



FUNDACIÓN H. A.  
**BARCELÓ**  
FACULTAD DE MEDICINA



## TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN CARRERA: LICENCIATURA EN NUTRICIÓN A DISTANCIA

DIRECTOR/A DE LA CARRERA:

Norma Isabel Guezikaraian.

NOMBRE Y APELLIDO DEL AUTOR / LOS AUTORES:

Dirie Nicole Ailén; Malimowcka Daniela Emilse; Souchetti Ana Laura.

TÍTULO DEL TRABAJO:

Revisión bibliográfica: "Rol de la microbiota intestinal en pacientes con diabetes tipo 2"

SEDE:

Buenos Aires.

DIRECTOR/A DE TIF:

Bedoya Ana María.

ASESOR/ES:

Navarrete Eduardo.

AÑO DE REALIZACIÓN:

2024

Sede Buenos Aires  
Av. Las Heras 1907  
Tel./Fax: (011) 4800 0200  
☎ (011) 1565193479

Sede La Rioja  
Benjamin Matienzo 3177  
Tel./Fax: (0380) 4422090 / 4438698  
☎ (0380) 154811437

Sede Santo Tomé  
Centeno 710  
Tel./Fax: (03756) 421622  
☎ (03756) 15401364

**CÓDIGO DEL TRABAJO: 2024-29**

## ÍNDICE:

1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	7
3. Marco teórico.....	9
4. Objetivo general.....	13
5. Objetivos específicos.....	13
6. Metodología.....	14
7. Desarrollo.....	15
<b>7.1 <u>Factores que modulan la microbiota intestinal, su composición y mecanismos de regulación en pacientes con diabetes tipo 2</u>.....</b>	<b>15</b>
7.2 Composición microbiana intestinal.....	16
7.3 Factores que modulan la composición microbiana intestinal y sus mecanismos de regulación.....	20
7.4 La dieta.....	21
7.5 El ejercicio físico.....	23
7.6 Medicamentos.....	24
7.7 Factores psicológicos y sociales.....	25
<b>7.8 <u>Alimentos que intervienen en la composición de la microbiota e impactan sobre la salud intestinal de personas diabéticas</u>.....</b>	<b>27</b>
7.9 Probióticos y prebióticos.....	27
7.10 Frutas y verduras.....	28
7.11 Legumbres.....	29
7.12 Yogur.....	30
7.13 Kéfir.....	31
7.14 Alimentos funcionales: vinagre y aceites de tomillo y romero.....	33
<b>7.15 <u>Posibles aplicaciones prácticas y estrategias alimentarias que podrían ayudar a la población diabética a mejorar sus niveles de glucosa en sangre, lípidos y función pancreática</u>.....</b>	<b>36</b>
7.16 Estilo de vida.....	36
7.17 Suplementos.....	42
7.18 Polifenoles.....	47
8. Conclusión.....	50
9. Bibliografía.....	52

## **RESUMEN:**

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre debido a una deficiencia o mal funcionamiento de la insulina, y está asociada con alteraciones en la microbiota intestinal. La microbiota es la población específica de microorganismos que habitan en una determinada parte del organismo, por ejemplo del intestino.

**Objetivo:** Investigar a través de estudios recientes cómo interviene la microbiota intestinal sobre pacientes que padecen diabetes tipo 2.

**Metodología:** Para esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar, utilizando los siguientes descriptores, tanto en idioma español, como en inglés, unidos mediante los operadores booleanos AND y OR: Diabetes tipo 2, Microbiota intestinal, Microbiota gastrointestinal, Disbiosis, Inflamación de bajo grado, Fibra dietaria, Prebióticos, Probióticos. En esta revisión, para asegurar una adecuada actualización, confiabilidad y ubicuidad de la información, se incluyeron artículos publicados en los últimos 10 años, realizados en adultos con diagnóstico de prediabetes o diabetes mellitus tipo 2 de ambos sexos, y todas las etnias. También se incluyeron artículos de investigaciones realizadas con animales. Se excluyeron los artículos de investigación que incluían casos de diabetes tipo 1, diabetes gestacional, recién nacidos, niños y/o autismo. De acuerdo con la información encontrada, del total de 264 artículos consultados, se seleccionaron 77, que nos permitieron abordar el tema incluyendo aspectos fundamentales para explicar el rol de la microbiota en pacientes diabéticos tipo 2 teniendo en cuenta los objetivos de esta revisión.

**Desarrollo:** Se sabe que los individuos con diabetes tipo 2 presentan un microbioma intestinal específico. Los principales factores moduladores parecerían ser la dieta, el ejercicio físico, la medicación, los probióticos y los prebióticos. También hay grupos de alimentos como frutas y verduras ricas en polifenoles, legumbres y alimentos específicos como lácteos fermentados y el vinagre, que pueden influir de manera beneficiosa en la prevención y tratamiento de la enfermedad.

**Conclusión:** La microbiota intestinal en pacientes con diabetes tipo 2 está alterada, con una reducción de bacterias beneficiosas y un aumento de bacterias proinflamatorias, lo que se asocia a resistencia a la insulina, disfunción metabólica e inflamación crónica. Factores como la dieta, el ejercicio, la medicación y el uso de probióticos y prebióticos modulan la microbiota y podrían influir en la prevención y tratamiento de la enfermedad. A pesar de los avances en la investigación, se necesitan más estudios para comprender mejor los mecanismos y la variabilidad individual en la modulación de la microbiota en DT2.

**Palabras clave:** Diabetes tipo 2, microbiota intestinal, disbiosis, inflamación de bajo grado, fibra dietética, probióticos y prebióticos.

## **SUMMARY:**

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels due to a deficiency or malfunction of insulin, and it is associated with alterations in the intestinal microbiota. The microbiota is the specific population of microorganisms that inhabit a particular part of the organism, such as the intestine.

**Objective:** To investigate the role of intestinal microbiota in the prevention, treatment, and management of type 2 diabetes.

**Methodology:** For this literature review, a search of scientific articles was conducted in the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases, using the following descriptors, both in Spanish and English, combined with the Boolean operators AND and OR: Type 2 diabetes, gut microbiota, gastrointestinal microbiota, dysbiosis, low-grade inflammation, dietary fiber, prebiotics, probiotics. In this review, to ensure proper updating, reliability, and ubiquity of the information, articles published in the last 10 years were included, focusing on adults diagnosed with prediabetes or type 2 diabetes mellitus of both sexes and all ethnicities. Animal study articles were also included. Research articles involving cases of type 1 diabetes, gestational diabetes, newborns, children, and/or autism were excluded. According to the information found, from the total of 264 articles consulted, 77 were selected, which allowed us to address the topic and include essential aspects to explain the role of the microbiota in type 2 diabetic patients, considering the objectives of this review.

**Results:** It is known that individuals with type 2 diabetes have a specific intestinal microbiome. The main modulating factors appear to be diet, physical exercise, medication, probiotics, and prebiotics, but also food groups such as fruits and vegetables rich in polyphenols, legumes, and specific foods like fermented dairy products and vinegar, which may have a beneficial influence on the prevention and treatment of the disease.

**Conclusion:** The intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes is altered, with a reduction of beneficial bacteria and an increase in pro-inflammatory bacteria, which is associated with insulin resistance, metabolic dysfunction, and chronic inflammation. Factors such as diet, exercise, medication, and the use of probiotics and prebiotics modulate the microbiota and could influence the prevention and treatment of the disease. Despite advancements in research, more studies are needed to better understand the mechanisms and individual variability in microbiota modulation in T2D.

**Keywords:** Type 2 diabetes, intestinal microbiota, dysbiosis, low-grade inflammation, dietary fiber, probiotics, and prebiotics.

## **RESUMO:**

**Introdução:** A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença metabólica crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue devido a uma deficiência ou mau funcionamento da insulina, e está associada a alterações na microbiota intestinal. A microbiota é a população específica de microrganismos que habitam uma determinada parte do organismo, como o intestino.

**Objetivo:** Pesquisar por meio de estudos recentes como a microbiota intestinal afeta pacientes com diabetes tipo 2.

**Metodologia:** Para esta revisão bibliográfica, foi realizada uma busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar, utilizando os seguintes descritores, tanto em espanhol quanto em inglês, unidos pelos operadores booleanos AND e OR: Diabetes tipo 2, microbiota intestinal, microbiota gastrointestinal, disbiose, inflamação de baixo grau, fibra dietética, prebióticos, probióticos. Nesta revisão, para garantir uma atualização adequada, confiabilidade e ubiquidade das informações, foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, realizados em adultos com diagnóstico de pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2, de ambos os sexos e todas as etnias. Também foram incluídos artigos de pesquisas realizadas com animais. Foram excluídos os artigos de pesquisa que incluíam casos de diabetes tipo 1, diabetes gestacional, recém-nascidos, crianças e/ou autismo. De acordo com as informações encontradas, do total de 264 artigos consultados, 77 foram selecionados, o que nos permitiu abordar o tema incluindo aspectos fundamentais para explicar o papel da microbiota em pacientes diabéticos tipo 2, tendo em vista os objetivos desta revisão.

**Resultados:** Sabe-se que os indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam um microbioma intestinal específico. Os principais fatores moduladores parecem ser a dieta, o exercício físico, a medicação, os probióticos e os prebióticos, mas também grupos de alimentos como frutas e verduras ricas em polifenóis, leguminosas e alimentos específicos como laticínios fermentados e vinagre, que podem influenciar de maneira benéfica na prevenção e tratamento da doença.

**Conclusão:** A microbiota intestinal em pacientes com diabetes tipo 2 está alterada, com uma redução de bactérias benéficas e um aumento de bactérias pró-inflamatórias, o que está associado à resistência à insulina, disfunção metabólica e inflamação crônica. Fatores como dieta, exercício, medicação e o uso de probióticos e prebióticos modulam a microbiota e poderiam influenciar na prevenção e tratamento da doença. Apesar dos avanços na pesquisa, mais estudos são necessários para compreender melhor os mecanismos e a variabilidade individual na modulação da microbiota na DT2.

**Palavras-chave:** Diabetes tipo 2, microbiota intestinal, disbiose, inflamação de baixo grau, fibra dietética, probióticos e prebióticos.

## **INTRODUCCIÓN:**

La diabetes tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica. Representa alrededor de 90% de todas las diabetes (diabetes tipo 1, gestacional y otras formas de diabetes poco comunes), siendo el tipo más común. Está caracterizada por hiperglucemia debido a la resistencia a la insulina cuando el cuerpo no puede responder completamente a esta (1).

Aunque anteriormente la enfermedad la desarrollaban principalmente adultos mayores, debido a los crecientes niveles de obesidad, estilos de vida sedentarios y mala alimentación, la diabetes tipo 2 está aumentando también en niños, adolescentes y adultos más jóvenes. Se estima que la prevalencia mundial de diabetes para el año 2030 llegaría a ser un 10,2% (afectando a 578 millones de personas) y 10,9% (700 millones) para 2045. Una de cada dos (50,1%) personas que viven con diabetes no saben que tienen diabetes y poco menos de 500 millones de personas viven con diabetes en todo el mundo y se prevé que la cifra aumentará un 25% en 2030 y un 51% en 2045 (2).

Desde el momento en que nacemos nos vemos expuestos a la colonización de bacterias que varían según la vía de parto (vaginal/cesárea) o la forma de lactancia (materna/artificial) que recibimos moldeando así nuestra microbiota intestinal. Sabemos que también se encuentra influenciada por diferentes factores como lo son la genética, el uso de antibióticos, la dieta y el estilo de vida (3).

Acorde a la creciente evidencia de los últimos años, la diabetes tipo 2 se encontraría relacionada con las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal. Sus cambios estarían conectados con el incremento de la susceptibilidad de un individuo a desarrollar una enfermedad metabólica. La composición de la microbiota intestinal de pacientes con diabetes tipo 2 sería diferente a la de personas sanas (4). La disbiosis ha sido muy observada en diabéticos y esta surge cuando la microbiota cambia en términos de composición bacteriana predisponiendo a estos pacientes a un estado de

inflamación crónica de bajo grado, menor sensibilidad a la insulina y bajo control glucémico (5).

Dada la importancia de la microbiota intestinal en la salud, surge un gran interés en el uso de estrategias dietéticas, y no dietéticas, que podrían modular tanto su composición como su función metabólica y de esta manera ser usadas para prevenir, mejorar o tratar la diabetes tipo 2. Posibles estrategias dietéticas serían el uso de fibra dietética, probióticos, prebióticos, simbióticos, compuestos bioactivos de los alimentos, polifenoles y especias (6-10). La importancia e influencia de la dieta en la modulación y mantenimiento del balance de la microbiota sería crucial (11), aunque también se postulan estrategias no dietéticas como el trasplante de microbiota fecal (12).

