

REVISIÓN

Impacto de la microbiota intestinal en la patogénesis y terapéutica de la diabetes mellitus

Impact of the gut microbiota on the pathogenesis and therapeutics of diabetes mellitus

Laura Nair Pelayo¹, Alberto Penas Steinhart², Julieta Trinks³, Andrea Liliana Millán⁴, Gustavo Frechtel⁴, Marcelo Javier Perone^{5,6}, Luz Andreone^{5,6}

RESUMEN

La microbiota intestinal se ha consolidado como un actor clave en la fisiopatología de las enfermedades metabólicas. En esta revisión el objetivo fue abordar específicamente su relación con la patogénesis y terapéutica de la diabetes mellitus (DM). En la DM2, el desbalance del equilibrio de la microbiota intestinal (disbiosis) se asocia con inflamación crónica de bajo grado, resistencia a la insulina y progresión de complicaciones cardiometabólicas. En la DM1, la evidencia señala que la microbiota intestinal podría desempeñar un rol en la pérdida de la tolerancia inmunológica y en la progresión autoinmune.

La producción de metabolitos bioactivos -como los ácidos grasos de cadena corta, los derivados del triptófano y los ácidos biliares- media la conexión entre la microbiota y el metabolismo energético. Además, la microbiota impacta en la farmacodinamia y farmacocinética de agentes antidiabéticos como la metformina, lo que abre la posibilidad de considerarla un biomarcador de respuesta terapéutica.

Aunque la traslación clínica de los hallazgos experimentales aún es incipiente, emergen estrategias prácticas de la modulación de la microbiota intestinal, como el aumento del consumo de fibra dietaria, la incorporación de alimentos fermentados y prebióticos, y la actividad física regular, que favorecen la diversidad microbiana y la producción de metabolitos beneficiosos. El uso de probióticos muestra resultados promisorios en la DM1 y DM2, aunque su inclusión sistemática en guías clínicas aún no está establecida.

Integrar el conocimiento sobre la microbiota intestinal permitirá impulsar nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas que transformen la práctica diabetológica. El reto es avanzar con estudios clínicos robustos que permitan trasladar los hallazgos a intervenciones personalizadas y efectivas para el cuidado de las personas con DM.

Para realizar esta revisión narrativa, la bibliografía se recopiló mediante búsquedas no estructuradas en bases de datos internacionales como PubMed, utilizando combinaciones de términos relacionados con "gut microbiota", "metabolic diseases", "low grade inflammation", "type 1 diabetes", "type 2 diabetes", "insulin resistance", entre otros. Se priorizaron artículos originales y revisiones publicadas en revistas internacionales de la especialidad, con especial énfasis en los avances conceptuales y experimentales de los últimos 5-10 años.

Palabras clave: microbiota intestinal; diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2; inflamación de bajo grado; ácidos grasos de cadena corta; triptófano; probióticos; prebióticos.

ABSTRACT

The gut microbiota has emerged as a key player in the pathophysiology of metabolic diseases. In this review, our aim is to specifically address its relationship with the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes mellitus. In type 2 diabetes, gut dysbiosis is linked to chronic low-grade inflammation, insulin resistance, and the progression of cardiometabolic complications. In type 1 diabetes, growing evidence suggests that the gut microbiota may contribute to the breakdown of immune tolerance and to autoimmune progression.

The production of bioactive metabolites, such as short-chain fatty acids, tryptophan derivatives, and bile acids metabolites, mediates the connection between the microbiota and energy metabolism. Moreover, the gut microbiota influences the pharmacodynamics and pharmacokinetics of antidiabetic agents such as metformin, highlighting its potential as a biomarker of therapeutic response.

The translation of experimental findings into practice is still in its early stages. Nonetheless, practical strategies to modulate the gut microbiota are emerging, including increased dietary fiber intake, consumption of fermented foods and prebiotics, and regular physical activity, all of which enhance microbial diversity and the production of beneficial metabolites. Probiotics have shown encouraging results in both type 1 and type 2 diabetes, although their systematic incorporation into clinical guidelines has yet to be established.

Integrating knowledge of the gut microbiota may drive the development of novel diagnostic and therapeutic tools capable of transforming diabetes care. The key challenge ahead is to advance with robust clinical studies that can translate these insights into personalized and effective interventions for people living with diabetes.

For this narrative review, the literature was retrieved through non-structured searches of international databases, including PubMed, using combinations of terms such as "gut microbiota," "metabolic diseases," "low-grade inflammation," "type 1 diabetes," "type 2 diabetes," and "insulin resistance," among others. Original articles and review papers published in international specialty journals were prioritized, with particular emphasis on conceptual and experimental advances from the past 5–10 years.

Key words: gut microbiota; type 1 and 2 diabetes; low-grade inflammation; short-chain fatty acids; tryptophan; probiotics; prebiotics.

- ¹ Práctica privada en Diabetología y Nutrición, Coordinadora del Comité de Genética, Inmunología y Prevención de la Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Laboratorio de Genómica Computacional (GEC-Universidad Nacional de Luján, UNLu), Departamento de Ciencias Básicas, UNLu, Luján, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³ Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) (CONICET-Hospital Italiano), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

- ⁵ Laboratorio de Inmuno-Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIIMT), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)-Universidad Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Luz Andreone
E-mail: luzandreone@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 31/10/25
Fecha de trabajo aceptado: 13/2/26

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal representa el conjunto de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal humano. Este ecosistema microbiano incluye principalmente bacterias, pero también virus, arqueas, hongos y protozoos, formando una comunidad compleja y dinámica que interactúa con el hospedador de manera simbiótica¹. Históricamente, en la literatura científica se estableció la idea de que las células microbianas superan a las células humanas en una proporción de 10:1. Sin embargo, estudios rigurosos recientes han revisado estas cifras y sugieren que la relación es mucho más equitativa². La microbiota desempeña funciones esenciales como la digestión de nutrientes indigeribles, la síntesis de vitaminas (como la K y algunas del grupo B), la modulación del sistema inmunitario y la protección contra patógenos invasores mediante competencia por recursos y producción de sustancias antimicrobianas.

La naturaleza de la microbiota intestinal es altamente diversa y multifacética. Predominan phyla bacterianos como Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria, que constituyen más del 90% de la comunidad³. Sin embargo, la composición exacta varía enormemente, con más de 3000 especies bacterianas identificadas hasta la fecha y menos de 130 géneros dominantes^{2,4}. Esta diversidad se extiende a virus (principalmente bacteriófagos), hongos (como *Candida* y *Saccharomyces*) y arqueas (como *Methanobrevibacter*, involucradas en la producción de metano). La microbiota actúa como un órgano integrado que influye en procesos metabólicos, epigenéticos y neurológicos, conectando el intestino con el eje intestino-cerebro y afectando incluso el comportamiento y el estado de ánimo⁵.

