbiota-in-obesity-and-type-2-diabe-peer-reviewed-fulltext-article-DMSO
10. Barros, M. El Rol de los Probióticos y la Microbiota Intestinal en la Prevención de la Diabetes Mellitus tipo 2. [en linea]. 2018 [30 de septiembre de 2021], Trabajo Final de Master de Nutrición. Disponible en: http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/83767/6/mbarrosmoTFM0618memoria.pdf
11. Zhang S. *et al.* The role of the microbiome in diabetes mellitus. International Diabetes Federation, ELSERVIER. [en línea]. 2020. [22 de marzo de 2021]. Número 12, URL disponible en: https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30902-5/fulltext
12. Calabrese, C., Valentini A. y Calabrese G. Gut Microbiota and type 1 Diabetes Mellitus: The Effect of Mediterranean Diet. Front. Nutr. [en linea] 2021 [20 de marzo de 2021]. URL disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.612773/full
13. Elhag, D., Kumar, M. y Al Khodor, S. Exploring Truple Interaction between the Host Genome, the Epigenome and the Gut Microbiome in Type 1 Diabetes. MDPI. [en line] 2020 [20 de marzo 2021]. Volumen 22. URL disponible en: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/1/125

14. Fan, Y. y Pedersen, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. Nature [en linea]. 2020. [10 de abril de 2021]. Volumen 19. URL disponible en: https://www.nature.com/articles/s41579-020-0433-9
15. Fuhri, C. and Hanssen, N. Faecal microbiota transplantation in endocrine diseases and obesity. ELSERVIER. [en línea] 2020. [20 de marzo de 2021] URL disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X2030110X?via%3Dihub
16. Vatanen, T.; Kostic, A.D.; d'Hennezel, E.; Siljander, H.; Franzosa, E.A.; Yassour, M.; Kolde, R.; Vlamakis, H.; Arthur, T.D.; Hamalainen, A.M.; *et al.* Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. Cell 2016, 165, 842–853. [Google Scholar] [CrossRef]
17. Endesfelder, D.; Engel, M.; Davis-Richardson, A.G.; Ardissone, A.N.; Achenbach, P.; Hummel, S.; Winkler, C.; Atkinson, M.; Schatz, D.; Triplett, E.; *et al.* Towards a functional hypothesis relating anti-islet cell autoimmunity to the dietary impact on microbial communities and butyrate production. Microbiome 2016, 4, 17. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
18. Tai, N.; Wong, F.S.; Wen, L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2015, 16, 55–65. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
19. Wanqi L. *et al.* Depletion of the diabetic gut microbiota resistance enhances stem cells therapy in type 1 diabetes mellitus. Theranostics [en línea]. 2020. [20 de marzo de 2021]. Número 10. URL disponible en: https://www.thno.org/v10p6500.htm
20. Giampaoli, O. *et al.* Can the FUT2 Non-secretor phenotype associated with Gut Microbiome increase the Children Susceptibility for Type 1 Diabete? [en linea]. 2020. [20 de marzo de 2021]. URL disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.606171/full
21. Laniro. G., Gasbarrini, A. y Cammarota, G. Autologous faecal microbiota transplantation for type 1 diabetes: a potential mindshilft in therapeutic microbiome manipulation? [en línea] 2020. [21 de marzo de 2021] URL disponible en: https://gut.bmj.com/content/70/1/2
22. Mrozinska, S *et al.* The Gut Microbiota Profile According to Glycemic Control in Type 1 Diabetes Patients treated with Personal Insulin Pumps. MPDI. [en linea] 2021. [21 de marzo de 2021]. URL Disponible en: https://www.mdpi.com/2076-2607/9/1/155
23. Adeshirlarijaney, A. y Gewirtz, A. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. Taylor and Francis Group [en linea]. 2020. [21 de marzo de 2021]; No. 3 URL disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2020.1717719.
24. Alvarez-Silva, C. *et al.* Trans-ethnic gut microbiota signatures of type 2 diabetes in Denmark and India. BCM [en linea] 2021. [19 de abril de 2021]. URL disponible en: https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-021-00856-4
25. Ebrahimzadeh, H *et al.* From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2-diabetes. ELSERVIER [en linea]. 2020. [21 de marzo de 2021]. Volumen 81. URL disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401017308045?via%3Dihub
26. Ibrahim, K *et al.* Characterisation of gut microbiota of obesity and type 2 diabetes in a rodent model. BMFH [en linea] 2020. [24 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817511/
27. Massey, W. y Brown, J. The Gut Microbial Endrocine Organ in Type 2 Diabetes. Endocrinology [en linea] 2021. [20 de marzo de 2021]. URL disponible: https://academic.oup.com/endo/article/162/2/bqaa235/6054969
28. Sikalidis, A. and Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing a complex Relationship. Biomedicines: MDPI. [en línea]. 2020. [21 de marzo de 2021]. Número 2, URL disponible en: https://www.mdpi.com/2227-9059/8/1/8
29. Zhu, T. and Goodarzi M. Metabolites linking the Gut Microbiome with Risk for Type 2 Diabetes. Maternal and Childhood Nutrition [en linea]. 2020. [20 de marzo de 2021]. Volumen 9. URL disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13668-020-00307-3
30. Moffa, S. *et al.* The interplay between Immune System and Microbiota in Diabetes. Hindawi. [en linea] 2019 [20 de marzo de 2021] URL disponible en: https://www.hindawi.com/journals/mi/2019/9367404/
31. Ortega, M. *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus Associated with obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and its Translational Applications. Nutrients [en línea] 2020. [20 de marzo de 2021]. Volumen 12, URL disponible en: https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2749
32. Salazar, J. *et al.* Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. Biomedicines: MPDI. [en línea]. 2020. [20 de marzo de 2011]. Número 12. URL disponible en: https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3039
33. Hu, R. *et al.* New insights into the links between antidiabetes drugs and gut microbiota. European Society of Endocrinology. [en linea] 2021. [19 de marzo de 2021]. Volumen 10. URL disponible en: https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/10/1/EC-20-0431.xml
34. Villianou, N., Stratigou, T. and Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. SpringerLink. [en linea] 2019 [21 de marzo de 2021]. Volumen 18, URL disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s42000-019-00093-w