Debido a la creciente prevalencia mundial de diabetes, sus desorbitantes números, sus complicaciones asociadas y los costos que esto genera en salud, el objetivo es lograr a través de esta revisión bibliográfica conocer la importancia y relevancia que la microbiota intestinal podría tener en la prevención, mejoramiento o tratamiento pacientes diabéticos tipo 2. Lograr el conocimiento en detalle aquellos factores que modulan la microbiota intestinal, conocer la composición en diabéticos tipo 2 y los mecanismos de regulación que están involucrados a nivel metabólico. Asimismo, identificar aquellos alimentos que intervienen modulando la variación e influencia de diferentes poblaciones bacterianas en estos pacientes. Finalmente, conocer las posibles aplicaciones prácticas y estrategias alimentarias que podrían ayudar a la población diabética a mejorar su calidad de vida en cuanto a las características fisiopatológicas de la diabetes tipo 2.

## **MARCO TEÓRICO:**

La diabetes mellitus, es una enfermedad metabólica crónica, que se caracteriza por los niveles de glucosa en sangre elevados (13). Según (OMS, 2023), esto ocurre cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.

La insulina es una hormona indispensable para el organismo, ya que permite que la glucosa del torrente circulatorio ingrese en las células del cuerpo, convirtiéndose en energía. La misma también es fundamental para el metabolismo de las proteínas y las grasas. La ausencia de insulina o una incapacidad celular para responder a ella deriva en hiperglucemia (altos niveles de glucosa en el torrente sanguíneo), siendo esto un indicador clínico clave para el diagnóstico de diabetes.

La diabetes tipo 2 representa alrededor del 90% de los casos de diabetes en el mundo.(14). Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, el número de adultos afectados por esta patología se ha incrementado notablemente, pasando de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, y se espera que para el 2040 se alcance los 642 millones. La diabetes tiene un impacto considerable en la salud, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad debido a sus complicaciones que incluyen problemas renales, retinopatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares. (15)

Numerosos estudios (Gurung, et al. 2020) (Ojo, et al. 2020) (Huda, et al. 2021) asocian esta patología con la microbiota intestinal de los individuos que la padecen, afirmando que la misma puede ser prevenible o incluso tratada en parte con la modulación de esta microbiota. (15)(18)(19). Los metabolitos derivados de la misma son un factor clave entre el hospedador y los microbios, y se ha revelado que desarrollan un rol importante tanto en la fisiología como en la fisiopatología de la diabetes tipo 2.

En cuanto a la terminología, el microbioma se refiere a todos los microorganismos que viven dentro y sobre el cuerpo, o al genoma de los mismos. En cambio, la microbiota se refiere a la población específica de microorganismos que viven en una determinada parte del cuerpo, como por ejemplo el intestino. De todos modos, estos dos términos en general se usan indistintamente. (39)

Los humanos adquieren la microbiota a partir del nacimiento, y su composición depende primeramente de la vía de parto (vaginal o cesárea). Desde allí, se distinguen diferentes tipos de bacterias que predominan en el neonato. Las mismas pueden ser semejantes a las que se encuentran en el intestino y la vagina de la madre (parto natural), o a las cutáneas (cesárea). Luego, la maduración de microbios se ve influenciada por el tipo de alimentación que se recibe, particularmente posterior a suspender la lactancia materna. El microbioma de un adulto se adquiere alrededor de los 3 años de edad y va variando durante toda la vida dependiendo de una serie de factores como el sexo, el índice de masa corporal, el consumo de la fibra que se encuentra en frutas y algunos vegetales, así como del nivel de actividad física. (16)

La microbiota intestinal está implicada en numerosos procesos biológicos, como la digestión de algunos nutrientes y la homeostasis energética. Esto ocurre debido a la producción de metabolitos bioactivos adecuados, como lo son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC): butirato, propionato y acetato, considerados moléculas de señalización en el intestino y los tejidos extraintestinales.

También ayuda al transporte y metabolismo de carbohidratos y aminoácidos como el triptófano, para la producción de vitamina K y del complejo B. Además, también participa en la conversión y el metabolismo de los ácidos biliares, así como en la biotransformación y eliminación de xenobióticos y fármacos en el organismo.

En cuanto a su composición, principalmente está compuesta por bacterias, aunque lo cierto es que se halla una amplia gama de microorganismos, como arqueas o virus (especialmente bacteriófagos), e incluso entidades más complejas como hongos parásitos, protozoos y algunos helmintos. (11)

Estos microorganismos desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la salud y pueden habitar en una amplia gama de regiones del organismo: piel, cavidad bucal, vías respiratorias superiores, sistema genitourinario y en su mayor parte (70%) en el tracto gastrointestinal, concretamente en el intestino, con múltiples funciones en diversas patologías.

Para mantener sus funciones, es necesaria una homeostasis adecuada en la composición de la microbiota, la llamada eubiosis. La misma se define como el

equilibrio del ecosistema microbiano intestinal, caracterizada por una preponderancia de especies bacterianas potencialmente beneficiosas. (Iebba, et al. 2016). (81) Este equilibrio o eubiosis se ve alterado en diferentes situaciones como el estrés, las modificaciones en el estilo de vida, el uso de antibióticos, cambios en el sistema inmunológico y la mucosa intestinal, logrando reducir la diversidad de microbios derivando a una condición conocida como disbiosis o desequilibrio. (17)

La microbiota intestinal genera metabolitos microbianos que son productos de la digestión bacteriana de los alimentos y tienen un impacto significativo en la fisiología humana. Entre estos metabolitos, dos de los más relevantes son el N-óxido de trimetilamina, que se relaciona con enfermedades cardiovasculares y resistencia a la insulina y los ácidos grasos de cadena corta, que están vinculados con la mejora en la sensibilidad a la insulina y la reducción de la inflamación. (18)

La hiperglucemia característica de la diabetes, tiende a aumentar la permeabilidad del intestino y translocar componentes bacterianos a la circulación. Esto produce una respuesta inflamatoria del sistema inmunológico.

En condiciones normales, la microbiota intestinal entrena el sistema inmunológico a través de metabolitos bacterianos y este mantiene el control de la misma para lograr una relación simbiótica entre el hospedador y la microbiota. También ayuda a la translocación bacteriana al promover la integridad intestinal. Esta translocación bacteriana puede inflamarse varios tejidos y lograr una pérdida funcional de ellos. (ej. resistencia a la insulina, hígado graso, etc.) (19)

Por otro lado, se cree que existen diferentes intervenciones principalmente dietarias que modulan la microbiota intestinal: incorporaciones de probióticos y prebióticos, trasplante de microbios fecales, dietas específicas como la mediterránea, entre otras que pueden ser benéficas para la diabetes tipo 2 y el estado inflamatorio que se presenta en ella.

Los probióticos y prebióticos permiten cambios específicos en la microbiota intestinal, promoviendo beneficios para la salud. Pueden fermentarse en ácidos grasos de cadena

corta, que tienen efectos beneficiosos en el organismo, además, pueden mejorar la homeostasis de la glucosa, reducir la inflamación y mejorar la composición de la microbiota intestinal. Por otra parte, el trasplante de microbiota fecal es una forma de alterar la composición de la microbiota intestinal. Estudios han demostrado mejoras en la sensibilidad a la insulina y la composición de la microbiota. (20)

## **OBJETIVO GENERAL:**

Investigar a través de estudios recientes cómo interviene la microbiota intestinal sobre pacientes que padecen diabetes tipo 2.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 1) Conocer los factores que modulan la microbiota intestinal, su composición y mecanismos de regulación, en pacientes con diabetes tipo 2.
- 2) Identificar aquellos alimentos que intervienen en la composición de la microbiota e impactan sobre la salud intestinal de personas diabéticas.
- 3) Conocer las posibles aplicaciones prácticas y estrategias alimentarias que podrían ayudar a la población diabética a mejorar sus niveles de glucosa en sangre, lípidos y función pancreática.

## **METODOLOGÍA:**

Para esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar, utilizando los siguientes descriptores, tanto en idioma español, como en inglés, unidos mediante los operadores booleanos AND y OR: Diabetes tipo 2, Microbiota intestinal, Microbiota gastrointestinal, Disbiosis, Inflamación de bajo grado, Fibra dietaria, Prebióticos, Probióticos. En esta revisión, para asegurar una adecuada actualización, confiabilidad y ubicuidad de la información, se incluyeron artículos publicados en los últimos 10 años, realizados en adultos con diagnóstico de prediabetes o diabetes mellitus tipo 2 de ambos sexos, y todas las etnias. También se incluyeron artículos de investigaciones realizadas con animales. Se excluyeron los artículos de investigación que incluían casos de diabetes tipo 1, diabetes gestacional, recién nacidos, niños y/o autismo. De acuerdo con la información encontrada, del total de 264 artículos consultados, se seleccionaron 77, que nos permitieron abordar el tema incluyendo aspectos fundamentales para explicar el rol de la microbiota en pacientes diabéticos tipo 2 teniendo en cuenta los objetivos de esta revisión.

## DESARROLLO

### **Factores que modulan la microbiota intestinal, su composición y mecanismos de regulación en pacientes con diabetes tipo 2**

El microbioma intestinal pasa por un proceso de maduración desde el momento en el que nace el individuo. El microbioma que se desarrolle depende del tipo de parto (natural, cesárea) y de la alimentación que se reciba (lactancia materna, leche de fórmula). A partir de la introducción de alimentos sólidos, este microbioma se va considerando “maduro y estable” luego de los tres años de edad, aunque de igual manera susceptible a cambios debido a factores tales como el sexo, índice de masa corporal, el consumo de fibra, frutas, vegetales, el nivel de actividad física, entre otras variables. (16)

El microbioma intestinal desempeña un papel crucial en organismo del hospedador, facilitando una serie de procesos metabólicos e inmunitarios a través del intercambio de metabolitos, de la descomposición de los hidratos de carbono complejos de la dieta, la síntesis de vitaminas esenciales (K y B), la producción de ácido linolénico conjugado, la reducción de los niveles de colesterol y oxalato en el intestino y en el metabolismo de xenobióticos y fármacos. Además, el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) comprende un extenso sistema inmune que permanece en constante interacción con la microbiota intestinal y favorece su maduración. De manera bidireccional, el sistema inmune también influye en la composición de la microbiota intestinal. (22)

En un intestino sano, la barrera de la mucosa intestinal limita la translocación de microbios y productos microbianos del lumen a la circulación sistémica. En cambio, se ha observado (Bailey, et al. 2020) que tanto en la obesidad como en la diabetes tipo 2, la composición microbiana difiere de la de un intestino normal, encontrándose disminuida en diversidad y presentando alteraciones en la abundancia relativa de grupos bacterianos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Esto puede alterar las vías de fermentación bacteriana, disminuyendo la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y aumentando los procesos inflamatorios. También pueden inducir otras

complicaciones como el crecimiento excesivo de bacterias, ruptura de la barrera intestinal, translocación bacteriana y de metabolitos y/o endotoxemia crónica. (23)

La diabetes tipo 2, al ser una enfermedad metabólica cuya causa principal es la resistencia a la insulina, está asociada a la obesidad, el estrés, la predisposición genética y las infecciones, y se relaciona a procesos inflamatorios crónicos de bajo grado con expresión anormal y producción de múltiples mediadores inflamatorios. (21)

La inflamación metabólica crónica de bajo grado (local y sistémica), favorece el desarrollo de la resistencia a la insulina y conduce al desarrollo de la diabetes tipo 2. Se relaciona tanto con la acción como con la secreción deficiente de insulina. (20)

Diversos estudios (Scheithauer, et al. 2020) (Larsen, et al. 2010) han demostrado una relación existente entre la composición de la microbiota intestinal, considerada como la impulsora de la meta inflamación, y las enfermedades metabólicas como la diabetes y la obesidad.

- **Composición microbiana intestinal**

La composición microbiana intestinal depende de diversos factores como la alimentación del individuo, el lugar de residencia, nivel de actividad física, si consume medicación o no, y factores psicológicos, culturales, entre otros. No obstante, aún no se ha descrito un patrón típico de microbiota intestinal.

De todos modos, la microbiota intestinal posee una gran capacidad de plasticidad y resiliencia que permite tanto a la propia comunidad comensal como al individuo, adaptarse a las situaciones de adversidad de manera flexible recuperando su estado normal de equilibrio (eubiosis). Cualquier alteración o disminución en la composición microbiana puede conllevar a un desequilibrio y originar un estado de disbiosis que comprometa la salud del individuo. (40)

En individuos sanos, la microbiota intestinal humana es anaeróbica, principalmente compuesta por filos *Firmicutes* (60%), *Bacteroidetes* (15%) y *Actinobacterias* (15%), seguidos de *Verrucomicrobias* (2%), *Proteobacterias* (1%) y *Methanobacteriales* (1%). (6)

Se ha demostrado que los *Bacteroidetes* y *Firmicutes* constituyen poco más del 90% de las categorías dominantes en el colon. (33)

Un estudio realizado (Sharma et al. 2022) describe las bacterias típicas que se desarrollan en cada tramo del tracto gastrointestinal de un individuo sano (Tabla 1).