La variabilidad de la microbiota intestinal es uno de sus rasgos más destacados, manifestándose tanto entre individuos como dentro de un mismo individuo a lo largo del tiempo. Factores genéticos del hospedador influyen en la selección y el sostenimiento de comunidades microbianas específicas. Sin embargo, los elementos ambientales juegan un rol predominante: la dieta es un modulador clave; las dietas ricas en fibra promueven la diversidad, mientras que las dietas occidentales, altas en grasas y azúcares, la reducen, favoreciendo estados de disbiosis⁶. El modo de nacimiento impacta la colonización inicial, así como la lactancia materna enriquece la microbiota con oligosacáridos que actúan como prebióticos, fomentando el crecimiento de bacterias beneficiosas.

A lo largo de la vida, la microbiota evoluciona: en la infancia es inestable y diversa, estabilizándose alrededor de los 3 años; en adultos, se considera resiliente, pero responde a cambios como viajes, estrés o antibióticos, pudiendo sufrir disbiosis temporal o persistente. Finalmente, en la vejez, la diversidad disminuye, asociada a fragilidad y enfermedades crónicas².

El estudio de la microbiota intestinal ha evolucionado drásticamente desde los métodos de cultivo tradicionales, que capturaban menos del 1% de las especies presentes, hasta técnicas moleculares avanzadas que revelan la "materia oscura" microbiana. La revolución llegó con la secuenciación masiva del ADN en la década de 1990 que permitió analizar comunidades no cultivables a partir de muestras fecales.

Actualmente, dos enfoques principales dominan: la secuenciación de amplicones y la metagenómica *shotgun*. La secuenciación de amplicones utiliza el gen *16S rRNA*, presente en todas

las bacterias y arqueas para identificar taxones mediante amplificación PCR y secuenciación de próxima generación^{2,7}. Este método detecta diferencias en la secuencia nucleotídica, asumiendo que los cambios evolucionan linealmente, y clasifica microorganismos en unidades taxonómicas operacionales (UTO) con un 97% de similitud o variantes de secuencias de amplicones (VAS) para mayor precisión.

Por su parte, la metagenómica *shotgun* secuencia todo el ADN presente en la muestra, y ofrece datos taxonómicos y funcionales^{2,7,8}. Complementariamente, la metabolómica analiza metabolitos microbianos (p. ej., ácidos grasos de cadena corta; *short-chain fatty acids*, SCFAs) mediante espectrometría de masas, y la transcriptómica estudia genes transcripcionalmente activos.

Impacto de la microbiota intestinal en la epigenética

La microbiota intestinal actúa como un puente dinámico entre nuestros genes y el ambiente, influyendo en la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos⁹. La expresión génica en las células se diferencia no por el ADN, que es esencialmente el mismo en todo el organismo, sino por variaciones cualitativas y cuantitativas en cómo se expresa ese ADN. Además de la información genética contenida en la secuencia de nucleótidos, las células heredan información epigenética: modificaciones heredables en la expresión génica que no alteran la secuencia del ADN^{10,11}.

Hasta el momento, se han descrito cuatro mecanismos epigenéticos principales: la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas, el remodelado de la cromatina y la acción del ARN no codificantes (ncRNAs)¹².

La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo metilo (-CH₃) a la citosina en secuencias CpG, mediada por enzimas ADN metiltransferasas (DNMTs)¹³. Esta modificación suele estar asociada con la represión transcripcional, ya que impide la unión de factores de transcripción o favorece un estado compacto de la cromatina.

Por su parte, las modificaciones de histonas como acetilación, metilación y fosforilación son procesos dinámicos que regulan la estructura de la cromatina y, por ende, la accesibilidad al ADN. Por ejemplo, la acetilación mediada por enzimas histonas acetiltransferasas (HATs) favorece una cromatina más relajada promoviendo la transcripción, mientras que la desacetilación mediada por histonas desacetilasas

(HDACs) promueve una cromatina más compacta y transcripcionalmente inactiva^{14,15}.

Los ncRNAs, como los microRNAs (miRNAs) o siRNAs, no codifican proteínas, pero regulan la actividad génica modulando la degradación o la traducción del ARN mensajero, además de participar en la organización de la cromatina¹⁶.

Estos mecanismos permiten que las células respondan a señales ambientales, entre las cuales los metabolitos derivados de la microbiota intestinal juegan un papel clave como sustratos o moduladores de las enzimas epigenéticas¹⁷.

La microbiota intestinal metaboliza los nutrientes de la dieta mediante diversas rutas bioquímicas, generando compuestos con funciones clave en la homeostasis intestinal y sistémica, así como en la regulación epigenética¹⁸. Uno de los principales procesos es la fermentación anaeróbica de polisacáridos no digeribles, como la fibra dietaria, que produce SCFAs, principalmente acetato, propionato y butirato¹⁹. Esta fermentación es realizada por bacterias como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Bacteroides*, *Prevotella* y miembros de las familias Firmicutes y Lachnospiraceae²⁰. Los SCFAs resultantes no solo proporcionan energía a los colonocitos y refuerzan la barrera intestinal, sino que también modulan la respuesta inmune y las funciones metabólicas sistémicas¹⁹.

Además, la microbiota interviene en la fermentación proteolítica, degradando aminoácidos a través de bacterias como *Clostridium* y *Peptostreptococcus*. Este proceso genera amoníaco, aminas, fenoles, indoles y SCFAs ramificados, compuestos que pueden ser inmunomoduladores en bajas concentraciones, pero en exceso se asocian con procesos inflamatorios, disbiosis y daño epitelial²¹. Por otro lado, algunas bacterias intestinales también participan en la modulación del metabolismo lipídico, y son capaces de metabolizar ácidos grasos poliinsaturados, como los omega 3, y generar metabolitos bioactivos con funciones antiinflamatorias e inmunorreguladoras. La suplementación con estos lípidos puede modificar la composición microbiana, favoreciendo especies productoras de SCFAs y reforzando el perfil metabólico antiinflamatorio²².

A su vez, bacterias comensales como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* contribuyen a la biosíntesis de vitaminas esenciales, incluyendo las del complejo B (B2, B9, B12) y la vitamina K, que cumplen funciones centrales en procesos enzimáticos, hematopoyéticos y epigenéticos²³. En particular, el folato producido por estas especies interviene

en el metabolismo de un carbono, esencial para la síntesis de S-adenosilmetionina (SAM), el principal donador de grupos metilo en los procesos de metilación del ADN e histonas. Además, estos microorganismos pueden metabolizar la metionina dietaria para la producción de SAM, reforzando la capacidad del hospedador para regular la expresión génica a través de este mecanismo^{17,24}.

