

Influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1

Influence of intestinal microbiota on the development of type 1 diabetes mellitus

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune y multifactorial que se produce por una interacción entre factores genéticos y ambientales. La susceptibilidad genética, que constituye el 50% del riesgo de desarrollar DM1, está representada por variantes (polimorfismos) en la secuencia de genes del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) y genes no HLA; mayoritariamente estos genes codifican moléculas que intervienen en la respuesta inmune, aunque el gen de la insulina es el segundo en riesgo luego del HLA. Tener un familiar de primer grado con DM1 incrementa el riesgo de su desarrollo 15 veces, aunque solo del 10% al 15% de los afectados presentan antecedentes familiares¹.

Los factores ambientales explican el otro 50% del riesgo de desarrollar DM1; estos factores están en expansión, lo que se justifica por el constante incremento de la incidencia de la enfermedad que actualmente supera los 50 casos/100000 habitantes en el norte de Europa.

Los factores ambientales incluyen factores virales, bacterianos y nutricionales. La mayoría de estos se asocia con la exposición temprana; algunos pueden actuar como desencadenantes de la autoinmunidad, mientras que otros aceleran la progresión de la DM1².

Una de las teorías acerca de los factores ambientales es la de la higiene, es decir, la teoría de que una mejor higiene y una menor exposición a patógenos ambientales (incluso a través del canal vaginal o la lactancia materna) aumentan el riesgo de enfermedades autoinmunes incluida la DM1.

Los virus también se han vinculado con el desarrollo y la aceleración de la DM1, especialmente los enterovirus, y sobre todo en la primera infancia. Estudios epidemiológicos también han relacionado la COVID-19 con la DM1. Sin embargo, dado que la progresión de la DM1 puede tardar meses

o años desde la seroconversión, la COVID-19 podría ser una aceleradora de la fase preclínica en vez de un desencadenante de la autoinmunidad³.

Otro de los factores ambientales vinculados a la interacción con los factores genéticos es la nutrición y fundamentalmente la composición de la microbiota intestinal, la cual impacta en forma directa en la respuesta inmune del individuo determinando modificaciones a nivel endocrino y metabólico.

La microbiota intestinal es un ecosistema complejo compuesto por bacterias, hongos y virus que colonizan el sistema digestivo y viven en simbiosis con el organismo humano, el que ha desarrollado una relación simbiótica con la microbiota caracterizada por una compleja interacción mutuamente beneficiosa. La composición de la microbiota intestinal varía entre las diferentes poblaciones, pero en general fisiológicamente se compone de *Firmicutes*, *Bacteroides* (90%), y *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Euryarchaeota* y *Verrucomicrobia*.

La alimentación es la influencia más reconocida en la composición de la microbiota, por ende, es una alimentación no saludable la que implica la ruptura de la simbiosis y el desarrollo de la disbiosis que se asocia, con diversos grados de evidencia, a un gran número de enfermedades que afectan el sistema gastrointestinal (como la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable). Otras enfermedades incluyen las metabólicas como la obesidad, la DM2, la DM1, las enfermedades alérgicas y los trastornos neurológicos, entre otras. La disbiosis implica la pérdida de la barrera intestinal y por lo tanto la translocación hacia el interior del cuerpo de componentes de la pared bacteriana que activan la respuesta inmune.

De este modo, la composición de la microbiota intestinal podría influenciar el inicio y la progresión de la autoinmunidad en el desarrollo de la DM1 en la interacción con los factores genéticos.

En este número se publica un estudio que por primera vez analiza la composición de la microbiota intestinal en pacientes con DM1, comenzando a definir características específicas de nuestra propia población.

Si bien en la actualidad los estudios sobre la microbiota se realizan en función de su composición bacteriana, en el futuro el análisis de la composición de los virus, principalmente enterovirus, podría arrojar el descubrimiento de otros biomarcadores que identifiquen las etapas 1 y 2 de la

prediabetes autoinmune o incluso previamente a desencadenarse el proceso autoinmune, facilitando la identificación de los individuos en riesgo de comenzar la etapa 3 (comienzo clínico) ya en el debut de la DM1.

Gustavo Frechtel

*Médico especialista en Nutrición,
Jefe de la División Nutrición del Hospital de Clínicas (UBA)*

BIBLIOGRAFÍA

1. Rich SS. Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. *Diabetes* 1990;39(11):1315-1319.
2. Quinn LM, Wong FS, Narendran P. Environmental determinants of type 1 diabetes: from association to proving causality. *Front Immunol* 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.737964.
3. Isaacs SR, Roy A, Dance B, et al. Enteroviruses and risk of islet autoimmunity or type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of controlled observational studies detecting viral nucleic acids and proteins. *Lancet Diab Endocrinol* 2023;11(8):578-592.