**Tabla 1**

*Bacterias típicas del tracto gastrointestinal en individuos sanos*

Región GI	Microbiota
Estómago	<b>Firmicutes:</b> <i>Lactobacillus</i> , <i>Veillonella</i> . <b>Proteobacterias:</b> <i>Helicobacter</i>
Duodeno	<b>Firmicutes:</b> <i>Bacilos</i> , <i>Streptococos</i> , <b>Actinobacteria:</b> <i>Actinomycinaeae</i> , <i>Corynebacteriaceae</i> .
Yeyuno	<b>Firmicutes:</b> <i>Bacilli</i> , <i>Streptococcaceae</i> , <b>Actinobacteria:</b> <i>Actinomycinaeae</i> , <i>Corynebacteriaceae</i>
Íleon	<b>Firmicutes:</b> <i>Bacilli</i> , <i>Streptococcaceae</i> , <b>Actinobacteria:</b> <i>Actinomycinaeae</i> , <i>Corynebacteriaceae</i> .
Colon	<b>Firmicutes:</b> <i>Lachnospiraceae</i> , <b>Bacteroidetes:</b> <i>Bacteroidetes</i>
Superficie epitelial y capa mucosa	<b>Firmicutes:</b> <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> .
Lumen intestinal	<b>Bacteroidetes:</b> <i>Bacteroides</i> , <b>Actinobacteria:</b> <i>Bifidobacterium</i> , <b>Firmicutes:</b> <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> <b>Proteobacteria:</b> <i>Enterobacteriaceae</i>

Fuente: Sharma et al. 2022

Distintos autores desarrollan acerca de las funciones de cada bacteria en el tracto gastrointestinal (Sharma et al. 2022) , (Valero et al. 2015):

- **Firmicutes:** se encuentra en mayor proporción en el intestino humano, incluye más de 200 géneros. Los más importantes son los *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium*. Se incorporan en la alimentación a través de partículas de polisacáridos de plantas, fibras y mucina. Son útiles en la fermentación de fibra insoluble, liberando butirato como producto final. Promueve la salud del epitelio intestinal y la homeostasis inmunológica del huésped.
  
  - **Bacteroidetes:** se encuentran en menor cantidad, incluyendo sólo 20 géneros. Son más versátiles en la utilización de sustratos, digieren polisacáridos complejos, degradan O-glicanos complejos produciendo ácidos grasos volátiles de cadena corta (AGCC) que son fuente de energía para el huésped, regulan el crecimiento, la diferenciación de las células epiteliales intestinales y estimulan el sistema inmunológico. Su actividad comparada con la de otras bacterias es baja, y se relaciona con secciones intestinales más alejadas del recto.
  
  - **Actinobacterias:** algunas de ellas tienen efectos probióticos, protegen contra patógenos mediante exclusión competitiva, modulación inmunológica, actividad de hidrolasa de sales biliares y capacidad de adherirse al moco y al epitelio intestinal.
  
  - **Proteobacterias:** menos beneficiosas para la salud, sirven como una posible firma diagnóstica de disbiosis y riesgo de enfermedades.
- (6) (33).

En el siguiente cuadro se resumen los hallazgos de diferentes autores acerca de la composición microbiana intestinal en pacientes con diabetes tipo 2 y sus efectos.

Autores, año, país	Observaciones
Gurung; Li; You; Rodrigues; Jump, et al. 2020. Estados Unidos. (19)	Los géneros de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Akkermansia</i> y <i>Roseburia</i> se asociaron negativamente con la diabetes tipo 2, mientras que los géneros de <i>Ruminococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> y <i>Blautia</i> se asociaron positivamente con la diabetes tipo 2.
Zhou; Bao; Dongshengyu; Zhu. 2022. China. (24)	Los pacientes con DM2 mostraron un aumento en múltiples bacterias patógenas, como <i>Clostridium hathewayi</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> y <i>Escherichia coli</i> . Las especies de <i>Lactobacillus</i> se relacionan positivamente con la glucosa en ayunas y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), y las especies de <i>Clostridium</i> se relacionaron de manera negativa con la glucosa en ayunas, la HbA1c y los triglicéridos plasmáticos. Estos taxones bacterianos podrían estar relacionados con el desarrollo de la diabetes 2.
Iatcu; Steen; Covasa. 2022. Rumania. (25)	<i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>plantarum</i> y <i>casei</i> , <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> y <i>Bacteroides fragilis</i> mejoran el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, y suprimen las citocinas proinflamatorias. Por otro lado, la alteración de <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> se relaciona con una mayor permeabilidad intestinal, infiltración de subproductos bacterianos que desencadena respuestas inflamatorias posteriores, características de la diabetes.
Letchumanan, Abdullah, Marlini, Baharom, Lawley, et al. 2022. Malasia. (26)	Las bacterias intestinales pertenecen principalmente a seis filos: <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> y <i>Verrucomicrobia</i> . <i>Firmicutes</i> y <i>Bacteroidetes</i> representan el 90% de la composición microbiana intestinal total.
Crudele; Gadaleta; Cariello; Moschetta. 2023. Italia. (27)	Se ha encontrado un aumento de bacterias patógenas intestinales en pacientes con DBT2 como <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides caccae</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Prevotella copri</i> y <i>Bacteroides vulgatus</i> .
Sun; Gao; Wu; Huang. 2023. China. (28)	Los géneros <i>Alistipes</i> , <i>Allisonella</i> , <i>Flavonifractor</i> y <i>Haemophilus</i> actuaron como elementos de defensa contra la diabetes tipo 2. La familia <i>Clostridiaceae</i> , <i>Coriobacteriaceae</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Candidatus soleaferrea</i> resultaron factores de riesgo para la diabetes tipo 2.
Palmnäs-Bédard; Costabile; Vetrani; Åberg; Hjalmarsson Y; et al. 2022. Suecia. (29)	Asociados con mayor frecuencia con el metabolismo de la glucosa: <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , grupo <i>Clostridium leptum</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Faecalibacterium</i> y <i>Dorea</i> -Asociaciones directas: <i>Enterobacteriaceae</i> y sus taxones <i>Escherichia-Shigella</i> y <i>Escherichia coli</i> , <i>Megasphaera</i> y <i>Streptococcus</i> . -Asociaciones inversas: <i>Bacteroidetes</i> ( <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i> y <i>Alistipes</i> ), así como <i>Akkermansia</i> y <i>Akkermansia muciniphila</i> . Asociados inversamente con la insulina: <i>Bifidobacterium</i> y <i>B. Longum</i> .

Este cuadro, en cierto modo, expone que si bien no existe un patrón microbiano típico en pacientes diabéticos, generalmente se observa que los microbiomas se encuentran alterados y relacionados al proceso inflamatorio propio de la enfermedad. (19) Se describe que habitualmente los microbiomas se encuentran en estado de disbiosis intestinal (6), y que algunos de ellos se asocian positiva o negativamente con los niveles de insulina, hemoglobina glicosilada, glucemia en ayunas, etc.

También se ha demostrado que la variabilidad microbiana intestinal se encuentra alterada si coexiste con diferentes situaciones en la propia enfermedad, como lo son: complicaciones propias de la diabetes, ya sea macro o microvasculares: nefropatía, neuropatía, retinopatía, enfermedad coronaria o cerebrovascular. (25).

Si el paciente es medicado con metformina o no como parte del tratamiento a la enfermedad (19, 37, 38). También se ha descubierto que incluso factores psicológicos como la ansiedad, la depresión y el estrés en los pacientes con diabetes tipo 2 influye en su microbiota intestinal (30, 40), entre otros factores habituales como la dieta, actividad física, hábitat, anteriormente mencionadas.

- **Factores que modulan la composición microbiana intestinal y sus mecanismos de regulación**

La abundancia y diversidad relativa de especies bacterianas varían con el estado fisiológico del individuo durante la edad adulta y las diferentes situaciones que pueda atravesar. (31) Entre los principales factores que demuestran modular la composición y diversidad microbiana intestinal se encuentran:

- **La dieta**

La microbiota se alimenta de los alimentos ingeridos por el sujeto, por lo que la dieta es un factor altamente determinante en su composición.

Como se mencionó anteriormente, desde temprana edad la microbiota se modula en base a lo que se consume, comenzando por la leche ingerida por el neonato:

La lactancia materna favorece el desarrollo de las defensas naturales y la maduración intestinal gracias a su composición y sus aportes: lisozima, IgA, anticuerpos de la

superficie de la mucosa intestinal, caseína kappa, lactoferrina, entre otros. Contiene oligosacáridos prebióticos como los fructanos y favorecen el crecimiento de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*.

En cuanto a las fórmulas infantiles y leches en polvo, se ha demostrado que promueven la multiplicación de *Enterococos* y *Enterobacterias*. (32)

Los lactantes que son alimentados con leche humana tienen una menor incidencia de infecciones, alergias, problemas digestivos, un mejor desarrollo neurológico y menores probabilidades de presentar enfermedad inflamatoria intestinal o diabetes en un futuro, gracias a aquellas bacterias beneficiosas aportadas por la lactancia materna. Al comparar los efectos en la microbiota intestinal de la alimentación con leche materna con la de leche de fórmula, se observa un patrón de colonización diferente, principalmente caracterizado por una población más abundante de *Bifidobacterias* en los niños alimentados con leche materna.

Tras el destete, se producen importantes modificaciones en el perfil de nutrientes ingeridos por el niño, al comenzar a introducir alimentos sólidos se producen cambios en la comunidad microbiana que tendrán como resultado una microbiota más diversa, una disminución de las *Bifidobacterias* y una transición hacia una microbiota madura, dominada por los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. (34)

Además, se ha estudiado (Moreno et al. 2019) que cada macronutriente tiene efectos diferentes sobre la microbiota intestinal:

Hidratos de carbono: principalmente los de tipo complejo son los más influyentes. La fibra, tanto soluble como insoluble, promueve la presencia de bacterias beneficiosas en la microbiota intestinal, tales como la *Bifidobacteria* y *Roseburia*, y *Faecalibacterium prautznii*, a la vez que disminuye la presencia de bacterias patógenas, como *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* y *Listeria spp.*

Además, el consumo de fibra aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), logrando resultados positivos en la salud, como lo es la energía para los

colonocitos, prevención de cáncer de colon, regulación del metabolismo lipídico a nivel hepático, etc.

### Proteínas:

Los aminoácidos obtenidos por la degradación de proteínas dietarias, a través de la acción de proteasas y peptidasas luminares, pueden servir de sustrato para la bioconversión por la microbiota intestinal. (33)

Generalmente, el consumo de proteínas aumenta la diversidad microbiana, favoreciendo la salud; aunque también puede aumentar la presencia de bacterias patógenas, la producción de compuestos tóxicos (amonio o derivados sulfurados) y la presencia en la circulación sistémica de óxido de trimetilamina (TMAO), un metabolito relacionado con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

### Grasas:

Los efectos dependen de la cantidad de grasa ingerida y del tipo (monoinsaturadas, saturadas, poliinsaturadas). Dietas con alto contenido en grasa disminuyen la diversidad microbiana, y traen consigo la presencia de bacterias beneficiosas tales como las *Bifidobacterias*, *Lactobacilos* y *Akkermansia M.*, aumenta la permeabilidad intestinal, aumentando también los niveles de lipopolisacárido en sangre (LPS) que producen inflamación sistémica. (22)

El aporte de grasa dietaría también altera la composición de la microbiota intestinal, aumentando poblaciones bacterianas gram-negativas y alterando la función intestinal de barrera. Estos eventos conllevan al aumento de las concentraciones plasmáticas de LPS y el consiguiente desarrollo de un estado inflamatorio de bajo grado que facilita la aparición de resistencia insulínica y diabetes tipo 2. (33)

### **- Ejercicio físico**

El ejercicio físico presenta grandes beneficios para la salud: mejora la composición corporal, la salud cardiovascular y cerebral, regula la presión diastólica y sistólica, mejora el perfil lipídico, controla la glucemia, reduce la inflamación sistémica, produce adaptaciones estructurales en el sistema cardiovascular y disminuye el riesgo de

padecer otras enfermedades como la osteoporosis y el cáncer. El sedentarismo, entendido no solo como la ausencia de ejercicio físico, sino también como el tiempo que se permanece sentado, se asocia con el riesgo de sufrir enfermedades crónicas, entre ellas diabetes mellitus. (22)

Con respecto a la microbiota intestinal, se ha comprobado que las personas físicamente activas suelen tener una mayor diversidad microbiana y mayor capacidad de protección contra agentes patógenos comparadas con aquellas sedentarias. Por ello, se está empezando a considerar el ejercicio físico como herramienta no farmacológica capaz de contrarrestar las alteraciones fisiopatológicas en la microbiota intestinal y como pilar para el tratamiento de disbiosis en pacientes con enfermedades metabólicas.