En paralelo, los SCFAs, especialmente el butirato, no solo cumplen funciones tróficas e inmunológicas, sino que también actúan como inhibidores naturales de las HDACs. Esta inhibición favorece una estructura de cromatina más abierta, alterando la transcripción de los genes²⁵. Esta regulación epigenética explica cómo los cambios en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como la disminución de bacterias productoras de butirato, alteran los patrones de expresión génica relacionados con el metabolismo y la inflamación²⁶. La evidencia en humanos y modelos animales es concluyente: los cambios epigenéticos están directamente implicados en la patogénesis de la DM2. Por ejemplo, en los islotes pancreáticos de pacientes con la enfermedad se ha identificado una metilación diferencial en genes clave como *KCNQ1*, *TCF7L2* y *FTO*, los cuales están directamente implicados en la secreción de insulina y en la homeostasis de la glucosa²⁷. Además de los SCFAs, metabolitos derivados del triptófano producidos por la microbiota regulan negativamente la expresión de miRNAs clave en el tejido adiposo, afectando directamente vías moleculares relacionadas con la adiposidad y la sensibilidad a la insulina²⁸.

Todo esto posiciona a la nutrición como una poderosa herramienta terapéutica. La fibra dietética, al nutrir a las bacterias intestinales, no solo promueve la producción de metabolitos beneficiosos, sino que ejerce efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y epigenéticos. Entender esta interacción entre la dieta, la microbiota y la epigenética permite abordar las enfermedades crónicas, como la DM2, desde una perspectiva molecular y preventiva.

El rol de la microbiota intestinal en la inflamación crónica de bajo grado asociada a enfermedades metabólicas

La inflamación forma parte de la respuesta inmune innata y constituye un proceso esencial que no solo defiende al organismo frente a bacterias y patógenos dañinos, sino que también desempeña un papel clave en el mantenimiento y la reparación

de los tejidos. La inflamación crónica de bajo grado, también denominada metainflamación, es un estado de inflamación sistémica sostenida, causado por la presencia continua de un estímulo inflamatorio y/o por la alteración en los mecanismos de su resolución. A diferencia de la inflamación aguda, no produce síntomas evidentes, pero con el tiempo puede generar daño celular en diversos tejidos y aumentar el riesgo de enfermedades crónicas como las cardiovasculares, neurodegenerativas y metabólicas. Enfermedades metabólicas de incidencia mundial creciente -como la obesidad, el síndrome metabólico, la DM2 y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD)- coexisten y pueden agravarse por la metainflamación^{29,30}.

La inflamación crónica de bajo grado cumple un rol dual al actuar como causa y consecuencia de la disfunción metabólica. La activación de vías inflamatorias y la producción de citoquinas proinflamatorias alteran directamente la señalización de la insulina en tejidos periféricos. Por otro lado, la expansión del tejido adiposo, la lipotoxicidad y la hiperglucemia inducen respuestas inflamatorias que potencian la inflamación sistémica. De este modo, se establece un círculo vicioso inflamatorio-metabólico que contribuye al desarrollo y progresión de las enfermedades cardiometabólicas^{29,30}. En consecuencia, comprender sus determinantes resulta fundamental para la práctica clínica.

Entre los factores moduladores más relevantes de la metainflamación se destaca la microbiota intestinal, cuyo desarrollo se encuentra recíprocamente relacionado con la maduración del sistema inmune asociado al intestino^{31,32}.

En individuos con obesidad y DM, la composición microbiana intestinal presenta alteraciones conocidas como disbiosis, caracterizadas por menor diversidad bacteriana, disminución de especies con propiedades antiinflamatorias como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia intestinalis*, y expansión de bacterias proinflamatorias, como *Ruminococcus gnavus* o *Bacteroides vulgatus*^{33,34,35}. Estas modificaciones en la comunidad bacteriana afectan la integridad de la barrera epitelial, alterando la homeostasis intestinal y, consecuentemente, favoreciendo una activación sostenida del sistema inmune.

El aumento de la permeabilidad intestinal facilita la translocación de bacterias y de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos y otros PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*, patrones

moleculares asociados a patógenos) hacia la circulación sistémica. Esta endotoxemia metabólica activa receptores de reconocimiento de patrones, del tipo *toll-like receptors* (TLRs), presentes en células de la rama innata del sistema inmune (monocitos, macrófagos y células dendríticas) y células no inmunes (endoteliales, hepatocitos y adipocitos) desencadenando cascadas de señalización intracelular dependientes de NF- κ B y MAPK. El resultado es un incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- α , junto con proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva, considerados marcadores séricos clásicos de inflamación crónica de bajo grado^{31,33,36}.

Además de los efectos mediados por endotoxinas, la microbiota ejerce influencia a través de sus metabolitos. Los SCFAs, en especial el butirato, poseen propiedades antiinflamatorias y mejoran la integridad de la barrera intestinal. En la disbiosis asociada a obesidad y DM se observa una menor producción de estos compuestos, lo que agrava la inflamación. En paralelo, la síntesis de metabolitos con efectos adversos se encuentra aumentada, como los aminoácidos de cadena ramificada y la trimetilamina N-óxido, vinculados a la resistencia a la insulina y al riesgo aterogénico^{31,33,35,36}.

La evidencia clínica apoya esta conexión entre disbiosis e inflamación. Diversos estudios de cohortes han demostrado que una diversidad microbiana alterada se asocia con concentraciones más elevadas de proteína C reactiva y del número de leucocitos circulantes, indicadores clásicos de inflamación subclínica^{31,32,34,35}.

Actualmente, no hay evidencia concluyente sobre la utilidad clínica del análisis metagenómico de la microbiota para predecir fenotipos metabólicos o identificar individuos con riesgo de complicaciones cardiometabólicas^{37,38}. Sin embargo, diversas intervenciones, como la modulación dietaria mediante un mayor consumo de fibra fermentable y la reducción de grasas saturadas, el uso de prebióticos, probióticos y alimentos fermentados, e incluso enfoques más avanzados como el trasplante de microbiota fecal, han mostrado mejorar marcadores inflamatorios y la sensibilidad a la insulina, tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos^{33,34,39-41}.

En conclusión, la microbiota intestinal emerge como un determinante clave de la inflamación crónica de bajo grado en enfermedades metabólicas. Su estudio no solo aporta una comprensión más profunda de la fisiopatología de la obesidad y la DM, sino que también ofrece un campo fér-

til para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes. Alternativamente a los enfoques metagenómicos y transcriptómicos, la identificación de metabolitos derivados de la microbiota como potencial herramienta diagnóstica o pronóstica en enfermedades metabólicas representa una estrategia prometedora⁴²⁻⁴⁴.