Los mecanismos de acción por los cuales se podría considerar al ejercicio como parte del tratamiento de la obesidad y la diabetes mellitus son los cambios en la motilidad intestinal, el aumento de concentración de ácidos biliares fecales, cambio de temperatura y de distribución del flujo sanguíneo intestinal. Ellos promueven estímulos relacionados con una mejoría en la integridad de la barrera, reduciendo la inflamación crónica y el aumento de bacterias beneficiosas intestinales. (35)

De todos modos, este tema aún continúa siendo objeto de estudio, y existen incógnitas acerca de la duración, tipo, intensidad y volumen de ejercicio para la obtención de beneficios en la microbiota intestinal existente en enfermedades crónicas.

#### - **Medicamentos**

La interacción existente entre los microorganismos intestinales y los fármacos de uso común es compleja y bidireccional y la composición de la microbiota intestinal puede ser modificada por ellos.

Investigaciones realizadas recientemente (Mejia-Montilla, et al. 2022) (Chávez Prieto, et al. 2023) exponen que diferentes fármacos actúan y modifican de manera diferente la microbiota intestinal.

La que más concierne a la diabetes tipo 2, es la metformina, un hipoglucemiante oral utilizado como principal tratamiento de la enfermedad (ADA). Su mecanismo de acción exacto es complejo, ya que inhibe la gluconeogénesis hepática. (37)

La metformina ha demostrado cambios de la microbiota intestinal, incluso a las 24 horas de comenzar con el tratamiento, mejorando la disbiosis intestinal que suelen presentar pacientes diabéticos.

Sus principales órganos diana son el hígado, las glándulas suprarrenales y el páncreas. Actualmente se expuso que el intestino puede representar el nuevo órgano diana del fármaco, presentando el yeyuno una concentración de metformina mayor que la plasmática. Estos principios comprobaron que altera la microbiota del intestino delgado superior, produciendo un aumento de los *Lactobacilos*, y por ende, una recuperación significativa en la microbiota intestinal. Tiende a aumentar la *Akkermansia muciniphila* (encargada de degradar la mucina) y la concentración de varios microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como la especie *Lactobacilos*, además de favorecer la producción de butirato y propionato, aumentando consecuentemente la gluconeogénesis intestinal y disminuyendo la gluconeogénesis hepática y mejorando los niveles glucémicos.

Se hallan alterados los filos *Firmicutes* y *Proteobacteria*, y también sus géneros más representativos: *Clostridium*, *Lactococcus*, *Megamonas* y *Prevotella*, contribuyendo al efecto hipoglucemiante del fármaco y dando a conocer la relevancia de la interacción del mismo con los microorganismos intestinales. (36)

En un estudio de intervención (Forslund et al. 2017) realizado en sujetos sanos, la metformina produjo cambios en más de 80 especies de microorganismos de la microbiota intestinal comparado con el grupo que fue tratado con placebos. Además, es conocido que una gran parte de los pacientes que utilizan metformina sufre de efectos gastrointestinales adversos como diarrea, distensión abdominal y náuseas, pudiendo ser responsable de estos efectos secundarios los cambios en el patrón microbiano luego del consumo del fármaco y el aumento de las especies *E. coli* que provoca el mismo. (38)

Además de la metformina, otros fármacos también suelen alterar la microbiota intestinal. Cada paciente diabético posee de por sí una microbiota diferente a otros, si la enfermedad coincide con otras enfermedades que requieran de medicamentos, la microbiota también se verá alterada de manera diferente. Se sabe que otros fármacos, como agentes antibacterianos, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios

no esteroideos (AINE) y laxantes, también modifican de manera particular la microbiota del intestino. (37)

La modificación de la microbiota, entonces, no solo dependerá de las enfermedades que presente el individuo además de la diabetes tipo 2, si no también de la medicación que requiera la misma.

#### - Factores psicológicos y sociales

La conectividad intestino-cerebro actúa de manera bidireccional, la microbiota intestinal puede impactar en la función cerebral y se ha demostrado (Ho et al. 2017) que el cerebro también tiene la capacidad de modular la microbiota intestinal mediante las catecolaminas, serotonina, ácido gamma-aminobutírico y otras moléculas.

La microbiota intestinal está comunicada con el cerebro a través de diferentes mecanismos: la activación directa del nervio vago; la producción de moléculas como los AGCC; la producción o alteración de la síntesis de neurotransmisores (entre ellos la serotonina), y la activación de las vías de señalización inmunitaria (liberación de citocinas y otras moléculas inflamatorias). (39)

Un estudio (Chen, et al. 2023) expone que los síntomas clínicos de la ansiedad y depresión se observan a menudo en pacientes que padecen diabetes tipo 2, probablemente debido a las restricciones alimentarias y la microbiota desequilibrada de los mismos. Estos síntomas lograban regularse con intervenciones dietéticas como dietas altas en fibra y variedad de carbohidratos en la alimentación. (30)

Además, se ha demostrado que el ambiente laboral, familiar y la red social en la que se desarrolla el individuo también influye en la microbiota intestinal, ya que se vincula al estado emocional propio de la persona, las situaciones de estrés y sus consecuencias como la ansiedad y la depresión, los trastornos del sueño, problemas de concentración, baja autoestima o el malestar que puede llegar a generar la misma enfermedad metabólica afecta e interviene en las respuestas inmunitarias y de adaptación del propio cuerpo, modificando la microbiota y sus funcionamiento. (40)

En conclusión, a la hora de describir la microbiota de un individuo que padece diabetes tipo 2, no solo influyen en la modulación y la composición microbiana los hábitos alimenticios, el ejercicio físico, la medicación y los diferentes estados o complicaciones de la enfermedad, sino también el entorno ambiental y vincular que rodea al paciente. Su propia emocionalidad y estado mental puede ser la desencadenante del estado de disbiosis que se observa en ellos.

## **Alimentos que intervienen en la composición de la microbiota e impactan sobre la salud intestinal de personas diabéticas**

Las interacciones entre la microbiota y los alimentos impactan en la salud metabólica. Entender estas relaciones es vital para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas para la diabetes tipo 2. Existe una gran variedad de alimentos que pueden ser óptimos para mejorar la salud intestinal y controlar la diabetes tipo 2.

### **- Probióticos y prebióticos**

Los probióticos son una serie de microorganismos beneficiosos como *Bifidobacterium* o *Lactobacillus*, por otra parte, los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que incluyen inulina, oligofruetosacáridos y polisacáridos que estimulan selectivamente el crecimiento y la actividad de bacterias en el tracto digestivo (41).

La fibra dietética, compuesta por carbohidratos no digeribles, impacta la microbiota intestinal y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que regulan el metabolismo y la inflamación, influyendo en la resistencia a la insulina y el desarrollo de la diabetes tipo 2. Es fermentada por bacterias en el colon, generando ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, que también afectan el metabolismo y la inflamación. Un equilibrio adecuado de la microbiota intestinal conocido como eubiosis, es esencial para la salud; su alteración puede llevar a disbiosis, asociada con la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2.

Una ingesta insuficiente de fibra puede reducir la diversidad bacteriana y la producción de AGCC, llevando a la fermentación de otras fuentes menos favorables, como aminoácidos o grasas, lo que reduce la producción de AGCC. Aunque la fermentación de proteínas puede contribuir a la producción de ácidos grasos, principalmente genera ácidos grasos de cadena ramificada, que están asociados con la resistencia a la insulina. (42)

En diversas investigaciones, el grupo que recibió fibra dietética mostró un aumento en las concentraciones de AGCC totales y una reducción significativa en los niveles de glucemia en ayunas y postprandial en comparación con el grupo control. (15)

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el acetato, butirato, propionato y succinato, se unen a los receptores acoplados a proteínas G, que están presentes en células enteroendocrinas, epiteliales intestinales e islotes de Langerhans. Esta interacción estimula la producción de péptido similar al glucagón (GLP-1) que regula la secreción de insulina dependiente de la glucosa y suprime la secreción de glucagón. A su vez, la activación de otro receptor influye en la gluconeogénesis intestinal y el gasto energético.

Por lo tanto, los AGCC presentan efectos beneficiosos mediante la activación de receptores acoplados a proteínas G, incluyendo la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la acumulación de tejido adiposo blanco y la disminución de la inflamación. En personas con diabetes tipo 2, la escasez de bacterias productoras de AGCC conlleva a niveles reducidos de estos ácidos grasos, lo que podría contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. (43)

#### - **Frutas y verduras**

Las frutas y verduras son fuente de vitaminas, minerales, antioxidantes y fibra, desempeñan un papel crucial en la prevención de enfermedades crónicas como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

Un estudio investigó la relación entre la ingesta de frutas y verduras, la microbiota intestinal y el riesgo de diabetes tipo 2 en una cohorte prospectiva de 1.879 participantes en China. Se realizaron entrevistas personales para recopilar datos sobre factores sociodemográficos, estilo de vida, antecedentes médicos y hábitos dietéticos durante los últimos 12 meses, utilizando un cuestionario de frecuencia alimentaria que abarcaba 79 alimentos. También se evaluaron la actividad física y parámetros antropométricos como peso, altura y medidas de cintura y cadera. Se tomaron muestras de sangre en ayunas para medir glucosa, insulina, hemoglobina A1c, resistencia a la insulina y función de las células  $\beta$ . Además, se recolectaron muestras fecales para análisis posteriores.

Se demostró que la ingesta de frutas se relaciona prospectivamente con el aumento de bacterias como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcaceae*, *Clostridiales* y *Acidaminococcus* en la microbiota intestinal, mientras que la influencia de las verduras en la microbiota era mínima. La microbiota intestinal se asocia positivamente con el consumo de frutas e inversamente con el riesgo de diabetes tipo 2. El análisis del metaboloma fecal identificó metabolitos específicos que vinculan la microbiota intestinal relacionada con la fruta y la diabetes tipo 2.

El consumo elevado de frutas podría ser beneficioso para la salud al aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, mantener la integridad de la mucosa intestinal y mejorar la sensibilidad a la insulina y las propiedades antiinflamatorias. Además, una alta ingesta de fruta se relacionó inversamente con *Fusobacterium*, que ha sido asociada con la diabetes tipo 2.

Por otro lado, no se identificó una relación entre la microbiota intestinal y las verduras, lo que podría deberse a que la mayoría de las verduras en la cultura china se consumen muy cocidas, limitando su efecto en la microbiota. (44)

#### - **Legumbres**

Existen varias legumbres que pueden ser beneficiosas para el control de la diabetes tipo 2, entre ellas, los garbanzos, una fuente importante de flavonoides que se ha investigado en el tratamiento de la resistencia a la insulina. Estos compuestos no solo reducen la producción de especies reactivas de oxígeno y protegen las células hepáticas del estrés oxidativo, sino que también mejoran la captación de glucosa y la sensibilidad a la insulina en células resistentes. Los garbanzos han mostrado actividad antidiabética, con compuestos como la biocanina A presentando efectos hipoglucémicos e hipolipidémicos a través de un estudio donde se identificó varios flavonoides en el garbanzo, incluyendo ononina, cianidina-3-O-glucósido y biocanina A, que regulan trastornos del metabolismo de la glucosa y lípidos, mejorando el estrés oxidativo en las células IR-HepG2. Tras la administración de estos flavonoides, se

activó la vía de señalización PI3K/Akt, lo que sugiere una mejora en la resistencia a la insulina mediante la regulación positiva de IRS1, PI3K y p-Akt. Además, los flavonoides podrían prevenir la resistencia a la insulina al influir en dieciséis metabolitos clave y cinco vías metabólicas. (45)

Los porotos promueven la fermentación microbiana en el intestino grueso, generando ácidos grasos de cadena corta beneficiosos y se han asociado con la mejora de la diabetes tipo 2, la diversidad microbiana intestinal y la reducción de la inflamación.

Los ácidos grasos de cadena corta, derivados del metabolismo bacteriano de la fibra dietética, actúan como señalizadores y reguladores metabólicos, mostrando beneficios en la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. El aumento de la producción de butirato se ha asociado con la reducción de la obesidad y la mejora de la sensibilidad a la insulina. La modulación de la composición del microbioma intestinal, mediante estrategias como el aumento del consumo de porotos, garbanzos y otras legumbres, puede ser una estrategia eficaz para mejorar la resistencia a la insulina, la inflamación y las condiciones relacionadas con la obesidad y la diabetes tipo 2. (46)

#### - **Yogur**

Se comprobaron múltiples beneficios que están relacionados al yogurt por su actividad antioxidante, antimicrobiana, antifúngica, antiinflamatoria y antidiabética. La mejora de la resistencia a la insulina y el control es debido a la acción de los lípidos del yogurt. (48)

Estudios observacionales indican que el consumo de yogurt se asocia con un menor riesgo de diabetes tipo 2, en parte por su efecto en el metabolismo de la glucosa, mediado por hidroxiácidos de cadena ramificada, que aumentan en el yogurt por el metabolismo de *Lactobacillus*. (47)

Otros estudios han encontrado que el yogurt puede mejorar la resistencia a la insulina, aunque no se conocen todos los detalles sobre cómo lo hace. Se ha observado que, en ratones, el consumo de yogurt liofilizado ayudó a reducir la resistencia a la insulina

provocada por una dieta alta en grasas, posiblemente por cambios en el metabolismo del hígado y en las bacterias intestinales.

En varios estudios, el yogur liofilizado mostró un leve efecto positivo en la reducción del aumento de peso y en la ingesta de calorías, reduciendo el peso de ciertas áreas de grasa y aumentando la masa muscular. Los ratones que consumieron yogur también mostraron mejor control de la glucosa y sensibilidad a la insulina, con menores niveles de glucosa e insulina en ayunas. A su vez, el yogur también cambió la microbiota intestinal, favoreciendo algunas bacterias y disminuyendo otras.

Los hidroxiácidos de cadena ramificada en el yogur parecen tener un papel importante en el metabolismo de la glucosa con menores niveles de glucosa y triglicéridos, disminución en la producción de glucosa en el hígado y aumento de su captación en los músculos, sugiriendo que estos compuestos son clave para los efectos beneficiosos del yogur en el control de la diabetes tipo 2. (49)

#### - **Kéfir**

El kéfir es un alimento fermentado elaborado a partir de un cultivo de bacterias lácticas, acéticas y levaduras. Los péptidos del kéfir pueden mejorar parámetros relacionados con la obesidad al regular la lipogénesis y reducir la inflamación en ratas obesas. Además, las bacterias en el kéfir, como *Lactobacillus harbinensis* y *Lactobacillus plantarum*, ofrecen beneficios probióticos y antioxidantes.

En un estudio sobre el impacto del kéfir en la microbiota intestinal de ratones, se observó que, aunque la cantidad total de bacterias se mantuvo igual, el kéfir redujo *Enterobacteriaceae* y aumentó *Lactobacillus* y *Lactococcus*. En perros, el kéfir también alteró la microbiota intestinal, mejorando la proporción entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes* y favoreciendo las bacterias lácticas. En humanos, consumir kéfir durante 12 semanas condujo a mejoras en parámetros metabólicos asociados con el síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina y la inflamación.

Otro estudio reveló que el kéfir puede inhibir  $\alpha$ -amilasa y lipasa pancreática en condiciones in vitro. La inhibición de  $\alpha$ -amilasa reduce los niveles de glucosa en sangre

y protege el hígado y los riñones de toxicidad. En ratas con síndrome metabólico, el kéfir de leche entera disminuyó la resistencia a la insulina tras 10 semanas, gracias al calcio y a los compuestos bioactivos presentes en el kéfir, que también mejoraron la absorción de glucosa en las células musculares.

Un estudio adicional con ratones alimentados con una dieta alta en grasas encontró que la cepa *Lactobacillus mali* del kéfir disminuyó la glucosa sérica y el índice de resistencia a la insulina, al tiempo que aumentó los niveles de GLP-1 y butirato, indicando una mejor regulación de la glucosa y protección de las células beta pancreáticas, esenciales para el control de la diabetes.

En una investigación con 60 pacientes diabéticos de entre 35 y 65 años, aquellos que consumieron 600 mL de kéfir al día durante 8 semanas mostraron una reducción significativa en los niveles de glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada, en comparación con quienes tomaron leche fermentada convencional. Los beneficios del kéfir se atribuyen a sus bacterias probióticas, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que mejoran la regulación de la glucosa al estimular la producción de péptidos insulino-trópicos, aumentar la captación de glucosa en las células musculares y favorecer la producción de glucógeno hepático. (50)

En un estudio de mujeres con SOP (Síndrome de Ovario Poliquístico) que consumieron kéfir de agua por 8 semanas, se evaluaron los cambios en el estado metabólico, biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación y encontraron que la glucemia sérica en ayunas y el colesterol LDL junto al colesterol total disminuyeron, mientras que el colesterol HDL y VLDL aumentaron. También evaluaron los cambios con respecto a la composición de la microbiota intestinal, donde primero se identificaron los filos más dominantes: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia* y se observó que *Firmicutes* y *Actinobacteria* mostraron un aumento en abundancia, mientras que *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* disminuyeron, manteniéndose constante *Verrucomicrobia*. (51)

- **Alimentos funcionales**

- **Vinagre**

El vinagre contiene un componente bioactivo llamado acetato o ácido acético, presente en diferentes tipos de vinagre y también se encuentra en productos lácteos, pastas secas, pan, huevos líquidos, sustitutos de la sal, café, sustitutos del café, carne procesada y pescado ahumado o congelado. Este compuesto también se puede obtener de la fermentación de fibra, sobre todo de oligosacáridos e inulina. En condiciones postprandiales, estas fibras pueden fermentar, aumentando la producción de acetato en el colon proximal a través de dos vías metabólicas: acetogénesis y la vía de fijación de carbono. La acetogénesis, mediada por bacterias homoacetogénicas, convierte hidrógeno y dióxido de carbono en acetato. La vía de fijación de carbono, produce acetato a partir de dióxido de carbono como precursor.

Las infusiones de acetato en humanos tienen efectos inhibidores en la lipólisis, aumentan la liberación de hormonas intestinales, mejoran la oxidación de grasas y el gasto de energía. Estos efectos contribuyen a una mejor regulación de la saciedad, la capacidad oxidativa y la sensibilidad a la insulina. Las administraciones de vinagre, que contienen ácido acético al 4%-8%, también han demostrado mejorar la homeostasis de la glucosa y los perfiles de insulina, especialmente cuando se consumen con carbohidratos.

Por ejemplo, la suplementación de ácido acético en sujetos sanos junto con una comida de prueba, resultó en una concentración de glucosa posprandial reducida a través de un vaciamiento gástrico retardado. Además, el ácido acético redujo el índice glucémico y aumentó la saciedad posprandial. Otro estudio en sujetos sanos informó que una vinagreta (28 g de vinagre blanco, ácido acético al 6%) en una ingesta de papas redujo el IG y el índice insulinémico (43 y 31%, respectivamente).

En un estudio con personas con intolerancia a la glucosa, la administración de vinagre de vino disminuyó la insulina plasmática arterial (en un 33 %) y aumentó la captación

de glucosa muscular (en un 35 %) después de una prueba de comida, en comparación con el placebo. Además, en personas con diabetes tipo 2, el consumo oral de vinagre de vino redujo el área bajo la curva de glucosa en 120 minutos en un 41 %, pero esto solo ocurrió tras una comida de alto índice glucémico (puré de papas y leche baja en grasa), y no después de una comida de bajo índice glucémico.

La regulación de la homeostasis de la glucosa está mediada principalmente por la insulina, que se secreta desde las células beta del páncreas. Las células beta, tanto de ratones como de humanos, expresan los receptores GPR41 y GPR43, que se ha demostrado que son influenciados por el acetato para regular la secreción de insulina. Existen otras vías mediadas por el acetato, como la activación del GLP-1 y la estimulación del sistema nervioso parasimpático, también pueden contribuir a la secreción de insulina. El GLP-1 actúa directamente sobre las células beta, cerrando el canal  $K^{\pm}$  ATP, lo que promueve la exocitosis de insulina.

En general, las infusiones de acetato y el consumo de vinagre han mostrado efectos positivos en la sensibilidad a la insulina y la regulación de la glucosa. El acetato puede mejorar la función del tejido adiposo y aumentar la capacidad oxidativa en órganos como el músculo y el hígado, así como regular la secreción de insulina en el páncreas. Estos efectos podrían ayudar a reducir la acumulación de lípidos, contribuyendo al control del peso corporal y la homeostasis de la glucosa para el control de la diabetes tipo 2. (52)

#### - **Aceites de tomillo y romero**

Los aceites esenciales de tomillo y romero afectan a la composición y actividad de la microbiota, favorecen el crecimiento de microorganismos beneficiosos, como *Lactobacillus spp.* y reducen las poblaciones de bacterias que están asociadas a problemas metabólicos. Además, algunos aceites esenciales tienen propiedades antioxidantes, actuando como agentes que eliminan las especies reactivas de oxígeno y ayudan a reducir el estrés oxidativo.

En un estudio de ratones en donde se dividieron en 5 grupos de 6 animales por grupo un grupo control que recibió L-carnitina, un grupo que recibió 10 mg/kg/día de aceite esencial de tomillo, un grupo que recibió 20 mg/kg/día de aceite esencial de tomillo, un grupo que recibió 10 mg/kg/día de aceite esencial de orégano y un grupo que recibió 20 mg/kg/día de aceite esencial de orégano. Se evaluaron los niveles de ácidos acético, propiónico y butírico mediante muestras de heces en todos los grupos de animales y se encontró una mayor diversidad en los grupos de orégano en comparación con el grupo control en la diversidad alfa y en la diversidad beta encontraron un incremento en la diversidad total de especies en los ratones tratados con aceites esenciales de tomillo y orégano en comparación con los controles. En cuanto a los géneros, *Lactobacillus* fue el más prevalente tras los tratamientos con aceites esenciales en comparación con los ratones control. Además, el grupo orégano que recibió 20 mg/kg/día presentó una menor abundancia del género *Colidextribacter* en comparación con el grupo control.

Para confirmar los efectos positivos de los aceites esenciales de tomillo y orégano en la microbiota intestinal, se midieron los niveles de ácidos grasos de cadena corta en las heces de los ratones tratados. Se obtuvieron resultados significativos para los tratamientos con aceite esencial de tomillo y orégano en los niveles de ácido acético y de ácido butírico. (53)

## **Posibles aplicaciones prácticas y estrategias alimentarias que podrían ayudar a la población diabética a mejorar sus niveles de glucosa en sangre, lípidos y función pancreática**

- **Estilo de vida**
- **Dieta**

En un estudio realizado (Tettamanzi et al 2021), los participantes fueron asignados para recibir, en una relación 1:1, una de las dos siguientes secuencias dietéticas: dieta hipocalórica mediterránea (55% de carbohidratos, 25% de grasa y 20% de proteínas) seguida de una dieta alta en proteína hipocalórica (40% de carbohidratos, 30% de grasa y 30% de proteína), o viceversa, dieta hipocalórica alta en proteína seguida de una dieta hipocalórica mediterránea. Los pacientes elegibles para el estudio fueron mujeres de 20 a 57 años con IMC 35-64 kg/m<sup>2</sup>, que presentaban resistencia a la insulina con capacidad de realizar actividad física. Se excluyeron individuos que padecían diabetes mellitus tipo 2. La dieta mediterránea, es una dieta caracterizada por altos niveles de polifenoles, ácidos grasos mono y poliinsaturados (MUFA y PUFA), antioxidantes y fibra, así como bajos niveles de sal, azúcar y ácidos grasos saturados, la cual se ha asociado con mejores resultados de salud, reducción del peso y con un riesgo reducido de enfermedad cardiovascular. Con respecto a la dieta alta en proteínas, se basa en una baja ingesta de carbohidratos, alta en grasas y alta en proteínas, como una posible intervención dietética para la prevención de la obesidad correspondientes a una mayor pérdida de peso en comparación con dietas isocalóricas similares con contenido estándar de proteínas. También se ha demostrado que conduce a una mayor pérdida de peso en comparación con una dieta alta en carbohidratos, junto con una mejora en los parámetros de insulina, destacando su poder para reducir el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Se concluyó que la dieta hipocalórica alta en proteína es más efectiva para reducir la resistencia a la insulina y mejorar la variabilidad glucémica en mujeres obesas mórbidas con pre-diabetes, aunque se requiere más investigación para dilucidar los vínculos entre las intervenciones dietéticas, el microbioma y los resultados clínicos, así

como para identificar medidas que predicen la respuesta individual a la intervención. (54)

(Hamamah et al. 2024), comentaron que en general, las especies productoras de ácidos grasos de cadena corta, como *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* y *Eubacterium*, son inducidas por nutrientes favorables como cereales, nueces, semillas oleo, frutas y verduras, mientras que especies inflamatorias como *Escherichia coli*, *Ruminococcus torques*, y *Bacteroides spp* están asociados con carnes rojas, grasas y alimentos azucarados. Estos grupos de alimentos son componentes de dietas comunes, como la dieta mediterránea, anteriormente descrita, y la dieta occidental (dieta hipercalórica alta en grasas y proteínas animales), que también demuestran que tienen efectos contrastantes en la microbiota intestinal y el desarrollo de DM2. (55)