Microbiota intestinal y su relación con la DM1

La DM1 es una enfermedad autoinmune impulsada por una disregulación de la inmunidad innata y adaptativa que provoca la destrucción de las células β pancreáticas productoras de insulina. Si bien la predisposición genética y los factores ambientales intervienen en la patogénesis de la DM1, la evidencia derivada del aumento de las tasas de incidencia⁴⁵ sugiere que los factores ambientales parecen desempeñar un papel más importante en el desencadenamiento y aparición de la enfermedad⁴⁶.

Los factores ambientales, como la exposición a virus, la microbiota intestinal y la alimentación, interactúan en individuos genéticamente susceptibles y disparan una cascada de reacciones autoinmunes contra la célula β , liderada por los linfocitos T citotóxicos, que lleva a una caída progresiva de su funcionalidad y masa celular, desencadenando la DM1.

Entre los diferentes factores ambientales, la microbiota intestinal parece jugar un rol importante debido a la presencia de una microbiota disbiótica, en la cual disminuye significativamente la variabilidad de su composición, tornándose más homogénea; a partir de ello, se favorece la translocación hacia el interior del organismo de ciertos componentes de la pared bacteriana como los LPS, con capacidad de desencadenar la producción de citoquinas proinflamatorias que intervendrán en el proceso autoinmune. Este proceso de translocación se produce por una serie de alteraciones producidas por la microbiota disbiótica, como el adelgazamiento en la capa de mucus, la disminución de la inmunidad intestinal y la pérdida de la unión entre enterocitos⁴⁷.

Otra de las consecuencias de la microbiota disbiótica es la disminución en la producción de SCFAs. Estos actúan a través de un receptor acoplado a proteína G, inhiben la histona desacetilasa (epigenética), son esenciales para mantener la barrera intestinal, la tolerancia inmunológica y por su acción antiinflamatoria a nivel intestinal. La producción de SCFAs disminuye en el contexto del

desarrollo de la DM1, y tiene una correlación negativa con la presencia de insulitis en el modelo de ratones *non-obese diabetic* (NOD). La suplementación de la dieta con SCFAs en el modelo NOD disminuye la insulitis, mejora la función de células Treg y reduce la producción de citoquinas proinflamatorias, entre ellas IL-1 β ⁴⁸.

En dos estudios realizados en pacientes con reciente diagnóstico de DM1, uno en niños de 4 a 10 años y el otro en adolescentes de 12,3 $\pm$ 8,6 años, se comprobó: 1) descenso de la especie *Faecalibacterium prausnitzii* productora de butirato; 2) asociación negativa entre esta especie bacteriana y los niveles de HbA1c; 3) la progresión de la DM1 con caída del péptido C se correlacionó con la menor diversidad en la microbiota intestinal⁴⁹.

Estudios clínicos realizados en niños con predisposición genética a DM1 (HLA de riesgo) demostraron que las alteraciones en la microbiota intestinal se establecen aún antes del diagnóstico de la enfermedad.

En un estudio prospectivo y longitudinal realizado sobre una cohorte de 33 lactantes de Lituania y Estonia, se observó una marcada disminución de la diversidad alfa de la microbiota intestinal en los individuos que progresaron a DM1 durante la ventana temporal comprendida entre la seroconversión y el diagnóstico de la DM1. Esta disminución en la diversidad podía explicarse por la sobreabundancia relativa de microorganismos que favorecen la inflamación (p. ej., *Ruminococcus gnavus* y *Streptococcus infantarius*) y por la reducción de la proporción de especies beneficiosas (p. ej., *Coprococcus eutactus* y *Dialister invisus*), y se asoció a alteraciones en funciones génicas relacionadas con la inflamación y en metabolitos séricos y fecales⁵⁰.

En otro estudio realizado en niños de 3 a 14 años se halló una menor abundancia de especies productoras de lactato y butirato en aquellos que presentaban al menos dos autoanticuerpos positivos (n=18) en comparación con niños negativos para autoanticuerpos. Además, se encontró una escasez de las dos especies dominantes de *Bifidobacterium*, *B. adolescentis* y *B. pseudocatenulatum*, así como un aumento en la abundancia del género *Bacteroides* asociada con la autoinmunidad hacia las células β ⁵¹.

El triptófano influye en el desarrollo de la DM1 a través de su participación en la homeostasis del sistema inmune. El triptófano es metabolizado por diferentes caminos, uno de ellos es el denomina-

do kinurenina, mediante el cual se generan metabolitos que disminuyen la función de linfocitos T activados. La microbiota disbiótica reduce esta metabolización, de modo que una concentración de triptófano aumentada se correlaciona con descontrol metabólico en la DM1. El otro camino de degradación del triptófano es la vía del indol, cuyos metabolitos en circulación contribuyen a mantener la barrera intestinal; la disminución de esta degradación se correlaciona con insulitis y debut de DM1 en el ratón NOD. La falta de degradación del triptófano a partir de una microbiota disbiótica se correlaciona con la progresión de la DM1.

Aunque se ha reportado la intervención en pacientes con DM1 con probióticos y prebióticos con el objetivo de mejorar la composición de la microbiota intestinal, los resultados aún no son concluyentes⁵²⁻⁵⁴.

La microbiota como biomarcador de diagnóstico, progresión y respuesta terapéutica de la DM2

Dentro del ecosistema de la microbiota humana, la microbiota intestinal participa en la fisiopatología de distintas enfermedades, incluyendo la DM2³⁴. Los metabolitos y los componentes bacterianos de la microbiota intestinal influyen en el inicio y la progresión de la DM2 al regular la inflamación, la inmunidad y el metabolismo³⁴.

En el colon de pacientes con DM2, se ha observado una menor diversidad y abundancia de bacterias que contienen enzimas, ausentes en el ser humano, que metabolizan las fibras no digeribles y promueven la producción de SCFAs^{55,56}. En consecuencia, se reduce la liberación de péptidos intestinales, principalmente GLP-1 y péptido YY, lo cual, altera la homeostasis de la glucosa al disminuir la secreción de insulina, promover la resistencia a la insulina y aumentar la producción hepática de glucosa^{55,56}.

Asimismo, la reducción de los SCFAs ácidos afecta la salud intestinal general y la integridad de la barrera intestinal, ya que estimula la glucólisis anaeróbica de los colonocitos, lo que aumenta la oxigenación epitelial y altera el ambiente anaeróbico del colon^{55,56}.

Junto con una capacidad disminuida para producir butirato, en la DM2 se han reportado modificaciones en la composición de la masa total de ácidos biliares que circulan entre el hígado y el intestino que se relacionan con la resistencia a la insulina⁵⁶.