Dos estudios analizados por Cani y Van Hul (2020), determinaron que lo más importante es la calidad de la dieta, refiriéndose a una dieta mediterránea, y no así la cantidad de calorías de las mismas. Además, incluso en sujetos de edades avanzadas, que siguieron una dieta mediterránea, se ha podido asociar con efectos metabólicos positivos y una reducción en los factores de riesgo de enfermedad. Sin embargo, los mecanismos exactos de acción aún continúan sin entenderse completamente. (56)

En otro ensayo controlado aleatorizado realizado en hombres y mujeres (de 55 a 75 años) con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico, se sometió a un grupo a una intervención intensiva de pérdida de peso basada en una dieta mediterránea con restricción energética y promoción de la actividad física, y el grupo de control se sometió a la misma dieta, pero sin restricción energética durante 1 año. En el primer grupo, el descenso de peso fue mayor que en el grupo control, viéndose también beneficios mediante la reducción en el IMC, la glucosa en ayunas, la hemoglobina glucosilada y los triglicéridos y un aumento en el colesterol HDL. Hubo una disminución en *Butyricoccus*, *Haemophilus*, *Ruminiclostridium* 5 y *Eubacterium hallii* en comparación con el grupo control. Muchos géneros cambiaron en la misma dirección dentro de ambos grupos de intervención, lo que indica un efecto general de la dieta mediterránea. La disminución de *Haemophilus*, *Coprococcus* 3 y otros géneros se asociaron con una disminución en los parámetros de adiposidad en ambos grupos de

intervención. Por lo tanto, se concluyó que la pérdida de peso inducida por la dieta mediterránea restringida en energía junto con la actividad física induce cambios en la microbiota intestinal. Los cambios inducidos por la dieta mediterránea podrían explicarse a través de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, mientras que, con la restricción energética, estos cambios podrían ser modulados con otros mecanismos, que necesitan ser explorados en estudios futuros. (57)

La almendra es un fruto seco común, que mejora eficazmente los síntomas de hiperglucemia y depresión. (Ren et al. 2020), en su estudio, tuvieron como objetivo determinar el efecto de una dieta baja en carbohidratos a base de almendras sobre la depresión y el metabolismo de la glucosa, así como la microbiota intestinal y el péptido similar al glucagón 1 en ayunas (GLP-1) en pacientes con T2DM. Este fue un ensayo controlado aleatorio con una duración de 3 meses, realizado con 45 participantes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, que comparó una dieta baja en carbohidratos a base de almendras con una dieta baja en grasas. Al concluir el estudio, hallaron que una dieta baja en carbohidratos a base de almendras puede ser una intervención eficaz para mejorar tanto la depresión como el glucometabolismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La adherencia a este tipo de dieta aumentó significativamente las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y mantuvo la secreción de GLP-1. También especulan que la mejora de la depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 puede estar asociada con la estimulación del crecimiento de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (*Roseburia*, *Ruminococcus* y *Eubacterium*), el aumento de la producción de estos metabolitos y la activación de GPR43, y el mantenimiento adicional de la secreción de GLP-1. En estudios futuros, se deben examinar más a fondo los SCFA y la activación de GPR43. (58)

Cada vez hay más evidencia científica de que las dietas ricas en grasas pueden modular la composición de la microbiota intestinal dando como resultado endotoxemia metabólica, factor causal de inflamación subclínica relacionada con varias enfermedades crónicas y, por ello, es fundamental conocer el impacto real de las dietas hiperlipídicas sobre la microbiota. Las dietas ricas en grasas se asocian con una reducción en la diversidad bacteriana intestinal, cambios en la integridad de la

membrana intestinal, inducción de mayor permeabilidad y mayor translocación de lipopolisacáridos, cambios en el sistema inmunológico y generación de inflamación sistémica. (59)

#### - **Ayuno intermitente**

El ayuno intermitente ha demostrado beneficios sobre la diabetes y sus complicaciones mediante la reestructuración de la microbiota intestinal. A través de un estudio que involucró el tratamiento de ratones con régimen de alimentación intermitente, antibióticos y diferentes metabolitos para investigar su efecto sobre la diabetes y el microbioma intestinal. Se utilizaron ratones diabéticos homocigotos (db/db) y heterocigotos (db/m) como controles. Los ratones fueron sometidos a distintos regímenes de alimentación y tratamientos, seguidos de pruebas de comportamiento y análisis de muestras de suero y tejidos.

Se demostró que el ayuno redujo el peso corporal y la ingesta de agua en ratones homocigotos db/db sin modificar la ingesta energética total. Además, aumentó la sensibilidad a la insulina al reducir los niveles de glucosa e insulina en ayunas y disminuir la resistencia a la insulina. También se notó una mayor activación de AMPK y una inhibición de la fosforilación de mTOR.

El ayuno alteró la composición de la microbiota intestinal, incrementando la diversidad alfa y cambiando la abundancia relativa de varios géneros bacterianos. A su vez, aumentó los niveles de metabolitos microbianos circulantes, como ácidos biliares y triptófano, mientras que disminuyó los niveles de otros metabolitos, como tirosina y ciertos ácidos grasos de cadena corta y la inflamación.

En otro estudio se alimentaron ratones heterocigotos como control y ratones homocigotos diabéticos de cuatro meses donde se les mantuvo con una dieta o hicieron en ayuno cada 24 horas durante un periodo de 7 meses. Los niveles de hemoglobina glucosilada no mostraron variaciones debido al régimen de ayuno intermitente y se mantuvieron más elevados en ambas poblaciones (los que hicieron una dieta y los que hicieron ayuno) en comparación con los controles. También se

recogieron muestras de heces para identificar diferentes tipos de bacterias. Se encontró un total de 1.363 grupos de bacterias. La cantidad y la diversidad de las muestras no cambiaron con el ayuno intermitente, pero la diversidad entre las diferentes muestras mostró diferencias claras entre los ratones homocigotos que comieron normalmente y los ratones heterocigotos que también comieron normalmente, así como entre los ratones heterocigotos que hicieron ayuno intermitente y los que comieron normalmente, y entre los homocigotos hicieron ayuno intermitente y los que comieron normalmente. El análisis de las bacterias también mostró que los cuatro grupos principales (db/m AL, db/db AL, db/m IF y db/db IF) estaban claramente separados. Con este estudio se comprobó que el ayuno intermitente cambió la microbiota intestinal de los ratones diabéticos en comparación con los ratones de control.

A su vez el ayuno intermitente alteró de manera significativa la composición de la microbiota en los ratones diabéticos evidenciando un incremento en *Firmicutes* y una disminución en *Bacteroidetes*. Además, *Verrucomicrobia* disminuyó en los ratones diabéticos que hicieron ayuno intermitente. (60)

#### - **Actividad física**

(Álvarez et al. 2012), realizaron un estudio experimental con muestreo aleatorio simple con 43 mujeres, que fueron distribuidas en 4 grupos: programa de intervalos (PI), programa de sobrecarga (PS), programa mixto (PI+PS) y grupo control (GC) con el objetivo de evaluar el impacto de 3 programas de actividad física sobre parámetros antropométricos y de salud cardiovascular en mujeres sedentarias, pre-diabéticas y con sobrepeso. Se concluyó en que la aplicación de programas de actividad física de mayor intensidad, como lo son los programas de ejercicio físico a intervalos (PI) y programa de ejercicio físico de sobrecarga (PS), son herramientas eficaces para la reducción de los niveles de insulinoresistencia en estos grupos de mujeres. Si bien no hubo cambios en los marcadores de adiposidad, los programas redujeron significativamente los niveles de glucemia post intervención, lo cual es muy positivo en pacientes diabéticos. Si bien el grupo PI+PS no tuvo cambios significativos, esto podría explicarse por la falta de adherencia al programa. Es importante destacar que los tres programas

presentan una clara tendencia a reducir glucemia y resistencia a la insulina. En conclusión, el tiempo total de ejercicio requerido por semana que podría producir beneficios a nivel metabólico fue de 60 min en el grupo PI y 90 min en el grupo PS, que representan 40% y 60%, respectivamente, de las recomendaciones tradicionales de AF (150 min x semana). Considerando que la falta de tiempo ha sido una de las principales justificaciones para la no práctica de actividad física, se plantea que esta estrategia de reducir el tiempo de ejercicio podría ser una buena opción para incrementar la actividad física realizada. (61)

(Liu et al. 2020), comentaron que el ejercicio podría amplificar la diferencia sutil de la microbiota intestinal al inicio al remodelar el microambiente intestinal (como el estado inflamatorio y oxidativo y la inmunidad local) crítico para el crecimiento y la interacción microbiana, lo que finalmente conduciría a una respuesta divergente del control glucémico. La microbiota intestinal y sus metabolitos se proponen como mediadores importantes de los beneficios del ejercicio. (62)

(Rowan et al. 2017), llevaron a cabo un estudio piloto que tuvo como objetivo investigar la efectividad de ejercicios de intensidad moderada continua (CON) versus entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT) en personas con prediabetes. 21 participantes fueron asignados aleatoriamente a HIIT o CON tres veces por semana durante 12 semanas. Todos los participantes también emprendieron entrenamiento de resistencia dos veces por semana. Al finalizar este periodo no se encontraron diferencias significativas en las mejoras en los indicadores metabólicos seleccionados para el entrenamiento entre los grupos CON y HIT, pero se encontró una reducción en la hemoglobina glicosilada, y una mejoría en la función de células  $\beta$  y la sensibilidad a la insulina. También se observaron reducciones significativas en la circunferencia de la cintura y una mejora en la aptitud aeróbica en ambos grupos de entrenamiento. Por lo que el programa de ejercicios de 12 semanas que incluyó entrenamiento de resistencia y entrenamiento HIIT o CON podría resultar en un mejor control de la glucemia, la adiposidad visceral y la capacidad aeróbica en personas con prediabetes, previniendo que este tipo de patología progrese avanzando a diabetes mellitus tipo 2. (63)

En otro estudio, donde se comparó la eficacia del entrenamiento de resistencia y el entrenamiento aeróbico para mejorar el control metabólico y proteger la función de las células  $\beta$  en personas con prediabetes, se llegó a la conclusión que el primero, parece demostrar un mejor control metabólico y preservar la función de las células  $\beta$ , en comparación con el segundo. Con respecto a la hemoglobina glicosilada, no se encontraron grandes diferencias entre ambos grupos mencionados, pero en comparación con el grupo de control, la disminución de la misma en los grupos que sí entrenaron fue mayor. (64)

(Gilbertson et al. 2019), evaluaron la combinación de un programa de prevención de diabetes de 16 semanas con entrenamiento de intervalos de carrera a toda velocidad o entrenamiento continuo de intensidad moderada para conocer los efectos sobre el control glucémico, la composición corporal, la aptitud física, la adherencia al ejercicio y el disfrute percibido del ejercicio en adultos sedentarios con prediabetes. Al finalizar el estudio, si bien ambos grupos de ejercicio tuvieron mejorías en el peso corporal, IMC, masa grasa corporal, glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada, el grupo que realizó el entrenamiento continuo de intensidad moderada obtuvo mayor reducción en parámetros como peso corporal, IMC y masa grasa, en comparación con el grupo que realizó el entrenamiento de intervalos de carrera a toda velocidad. Cabe destacar que el grupo que realizó ejercicio de intensidad moderada tuvo mejor adherencia al plan, y esto puede haberse dado por el mayor disfrute percibido a lo largo de todo el programa. (65)

- **Suplementos**

- **Probióticos**

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando son ingeridos en cantidades adecuadas, se espera que tengan un efecto beneficioso como, por ejemplo, el control glucémico a través de la introducción de especies beneficiosas para el tracto gastrointestinal. (Moser B. et al. 2022), comentaron que cepas bacterianas específicas (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Akkermansia muciniphila*) podrían tener efectos en la reducción de la inflamación, niveles de leptina y endotoxemia implicada en la diabetes tipo 2 y la obesidad. (12)

Existe gran cantidad de estudios que han demostrado que los probióticos podrían mejorar la resistencia a la insulina, la disfunción pancreática de las células  $\beta$  y la hiperglucemia, y esto es así debido a que se le conocen varias funciones, entre ellas, se destaca su función reparadora sobre la barrera intestinal, suprime la respuesta inflamatoria al modular la estructura de la microbiota intestinal, reduce el estrés oxidativo, restaura el metabolismo energético y produce metabolitos microbianos beneficiosos como los ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares para estimular la secreción de GLP1 y PYY aliviando la resistencia a la insulina y la disfunción en la secreción de la misma. (66)

Un estudio realizado en Xinjiang, en China, ha demostrado que la leche de camello fermentada con probióticos tiene un efecto anti-diabético ya que induce la secreción de GLP1 en ratas con diabetes mellitus inducida por estreptozotocina. Se hallaron 14 probióticos en la leche, los cuales demostraron mejorar los niveles de glucosa en sangre y los parámetros de lípidos, se encontraron cambios morfológicos en el páncreas, hígado y riñón. Se hallaron mejoras en la función de la barrera intestinal al incrementarse los niveles de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y sus productos. Además, mejoró la secreción de insulina a través de la secreción de GLP 1 desencadenada por glucosa mediante la regulación positiva del receptor acoplado a la proteína de glucosa 43/41, proglucagon y actividad de proconvertasa 1/3. Se espera que los 14 compuestos probióticos podrían considerarse una posible opción de tratamiento para pacientes con diabetes tipo 2 ya que actúan modificando la microbiota intestinal, mejorando la función de la barrera e inhibiendo la resistencia a la insulina. A pesar que los probióticos presentan características beneficiosas en enfermedades metabólicas los posibles mecanismos anti diabéticos asociados aún no están claros, al igual que los efectos secundarios y los riesgos asociados a su ingesta durante periodos prolongados. (8)

La contaminación de los alimentos con plaguicidas organofosforados puede tener consecuencias graves para la salud: se ha demostrado que estos alteran la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de lípidos, la actividad endocrina y el equilibrio oxidante, alteraciones que pueden llevar a problemas como la diabetes y la obesidad. (67, 68, 69)

En su estudio, (Simoni-Berra et al. 2023), evaluaron los efectos de la exposición crónica a malatión a dosis bajas sobre el peso y los niveles de glucosa de ratones, y también el papel protector de un suplemento probiótico. Cada 10 días se determinó el peso y la glucosa sérica de cuatro grupos de ratones (de control, expuestos a malatión (10 ppm), probióticos y malatión + probióticos) durante 180 días. Dando como resultado un incremento del peso y niveles de glucosa en los ratones del grupo con malatión comparados con los demás grupos. Se llegó a la conclusión que el consumo de alimentos contaminados con residuos de malatión aumenta los niveles de glucosa y favorece el incremento del peso y el consumo de probióticos disminuye los efectos generados por los residuos en los alimentos. Cabe destacar que el probiótico utilizado para esta investigación contaba con las siguientes mezclas de microorganismos: *Lactobacillus acidophilus* ( $5.0 \times 10^8$  unidades formadoras de colonias [UFC]), *Lactobacillus casei* ( $5.0 \times 10^8$  UFC), *Lactobacillus plantarum* ( $0.88 \times 10^8$  UFC), *Lactobacillus rhamnosus* ( $2.2 \times 10^8$  UFC), *Bifidobacterium infantis* ( $1.38 \times 10^7$  UFC) y *Streptococcus thermophilus* ( $3.33 \times 10^5$  UFC). (70)

En su artículo, (Khalili L. et al. 2019), evaluaron el efecto de *Lactobacillus casei* 01 sobre la ingesta dietética, el peso corporal y el control glucémico en pacientes con DM2. Para esta investigación se designaron 2 grupos de 20 personas con diabetes tipo 2. Los pacientes en el grupo probiótico recibieron una cápsula diaria que contenía un mínimo de  $10^8$  CFU de *L. casei* 01 por 8 semanas. El grupo placebo tomó cápsulas llenas de maltodextrina durante el mismo período de tiempo. Se recolectaron cuestionarios de admisión dietética y mediciones antropométricas, y los participantes fueron evaluados por un endocrinólogo al inicio y al final de la investigación. La suplementación de *Lactobacillus casei* 01 disminuyó significativamente la ingesta de energía total, de carbohidratos, grasas y de proteínas en comparación con el placebo. Además, el peso, el IMC y la circunferencia de la cintura disminuyeron significativamente en el grupo de intervención en comparación con el grupo placebo. En comparación con el grupo placebo, el azúcar en la sangre en ayunas, la concentración de insulina y la resistencia a la insulina disminuyeron significativamente, y el nivel de SIRT1 sérico se encontró significativamente aumentado en el grupo de intervención. Se demostró que la suplementación de *L. casei* 01 durante 8 semanas

afectó significativamente la ingesta dietética y los índices antropométricos, incluidos el peso, el IMC y la circunferencia de la cintura. Además, los resultados mostraron que, en comparación con el placebo, la suplementación de *L. casei* 01 disminuyó la Fetuin-A y el aumento del nivel de SIRT1 y mejoró la respuesta glucémica en pacientes con DM2. En humanos, la Fetuin-A es secretada por el hígado y se asocia con aterosclerosis, resistencia a la insulina, DM2 y síndrome metabólico y el SIRT1 influye en muchos pasos del metabolismo de la glucosa en el hígado, el páncreas, el tejido muscular y adiposo regulando la secreción de insulina. Teniendo en cuenta los impactos metabólicos de SIRT1 y Fetuin-A, el manejo de sus niveles podría ser efectivo en el control de la diabetes. Los resultados del ensayo ayudaron a revelar un nuevo mecanismo de acción de probióticos en la diabetes y el control de los trastornos metabólicos relacionados. (71)

Otro estudio realizado en ratones, evaluó la acción de células vivas y el extracto etanólico (SEL) de *Lactobacillus sakei* probio65 y *Lactobacillus plantarum* probio-093 como compuestos antidiabéticos naturales. Se comprobó que en ratones alimentados con una dieta alta en grasas de 45%, estos probióticos en específico redujeron significativamente el peso corporal en comparación con el control de HFD. Además, Probio-093 también mejoró el nivel de glucosa en sangre en comparación con el control. Ambas cepas ejercieron efectos moduladores metabólicos, con la cepa probio-093 se muestra una alteración más prominente en la microbiota intestinal, corroborando el papel de los probióticos en las modulaciones del microbioma intestinal y el efecto antidiabético. Ambos lactobacilos son candidatos potenciales para disminuir la diabetes tipo 2, ligada a la obesidad. (72)

Los suplementos probióticos actuales recomendados para pacientes diabéticos son principalmente *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* y levaduras, que son cultivables, aerotolerantes y pueden producirse a escala industrial. Por el contrario, los nuevos probióticos para DT2 incluyen importantes bacterias intestinales en el intestino humano que se reducen en DT2. Sin embargo, es difícil cultivar estas ya que son extremadamente sensibles al oxígeno, lo que presenta un gran desafío en términos de aislamiento, cultivo y producción industrial y formulación. A diferencia de los probióticos comunes, los probióticos derivados de microbiota intestinal de humanos también

pueden requerir procedimientos de evaluación más estrictos en términos de seguridad y eficacia, que pueden necesitar nuevos procedimientos de aprobación de medicamentos según la FDA. (43)

#### - **Prebióticos**

Los prebióticos son ingredientes alimenticios no digeribles que poseen un efecto estimulador específico sobre poblaciones seleccionadas de bacterias del tracto digestivo. Los prebióticos normalmente necesitan las tres propiedades siguientes para favorecer a microorganismos «beneficiosos» como *Lactobacilli* y *Bifidobacteria spp.*:

- 1) capacidad para escapar a la digestión en el tracto digestivo superior;
- 2) capacidad para ser fermentados por la microflora a ácidos grasos de cadena corta, y
- 3) capacidad para incrementar la cantidad absoluta o relativa de las bacterias que se conoce que favorecen la salud humana.

Son buenas fuentes dietéticas de hidratos de carbono prebióticos las verduras, los cereales, las legumbres, la achicoria, las alcachofas de Jerusalén, la soja y el salvado de trigo.

Una vez alcanzan la porción distal del intestino, los prebióticos son fermentados por la microflora intestinal para producir gases (dióxido de carbono, hidrógeno y metano) y ácidos grasos de cadena corta. Los ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato) desempeñan muchas funciones biológicas, como ayudar en la absorción de agua y electrolitos, disminuir el pH intraluminal, alterar la proliferación y diferenciación celular, y modificar los procesos inflamatorios e inmunitarios intestinales (73)

En su artículo, (De Filippis A. et al. 2020), comentan que la administración de oligofruktosa a ratones que presentaban una microbiota alterada y desregulación metabólica resultó en un incremento de los mismos en la tolerancia a la glucosa, menor insulino resistencia y una regulación positiva de la expresión de citocinas antiinflamatorias. Además, en estudios animales donde se hizo uso de suplementación con prebióticos se sugirió que esto podría ofrecer una regulación positiva en el peso y la sensibilidad a la insulina. (5)

- **Polifenoles**

Los polifenoles componen uno de los grupos de sustancias más numerosos y ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Los más comunes en la dieta humana son los ácidos fenólicos, los flavonoides y los taninos. Las frutas, verduras y bebidas producidas de plantas como el té, el café, el vino tinto y los jugos de frutas representan las principales fuentes dietarias de polifenoles, aunque los frutos secos y semillas, los cereales y el chocolate también contribuyen al consumo total. Estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de alimentos con contenidos elevados de polifenoles y de algunos polifenoles específicos se relacionan con la prevención y protección hacia el padecimiento de enfermedades cardio-metabólicas como la diabetes tipo 2. Se manifiesta una posible relación entre una ingesta mayor de alimentos ricos en flavonoides y un menor riesgo de DT2 en poblaciones adultas, por lo que esto puede representar una estrategia que en conjunto con una alimentación saludable y un nivel de actividad física adecuado, pudiera ayudar a contrarrestar la carga que representa la presencia de enfermedades cardio-metabólicas en la población. (75)

Los polifenoles presentan efectos antihiper glucémicos, esto se atribuye principalmente a la reducción de la absorción intestinal de carbohidratos de la dieta, la modulación de las enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa, la mejora de la función de las células  $\beta$  y la acción de la insulina, la estimulación de la secreción de insulina y las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de estos componentes. El ácido ferúlico, un derivado del ácido hidroxicinámico, suprime eficazmente la glucosa en sangre al elevar la actividad de la glucoquinasa y la producción de glucógeno en el hígado y aumentar los niveles de insulina plasmática en ratas diabéticas. En otro estudio, la suplementación de ratas diabéticas con hesperidina y naringina, dos bioflavonoides cítricos principales, fue acompañada con un aumento de la actividad de la glucoquinasa hepática y el contenido de glucógeno, una atenuación de la gluconeogénesis hepática a través de la disminución de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, y una posterior mejora del control glucémico. También se ha demostrado que los polifenoles del té verde, principalmente las catequinas y las epicatequinas, atenúan la hiperglucemia y la producción de glucosa

hepática a través de la regulación negativa de la expresión de la glucoquinasa hepática y la regulación positiva de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

Los polifenoles también influyen en la captación periférica de glucosa tanto en tejidos sensibles a la insulina como en los no sensibles a la insulina; un estudio mostró que los ácidos fenólicos estimulaban la captación de glucosa con un rendimiento comparable al de la metformina y la tiazolidinediona, los principales fármacos hipoglucemiantes orales comunes. Compuestos como la quercetina, el resveratrol y el EGCG demostraron mejorar la captación de glucosa dependiente de la insulina en las células musculares y los adipocitos mediante la translocación del transportador de glucosa, GLUT4, a la membrana plasmática principalmente a través de la inducción de la vía de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), el efecto de la activación de esta vía por parte de los polifenoles es de 50 a 200 veces mayor que la de la metformina. Recordemos que AMPK, es un sensor importante del estado energético celular, por lo que la activación de esta vía se considera un nuevo tratamiento para la obesidad, la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y un objetivo principal para los fármacos antidiabéticos. También, algunos polifenoles, presentan potencial para inducir la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3k) como una vía de señalización clave para la regulación positiva de la captación de glucosa.

Las isoflavonas, en particular la genisteína, tienen efectos en las células  $\beta$  pancreáticas. Esta actúa como un nuevo agonista de la señalización de AMP cíclico/proteína quinasa A, un amplificador fisiológico importante de la secreción de insulina inducida por glucosa por las células  $\beta$  pancreáticas. Además, está podría inducir la expresión proteica de ciclina D1, un importante regulador del ciclo celular del crecimiento de las células  $\beta$  y, posteriormente, mejorar la proliferación, la supervivencia y la masa de las células  $\beta$  de los islotes.