Las capacidades funcionales de la microbiota intestinal alteradas en la DM2 también están invo-

lucradas en la mayor producción de aminoácidos de cadena ramificada y del propionato de imidazol desde la histidina, que deterioran la señalización de la insulina a través de la activación del complejo mecanístico 1 de la rapamicina (mTORC1). Incluso, en la DM2 hay una reducción en la conversión del triptófano intestinal en ácido indolpropiónico (IPA) y ácido indolacrílico (IA), que promueve la inflamación intestinal y sistémica³⁴. Además de la microbiota intestinal, la disbiosis de la microbiota oral interactúa bidireccionalmente con el desarrollo de la DM2. Por un lado, la DM2 exacerba la periodontitis al aumentar la inflamación local en los tejidos periodontales o alterar la homeostasis de los microorganismos subgingivales⁵⁷. Por otro lado, la disbiosis oral en la periodontitis provoca un aumento de patógenos periodontales y la producción excesiva de factores de virulencia, que ejercen un efecto dual sobre la aparición, el desarrollo y el pronóstico de la DM2^{55,58}. De manera directa, estos factores inducen una modulación inmunitaria específica a través de los receptores símil Toll en las células β , los hepatocitos y los adipocitos viscerales, y activan una señalización proinflamatoria, lo que provoca disfunción de las células β y resistencia a la insulina. De manera indirecta, estos factores ingresan a la circulación sistémica, activan la respuesta inmune innata y estimulan a los macrófagos y células dendríticas para que secreten una gran cantidad de factores inflamatorios que inducen endotoxemia e inflamación crónica sistémica. Además, pueden conducir a trastornos de la respuesta inmune adaptativa, dañar el metabolismo de la glucosa e inducir resistencia a la insulina⁵⁹.

Los fármacos antidiabéticos orales (ADO) se prescriben comúnmente para el control glucémico en pacientes con DM2. Sin embargo, su eficacia varía considerablemente entre individuos dado que diversos ADO alteran significativamente la microbiota intestinal, pero esta también influye en el metabolismo de estas drogas, lo que afecta la respuesta terapéutica. Varios fármacos administrados por vía oral, antes de ser absorbidos en el torrente sanguíneo, son procesados por las enzimas microbianas intestinales. Por lo tanto, la capacidad metabólica del microbioma intestinal podría influir en la absorción y la función de los ADO, y hacerlos farmacológicamente activos, inactivos o incluso tóxicos. Por lo tanto, esta interfaz fármaco-microbioma también podría influir en la salud general del hospedador³⁴.

La evidencia más fuerte que respalda el papel de la microbiota intestinal en la DM2 ha sido re-

forzada por estudios que demuestran cambios en la microbiota intestinal en pacientes que reciben metformina. Se ha descrito que estos cambios se traducen en una mayor producción de propionato y butirato, y una modulación de los depósitos de ácidos biliares, lo que podría mediar algunos de los efectos hipoglucemiantes de la metformina. Sin embargo, la microbiota intestinal también podría ser responsable del malestar intestinal transitorio o persistente que experimenta aproximadamente el 30% de los individuos que toma metformina (p. ej., debido al aumento de la producción de gases por parte de algunas especies de *Escherichia*)^{60,61}.

Con respecto a otros tipos de ADO, se reconocen los efectos de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y los inhibidores de la α -glucosidasa en el microbioma intestinal y los metabolitos microbianos, aunque los efectos son menos claros y contradictorios en el caso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), las tiazolidinedionas y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)³⁴.

Es importante destacar que el microbioma intestinal podría influir en la eficacia de los ADO, por ejemplo, mediante la expresión de homólogos de la DPP-4 humana, que pueden disminuir la actividad del GLP-1 y afectar el metabolismo de la glucosa. Dado que los homólogos bacterianos de la DPP-4 parecen resistentes a algunos fármacos dirigidos a la DPP-4 humana, podría ser necesaria la inhibición de las isoenzimas bacterianas para mejorar las respuestas metabólicas a los medicamentos actuales³⁴.

En conclusión, la evidencia existente sugiere que el microbioma humano puede influir en el desarrollo de la DM2 y mediar algunos de los beneficios de los tratamientos hipoglucemiantes, y ciertos probióticos o prebióticos podrían mejorar aún más los efectos hipoglucemiantes de estos fármacos a través de su accionar sobre el microbioma o sus funciones. Hasta el momento, se ha demostrado que las dietas ricas en fibra son eficaces para controlar los niveles de glucosa en sangre y reducir la resistencia a la insulina, tanto en la DM1 como en la DM2^{34,40}. Asimismo, el uso de probióticos, particularmente con cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus salivarius* ha demostrado también efectos beneficiosos^{34,62,63}. Sin embargo, se requieren más estudios prospectivos intervencionistas y traslacionales en cohortes de un número elevado de pacientes para determinar la aplicabilidad de este conocimiento sobre el diagnóstico y tratamiento de la DM2.

Nuevos guiones clínicos: integrar la microbiota al cuidado del paciente con DM

La modulación de la microbiota intestinal mediante intervenciones alimentarias en personas con DM es un campo de creciente interés, aunque su respaldo clínico todavía enfrenta importantes limitaciones. A diferencia de los ensayos farmacológicos, que suelen ser financiados por la industria y permiten estudios amplios, controlados y con seguimiento prolongado, los estudios clínicos destinados a evaluar el impacto de la alimentación sobre la microbiota carecen de apoyo económico sostenido. Ningún laboratorio comercial respalda de forma sistemática investigaciones que evalúen los efectos de los alimentos o los patrones dietéticos no patentables, lo que dificulta el diseño de ensayos con tamaño muestral adecuado, controles apropiados y seguimiento a largo plazo. A esta limitación, se suma la dificultad de sostener patrones dietarios saludables en el tiempo en contextos de la vida real, lo que impacta en la adherencia, la variabilidad de la exposición y, en consecuencia, en la validez externa de los resultados. Por este motivo, gran parte de las referencias que sustentan las estrategias de modulación en el consultorio provienen de estudios moleculares o fisiopatológicos realizados en modelos experimentales o en humanos sanos, que exploran los mecanismos por los cuales los componentes de la dieta impactan sobre la composición y función de la microbiota. Aunque estos hallazgos no equivalen a evidencia clínica directa de beneficio en DM, orientan las intervenciones prácticas aplicables en el contexto asistencial.

En el abordaje nutricional actual de la persona con DM resulta esencial desplazar los ultraprocesados y recuperar el protagonismo de los alimentos frescos. Los alimentos ultraprocesados se definen, según la clasificación NOVA adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como “formulaciones industriales elaboradas principalmente o totalmente a partir de sustancias derivadas de los alimentos y aditivos, con escasa o nula proporción de alimentos frescos o mínimamente procesados”^{64,65}. Este cambio favorece la diversidad y estabilidad de la microbiota intestinal y contribuye al control metabólico^{66,67}. El consultorio debe transformarse en un espacio de educación culinaria práctica: lectura de etiquetas, identificación de listas extensas de aditivos y promoción de preparaciones caseras sencillas. Superar el mode-

lo centrado en productos “light” implica devolver al paciente la autonomía alimentaria, con un enfoque realista y sostenible.

Las estrategias alimentarias para modular la microbiota en la DM priorizan el aumento del consumo de fibra, especialmente soluble, proveniente de frutas, vegetales, legumbres y granos integrales. Este patrón alimentario favorece la producción de SCFAs, reduce la inflamación de bajo grado y mejora la sensibilidad a la insulina⁶⁸. En el consultorio es clave recomendar cambios progresivos y sostenibles, adaptados a los hábitos y posibilidades del paciente, evitando imposiciones rígidas y promoviendo el reemplazo de ultraprocesados por alimentos frescos.

Dentro de estas estrategias, los alimentos fermentados tradicionales como el yogur natural, el kéfir, el chucrut, el miso, la kombucha, el masato, la chicha y el tepache representan una herramienta accesible para favorecer la diversidad microbiana intestinal. Estos alimentos aportan microorganismos vivos y metabolitos beneficiosos, aunque su impacto clínico en la DM aún requiere mayor evidencia. Al indicar su consumo, es indispensable considerar el contenido de hidratos de carbono, especialmente en pacientes con insulinización intensificada, para ajustar el plan de insulina y evitar desbalances glucémicos.

Los prebióticos, principalmente fibras fermentables como la inulina y los fructooligosacáridos, favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas y la producción de SCFAs, asociados a menor inflamación y mejor sensibilidad a la insulina. Su aporte puede lograrse a través de alimentos ricos en estas fibras (como ajo, cebolla, puerro, alcaucil o banana no madura) o mediante suplementos en casos seleccionados.

En cuanto a los probióticos industrializados, el profesional debe guiar al paciente en la selección de productos con evidencia. Es fundamental que en la etiqueta figure el nombre completo de las cepas, dado que los beneficios son cepa-dependientes. En la DM y el síndrome metabólico, estudios recientes destacan potenciales efectos de cepas como *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 y *Lactobacillus plantarum* 299v. Además, el producto debe garantizar un contenido mínimo de 10⁹ UFC por dosis hasta el final de su vida útil para asegurar viabilidad bacteriana y efecto clínico^{69,70}. El uso de probióticos no reemplaza las intervenciones nutricionales de base

y aún no cuenta con recomendación sistemática en guías para el manejo de la DM, por lo que su indicación debe ser prudente y adaptada a cada contexto clínico⁷⁰.

La actividad física regular constituye una herramienta complementaria para modular la microbiota intestinal en personas con DM. Más allá de su impacto metabólico, el ejercicio incrementa la diversidad microbiana y favorece la abundancia de especies productoras de SCFAs como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*, asociadas a menor inflamación y mejor sensibilidad a la insulina⁷¹. Entre los mecanismos propuestos se destacan la reducción del tránsito intestinal, que favorece un ambiente propicio para bacterias beneficiosas, y la liberación de mioquinas como IL-6, IL-15 y decorina, que modulan la composición microbiana de manera indirecta a través de su acción sobre el tejido adiposo y el sistema inmune. La secreción de estas mioquinas y péptidos bioactivos desde el músculo en actividad optimiza la función inmunológica a través del eje músculo-microbiota-inmunidad, favoreciendo un entorno antiinflamatorio sistémico⁷². Tanto el ejercicio aeróbico sostenido como el trabajo de fuerza, adaptado a cada paciente, ejercen un impacto positivo en la microbiota, por lo que la recomendación de actividad física debe ser integrada como un pilar del plan de modulación microbiana, junto con la alimentación, para maximizar el beneficio metabólico y de salud global.

CONCLUSIONES

La evidencia acumulada en las últimas dos décadas posiciona a la microbiota intestinal como un modulador central en la patogénesis de la DM, actuando sobre vías epigenéticas, inmunes y metabólicas involucradas, tanto en el desarrollo de resistencia a la insulina como en la pérdida progresiva de la función de las células β (Figura). La asociación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y los desórdenes metabólicos como la obesidad y la DM, la convierte en un blanco prometedor para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas. Su modulación mediante la dieta, el ejercicio, los probióticos o los fármacos ofrece nuevas oportunidades para abordar desórdenes metabólicos en la práctica clínica.

A pesar del avance en el conocimiento sobre la microbiota intestinal y su impacto en la salud, aún no existe evidencia concluyente sobre la utilidad clínica del análisis ómico de la microbiota como herramienta diagnóstica o pronóstica en enfermedades metabólicas. Asimismo, los estudios que evalúan el impacto de la modulación de la microbiota intestinal mediante intervenciones alimentarias en personas con DM aún son limitados.

El reto consiste en desarrollar estudios clínicos robustos, con diseño adecuado y seguimiento a largo plazo, que validen los hallazgos actuales y permitan trasladarlos a la práctica clínica, avanzando hacia una integración real de la modulación de la microbiota como herramienta preventiva y terapéutica personalizada en las personas con DM.

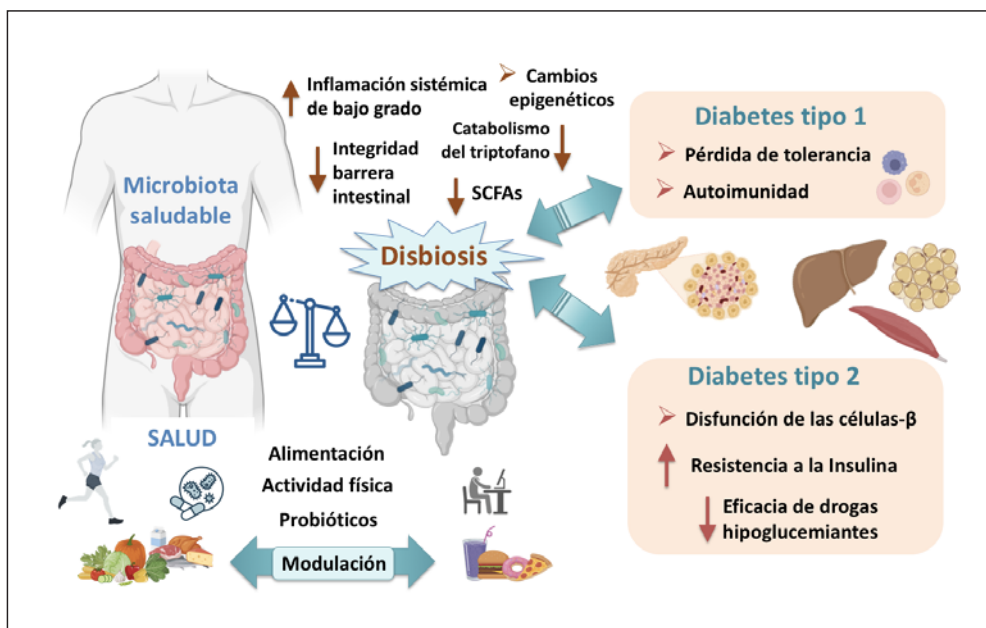


Figura: El impacto de las alteraciones en la microbiota intestinal en la patogénesis de la diabetes mellitus abre la puerta a utilizar su modulación como herramienta preventiva y terapéutica en las personas con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- Procházková N, Laursen MF, La Barbera G, et al. Gut physiology and environment explain variations in human gut microbiome composition and metabolism. *Nat Microbiol.* 2024;9:3210-3225. doi: 10.1038/s41564-024-01856-x.
- Rosenberg E. Diversity of bacteria within the human gut and its contribution to the functional unity of holobionts. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2024; 10:134. <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00580-y>.
- Shen Y, Fan N, Ma SX, et al. Gut microbiota dysbiosis: pathogenesis, diseases, prevention, and therapy. *MedComm* (2020). 2025;6:e70168. doi:10.1002/mco2.70168.
- Van Hul M, Cani PD, Petitfils C, et al. What defines a healthy gut microbiome? *Gut.* 2024;73:1893-1908. doi: 10.1136/gutjnl-2024-333378.
- Ma Z, Zuo T, Frey N, Rangrez AY. A systematic framework for understanding the microbiome in human health and disease: from basic principles to clinical translation. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9:1-36. doi:10.1038/s41392-024-01888-4.
- Yarahmadi A, Afkhami H, Javadi A, Kashfi M. Understanding the complex function of gut microbiota: its impact on the pathogenesis of obesity and beyond: a comprehensive review. *Diabetol Metab Syndr.* 2024; 16(1):308. doi: 10.1186/s13098-024-01561-z.
- Kameoka S, Motooka D, Watanabe S, et al. Benchmark of 16S rRNA gene amplicon sequencing using Japanese gut microbiome data from the V1-V2 and V3-V4 primer sets. *BMC Genomics.* 2021; 22(1):527. doi: 10.1186/s12864-021-07746-4.
- Jovel J, Patterson J, Wang W, et al. Characterization of the gut microbiome using 16S or shotgun metagenomics. *Front Microbiol.* 2016; 7:459. doi: 10.3389/fmicb.2016.00459.
- Zhang Q, Liu Y, Li Y, et al. Implications of gut microbiota-mediated epigenetic modifications in intestinal diseases. *Gut Microbes.* 2025; 17(1): 2508426. doi: 10.1080/19490976.2025.2508426.
- Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Heredity (Edinb).* 2010;105(1):4-13. doi:10.1038/hdy.2010.54.
- Wu CT, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science.* 2001;293(5532):1103-1105. doi:10.1126/science.293.5532.1103.
- Li D, Yang Y, Li Y, Zhu X, Li Z. Epigenetic regulation of gene expression in response to environmental exposures: from bench to model. *Sci Total Environ.* 2021;776:145998. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145998.
- Loaeza-Loaeza J, Beltran AS, Hernández-Sotelo D. DNMTs and impact of CpG content, transcription factors, consensus motifs, lncRNAs, and histone marks on DNA methylation. *Genes (Basel).* 2020;11(11):1336. doi:10.3390/genes11111336.
- Dutta A, Abmayr SM, Workman JL. Diverse activities of histone acylations connect metabolism to chromatin function. *Mol Cell.* 2016; 63(4):547-552. doi:10.1016/j.molcel.2016.06.038.
- Shen Y, Wei W, Zhou DX. Histone acetylation enzymes coordinate metabolism and gene expression. *Trends Plant Sci.* 2015; 20(10):614-621. doi:10.1016/j.tplants.2015.07.005.
- Roundtree IA, Evans ME, Pan T, He C. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation. *Cell.* 2017;169(7):1187-1200. doi:10.1016/j.cell.2017.05.045.
- Woo V, Alenghat T. Epigenetic regulation by gut microbiota. *Gut Microbes.* 2022; 14(1):2022407. doi:10.1080/19490976.2021.2022407.
- Shock T, Badang L, Ferguson B, Martinez-Guryn K. The interplay between diet, gut microbes, and host epigenetics in health and disease. *J Nutr Biochem.* 2021; 95:108631. doi:10.1016/j.jnutbio.2021.108631.
- Yousafzai MUR, Nangarhar A. Dietary fibers and their effects on health. *Res Rev Int J Multidiscip.* 2021; 6:35-42. doi: 10.31305/rrijm.2021.v06.i07.007.
- Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):705-715. doi:10.1016/j.chom.2018.05.012.
- Diether NE, Willing BP. Microbial fermentation of dietary protein: an important factor in diet-microbe-host interaction. *Microorganisms.* 2019;7(1):19. doi:10.3390/microorganisms7010019.
- Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2645. doi:10.3390/ijms18122645.
- Wan Z, Zheng J, Zhu Z, et al. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health. *Front Nutr.* 2022;9:1031502. doi:10.3389/fnut.2022.1031502.
- Chen H, Wang Z, Cai H, Zhou C. Progress in the microbial production of S-adenosyl-L-methionine. *World J Microbiol Biotechnol.* 2016;32(9):153. doi:10.1007/s11274-016-2102-8.
- Fellows R, Denizot J, Stellato C, et al. Microbiota-derived short chain fatty acids promote histone crotonylation in the colon through histone deacetylases. *Nat Commun.* 2018;9(1):105. doi:10.1038/s41467-017-02651-5.
- Sharma M, Li Y, Stoll ML, Tollefsbol TO. The epigenetic connection between the gut microbiome in obesity and diabetes. *Front Genet.* 2020;10:1329. doi:10.3389/fgene.2019.01329.
- Dayeh T, Volkov P, Saló S, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. *PLoS Genet.* 2014;10(3):e1004160. doi:10.1371/journal.pgen.1004160.
- Virtue AT, McCright SJ, Wright JM, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs. *Sci Transl Med.* 2019;11(496):eaav1892. doi:10.1126/scitranslmed.aav1892.
- Van de Vyver M. Immunology of chronic low-grade inflammation: relationship with metabolic function. *J Endocrinol.* 2023;257(1):e220271. doi:10.1530/JOE-22-0271.
- Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25:1822-1832. doi:10.1038/s41591-019-0675-0.
- Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(1):40-54. doi:10.1038/s41577-019-0198-4.
- Zheng D, Liwinski T, & Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res* 30, 492–506 (2020). doi: 10.1038/s41422-020-0332-7.
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71. doi:10.1038/s41579-020-0433-9.
- Byndloss MX, Devkota S, Duca F, et al. The gut microbiota and diabetes: research, translation, and clinical applications—2023 Diabetes, Diabetes Care, and Diabetologia Expert Forum. *Diabetologia.* 2024;67(9):1760-1782. doi:10.1007/s00125-024-06198-1.
- Van den Munckhof ICL, Kurilshikov A, Ter Horst R, et al. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obes Rev.* 2018;19(12):1719-1734. doi:10.1111/obr.12750.
- Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):275-293. doi:10.1007/s11739-023-03374-w.
- Cani PD, Van Hul M. Do diet and microbes really 'PREDICT' cardiometabolic risks? *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:259-260. doi:10.1038/s41574-021-00480-7.
- Liu Y, Ritchie SC, Teo SM, et al. Integration of polygenic and gut metagenomic risk prediction for common diseases. *Nat Aging.* 2024;4:584-594. doi:10.1038/s43587-024-00590-7.
- McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:52. doi:10.3389/fendo.2013.00052.

40. Ojo O, Ojo OO, Zand N, Wang X. The effect of dietary fibre on gut microbiota, lipid profile, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2021;13(6):1805. doi:10.3390/nu13061805.
41. Zhang Y, Huang A, Li J, Munthali W, et al. The Effect of Microbiome-Modulating Agents (MMAs) on Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2024 May 29;16(11):1675. doi: 10.3390/nu16111675.
42. Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD. *J Clin Med*. 2017 Sep 19;6(9):86. doi: 10.3390/jcm609086.
43. Long Q, Luo F, Li B, et al. Gut microbiota and metabolic biomarkers in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatol Commun*. 2024 Feb 26;8(3):e0310. doi: 10.1097/HC9.0000000000000310.
44. Gough KL, Dando SJ, Teasdale SL, et al. Gut-associated metabolites and diabetes pathology: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 May 21;16:1559638. doi: 10.3389/fendo.2025.1559638.
45. Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes: indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia*. 2003;46(3):420-425. doi: 10.1007/s00125-003-1045-4.
46. Krischer JP, Lynch KF, Lernmark Å, et al. Genetic and environmental interactions modify the risk of diabetes-related autoimmunity by 6 years of age: The TEDDY study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1194-1202. doi:10.2337/dc17-0238.
47. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal barrier in human health and disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12836. doi:10.3390/ijerph182312836.
48. Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(6):595-609. doi: 10.1038/cmi.2018.7.
49. Vatanen T, de Beaufort C, Marcovecchio ML, et al; INNODIA consortium. Gut microbiome shifts in people with type 1 diabetes are associated with glycaemic control: an INNODIA study. *Diabetologia*. 2024; 67(9):1930-1942. doi: 10.1007/s00125-024-06192-7.
50. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(2):260-73. doi: 10.1016/j.chom.2015.01.001.
51. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes*. 2013; 62(4):1238-44. doi: 10.2337/db12-0526.
52. Cabrera SM, Coren AT, Pant T, et al. Probiotic normalization of systemic inflammation in siblings of type 1 diabetes patients: an open-label pilot study. *Sci Rep*. 2022 Feb 28;12(1):3306. doi: 10.1038/s41598-022-07203-6.
53. Wang CH, Yen HR, Lu WL, et al. Adjuvant probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 1;13:754401. doi: 10.3389/fendo.2022.754401.
54. Huang H, Ma D, Zhou Y, Wu L. Effect of probiotics and related supplements on glycemic control in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Front Pediatr*. 2025 Oct 23;13:1633694. doi: 10.3389/fped.2025.1633694.
55. Sadagopan A, Mahmoud A, Begg M, et al. Understanding the role of the gut microbiome in diabetes and therapeutics targeting leaky gut: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(7):e41559. doi:10.7759/cureus.41559.
56. Mlynarska E, Wasiak J, Gajewska A, et al. Exploring the significance of gut microbiota in diabetes pathogenesis and management. A narrative review. *Nutrients*. 2024;16(12):1938. doi:10.3390/nu16121938.
57. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Leichter JW. Diabetes, periodontitis, and the subgingival microbiota. *J Oral Microbiol*. 2010;2:5818. doi:10.3402/jom.v2i0.5818.
58. Li L, Bao J, Chang Y, et al. Gut microbiota may mediate the influence of periodontitis on prediabetes. *J Dent Res*. 2021;100(12):1387-1396. doi:10.1177/00220345211009449.
59. Minty M, Canceil T, Serino M, et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20:449-459. doi:10.1007/s11154-019-09526-8.
60. Whang A, Nagpal R, Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. *EBioMedicine*. 2019;39:591-602. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.046.
61. Ren H, Shi Z, Yang F, et al. Deciphering unique and shared interactions between the human gut microbiota and oral antidiabetic drugs. *iMeta*. 2024;3(2):e179. doi:10.1002/imt2.179.
62. Li HY, Zhou DD, Gan RY, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(9):3211. doi:10.3390/nu13093211.
63. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, et al. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med*. 2020 Jan 17;18(1):30. doi: 10.1186/s12967-020-02213-2.
64. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*. 2019;22(5):936-941. doi: 10.1017/S1368980018003762.
65. World Health Organization. Food and nutrition policy for schools: A tool for the development of school nutrition programmes in the European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2006. Disponible en: <https://iris.who.int/items/d4f52869-0fba-4682-b964-117da28d12c4>.
66. Dicken SJ, Dahm CC, Ibsen DB, et al. Food consumption by degree of food processing and risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort analysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Sep 16;46:101043. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101043.
67. Srouf B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of type 2 diabetes: results from the NutriNet-Santé prospective cohort. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):283-291. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5942.
68. García-Montero C, Fraile-Martínez O, et al. Nutritional components in Western diet versus Mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay: a review. *Nutrients*. 2021;13(2):699. doi:10.3390/nu13020699.
69. Wegh CA, Geerlings SY, Knol J, et al. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4673. doi:10.3390/ijms20194673.
70. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:14. doi:10.1186/s12986-016-0067-0.
71. Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, et al. Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(2):75-85. doi:10.1249/JES.0000000000000183.
72. Varghese S, Rao S, Khattak A, et al. Physical Exercise and the Gut Microbiome: A Bidirectional Relationship Influencing Health and Performance. *Nutrients*. 2024 Oct 28;16(21):3663. doi: 10.3390/nu16213663.