Se ha encontrado evidencia de la protección que ofrecen los polifenoles con respecto a las células  $\beta$  del daño inducido por la hiperglucemia y la oxidación. La administración oral de extracto de castaña en ratas diabéticas inducidas tuvo efectos favorables sobre la glucosa sérica y la viabilidad de las células  $\beta$  a través de la atenuación del estrés oxidativo, la mejora del sistema antioxidante natural y la inhibición de la peroxidación

lipídica. También, el resveratrol, que se encuentra en las uvas, el vino, el jugo de uva, el maní y las bayas, ha demostrado una mejora en la tolerancia a la glucosa, atenuando la pérdida de células  $\beta$  y reduciendo el estrés oxidativo en los islotes pancreáticos. (76)

Un estudio realizado en una población de hombres finlandeses, sin diagnóstico de diabetes tipo 2 ni glucosa alterada en ayunas, concluyó en que el alto consumo de frutos rojos, altos en polifenoles, frutas y verduras, podría estar relacionado en una reducción del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en hombres de edad media. (77)

Otro estudio, realizado con 113.097 adultos de mediana edad, mediante una dieta abundante en alimentos específicos ricos en flavonoides, se asoció con menores riesgos de diabetes tipo 2, independientemente de la predisposición genética y otros factores de riesgo establecidos para la diabetes tipo 2. Además, las asociaciones inversas observadas pueden estar mediadas por los efectos beneficiosos de los flavonoides sobre la obesidad/metabolismo del azúcar, la inflamación y la función renal y hepática. Fomentar un aumento alcanzable en la ingesta habitual de alimentos y bebidas ricos en flavonoides específicos, como té, frutos rojos y manzanas, puede reducir el riesgo de diabetes tipo 2. (78)

## **CONCLUSIÓN**

La revisión de la bibliografía acerca del papel de la microbiota intestinal en pacientes con diabetes tipo 2 ha demostrado un creciente interés acerca de cómo los microorganismos intestinales pueden influir en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, así como en otras patologías metabólicas. Estos pacientes presentan una alteración en la composición y diversidad de su microbiota, además de la reducción de especies beneficiosas tales como *Bifidobacterium* y *Firmicutes*, y un aumento de bacterias proinflamatorias, en comparación con individuos sanos. Esto se encuentra relacionado a la insulinoresistencia, la disfunción metabólica y la inflamación crónica. La alteración de la microbiota intestinal tendría una influencia en la regulación del metabolismo de la glucosa, producción de ácidos grasos de cadena corta e incluso hasta en la respuesta inmunológica y la salud mental.

Los principales factores moduladores de la microbiota intestinal del diabético parecerían ser: la dieta, el ejercicio físico, medicación, probióticos y prebióticos, pero también, grupos de alimentos, como frutas y verduras, con alto contenido de polifenoles, legumbres, y alimentos específicos, como lácteos fermentados, vinagre, aceites esenciales de tomillo y romero. La dieta mediterránea mejoraría los parámetros de insulina reduciendo el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular al asociar los alimentos ricos en fibra como beneficiosos para la composición microbiana. En cambio, la dieta occidental, estaría asociada a una reducción en esta diversidad, generando cambios en la integridad de la membrana intestinal, mayor permeabilidad, cambios en el sistema inmunológico y generación de inflamación sistémica. Por otro lado, el ejercicio físico, podría remodelar el microambiente intestinal resultando en menor insulinoresistencia, control de la glucemia y hemoglobina glicosilada. Los probióticos, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, favorecerían un ambiente intestinal saludable, mientras que los prebióticos, como la inulina y los oligofruetosacáridos, estimularían el crecimiento de bacterias beneficiosas, además de incrementar la tolerancia a la glucosa, disminuir la insulinoresistencia y

regular la expresión de citocinas antiinflamatorias. Cepas específicas de probióticos, como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Akkermansia muciniphila*, podrían tener efectos en la reducción de la inflamación, niveles de leptina y endotoxemia implicada en la diabetes tipo 2 y la obesidad, a pesar que los posibles mecanismos anti-diabéticos asociados aún no están claros, al igual que los efectos secundarios y los riesgos asociados a su ingesta durante periodos prolongados. Alimentos altos en polifenoles se han relacionado con la prevención y protección de la diabetes por su efecto anti hiperglucémico. Frutas, verduras y legumbres, son fuente de vitaminas, minerales, antioxidantes, fitoquímicos y fibra los cuales favorecen no solo la prevención de la diabetes, sino también la salud digestiva, metabólica e inmune en general. Los alimentos funcionales, como el vinagre y los aceites esenciales de tomillo y romero, podrían ser una buena estrategia para incluir en la alimentación en los pacientes con diabetes tipo 2 al influir en la homeostasis de la glucosa y la secreción de insulina, favoreciendo la disminución de los niveles de glucosa en sangre.

En conclusión, a pesar de los avances en esta área, la evidencia aún continúa siendo limitada, así como también los mecanismos de acción, y si bien varios estudios coinciden en muchos puntos acerca de la posible modulación de la microbiota intestinal como potencial terapéutico en el manejo de diabetes tipo 2, aún queda mucho por conocer. Futuros estudios deberán considerar la variabilidad entre los individuos, así como la interacción con factores de estilo de vida, como lo son la dieta, el ejercicio, el uso de medicamentos y suplementos, siendo esto de importancia para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 2 y la mejora en la comprensión e intervenciones en el campo de la nutrición.

## **Referencias bibliográficas**

1. Hou K, Zhang S, Wu Z, et al. Reconstruction of intestinal microecology of type 2 diabetes by fecal microbiota transplantation: Why and how. [Internet] *Bosn J Basic Med Sci.* 2022 Jun 1 [consultado el 1 de marzo 2024];22(3):315-325. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9162745/>
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. [Internet] *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov [consultado el 13 de marzo 2024];157:107843. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(19\)31230-6/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(19)31230-6/fulltext)
3. 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. [Internet] *Cureus.* 2023 Jul 8 [consultado el 3 de marzo 2024];15(7):e41559. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10405753/>
4. Polidori I, Marullo L, Ialongo C, et al. Characterization of Gut Microbiota Composition in Type 2 Diabetes Patients: A Population-Based Study. [Internet] *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 29 [consultado el 3 de marzo 2024];19(23):15913. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9740005/>
5. De Filippis A, Ullah H, Baldi A, et al. Gastrointestinal Disorders and Metabolic Syndrome: Dysbiosis as a Key Link and Common Bioactive Dietary Components Useful for their Treatment. [Internet] *International Journal of Molecular Sciences.* 2020 [consultado el 3 de marzo 2024]; 21(14):4929. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/14/4929>

6. Sharma BR, Jaiswal S, Ravindra PV. Modulation of gut microbiota by bioactive compounds for prevention and management of type 2 diabetes. [Internet] *Biomed Pharmacother.* 2022 Aug [consultado el 3 de marzo 2024];152:113148. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222005376?via%3Dihub>
7. Yao Y, Yan L, Chen H, et al. Cyclocarya paliurus polysaccharides alleviate type 2 diabetic symptoms by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids. *Phytomedicine.* [Internet]. 2020 Oct [consultado el 4 de marzo 2024];77:153268. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711320300994?via%3Dihub>
8. Wang Y, Dilidaxi D, Wu Y, et al. Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* [Internet]. 2020 May [consultado el 6 de marzo 2024];125:109914. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220301049?via%3Dihub>
9. Birkeland E, Gharagozlian S, Birkeland KI, et al. Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. [Internet] *Eur J Nutr.* 2020 Oct [consultado el 4 de marzo 2024];59(7):3325-3338. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-020-02282-5>
10. Tang C, Bao T, Zhang Q, et al. Clinical potential and mechanistic insights of mulberry (*Morus alba* L.) leaves in managing type 2 diabetes mellitus: Focusing on gut microbiota, inflammation, and metabolism. [Internet] *J Ethnopharmacol.* 2023 Apr 24 [consultado el 6 de marzo 2024];306:116143. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874123000119?via%3Dihub>
11. Liu Y, Lou X. Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges. [Internet] *Clinics (Sao Paulo).* 2020 Jan 10 [consultado el 6 de marzo 2024];75:e1277. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593222002745?via%3Dihub>

12. Moser B, Milligan MA, Dao MC. The Microbiota-Gut-Brain Axis: Clinical Applications in Obesity and Type 2 Diabetes. Rev Invest Clin. [Internet]. 2022 [consultado el 6 de marzo 2024];74(6):302-313. Disponible en: [https://clinicalandtranslationalinvestigation.com/frame\\_esp.php?id=443](https://clinicalandtranslationalinvestigation.com/frame_esp.php?id=443)
13. Organización Panamericana de la Salud; Diabetes. [Internet] Consultado el 25/3/24. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
14. Federación Argentina de Diabetes; Qué es la diabetes. [Internet] 1 de febrero de 2019. Consultado el 25/3/24. Disponible en: <https://www.fad.org.ar/que-es-la-diabetes/>
15. Ojo, O.; Feng, Q.; Ojo, OO.; Wang, X.H.; The Role of Dietary Fibre in Modulating Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Nutrients. [Internet]. 23 de octubre 2020. Consultado el 25/3/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7690692/>
16. Castillo M. C.M; Valladares G. J.; Halabe C. J. Microbioma humano- Facultad de Medicina. Rev. Fac. Med. Vol.61 no.6 Ciudad de México. [Internet] 2018. Consultado el 26/3/24. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422018000600007](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000600007)
17. Ortega, M. A.; Fraile-Martínez, O.; Naya, I.; García-Honduvilla, N.; Álvarez-Mon M.; Buján, J.; Asúnsolo Á.; de la Torre, B. Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. Nutrients. [Internet]. 2020. Consultado el 25/3/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551493/>
18. Huda, MN.; Kim, M.; Bennett, BJ.; Modulating the Microbiota as a Therapeutic Intervention for Type 2 Diabetes. Front Endocrinol, Lausanne, Suiza; [Internet]. Abril 2021. Consultado el 26/3/24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33897618/>

19. Gurung, M.; Li, Z.; You, H.; Rodrigues, R.; Jump, D.B.; Morgun, A.; Shulzhenko, N.; Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine. [Internet]. 3 de enero de 2020. Consultado el 26/3/24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901868/>
20. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. Front Immunol. [Internet]. 16 de octubre de 2020. Consultado el 26/03/24. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33178196/>
21. Larsen N.; Vogensen F.K.; Van den Berg F.W.; et al. La microbiota intestinal de los adultos humanos con diabetes tipo 2 difiere de la de los adultos no diabéticos. [Internet] (2010) Consultado el 30/5/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2816710/>
22. Moreno B.,González Soltero R., Bressa C., Bailén M., Larrosa M. Modulación a través del estilo de vida de la microbiota intestinal. [Internet]. (2019). Grupo Microbiota. Alimentación y Salud (MAS microbiota).. Universidad Europea de Madrid. Consultado el 24/7/24. Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/02805/show>
23. Bailey M.J.; Naik N.N.; Wild L.E.; Patterson W.B.; Alderete T.L. Exposición a contaminantes atmosféricos y microbiota intestinal: una posible relación entre la exposición, la obesidad y la diabetes tipo 2. Microbios intestinales. [Internet]. 2020. Consultado el 30/5/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7524284/#cit0027>
24. Zhou Z; Sun B; Yu D; Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. Front Cell Infect Microbiol. [Internet]. 2022. China. Consultado el: 2/8/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8886906/>
25. Iatcu C.O; Steen A.; Covasa M.; Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. Nutrients. 2022. College of Medicine and Biological Sciences, Stefan cel Mare University

of Suceava, Romania. [Internet]. Consultado el 2/8/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8747253/>

26. Letchumanan G; Abdullah N; Marlini M; Baharom N; Lawley B; et al. Gut Microbiota Composition in Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Observational Studies. *Front Cell Infect Microbiol.* [Internet]. 2022. Malasia. Consultado el 5/8/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9422273/>
27. Crudele L; Gadaleta R.M; Cariello M; Moschetta A. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. Department of Interdisciplinary Medicine, University of Bari "Aldo Moro". [Internet]. 2023. Italia. Consultado el 7/8/24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104821>
28. Sun K; Gao Y; Wu H; Huang X. The causal relationship between gut microbiota and type 2 diabetes: a two-sample Mendelian randomized study. *Front Public Health.* [Internet]. 2023. China. Consultado el 7/8/24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37808975/>
29. Palmnäs-Bédard MSA; Costabile G; Vetrani C; Åberg S; Hjalmarsson Y; et al. The human gut microbiota and glucose metabolism: a scoping review of key bacteria and the potential role of SCFAs. *Am J Clin Nutr.* [Internet]. 2022. Suecia. Consultado el 7/8/24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36026526/>
30. Chen L.; Liu B.; Ren L.; Du H.; Fei C.; et al. High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Front Cell Infect Microbiol.* [Internet]. 2023. China. Consultado el 9/8/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9922700/>
31. Brahe, L.K; Astrup, A.; Larsen, L.H. Can We Prevent Obesity-Related Metabolic Diseases by Dietary Modulation of the Gut Microbiota?. *Advances in Nutrition, Volume 7, Issue 1.* [Internet]. 2016. Consultado el 15/8/24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2161831323001436?via%3Dihub>

32. Lazar V.; Ditu L.M.; Pircalabioru G.G.; Gheorghe I.; Curutiu C.; et al. Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer. *Front Immunol. Rumania*. [Internet]. 2018. Consultado el 12/8/24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158926/>
33. Valero Y., Colina J., Herrera H. La microbiota intestinal y su rol en la diabetes. Departamento de Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Universidad Simón Bolívar, Miranda, Venezuela. [Internet]. 2015. Consultado el 13/8/24. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-07522015000200006](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522015000200006)
34. Álvarez Calatayud G., Guarner F., Requena T., Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr. Hosp. Madrid*. [Internet]. 2018. Consultado el 19/8/24. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112018001200004](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018001200004)
35. Macher Carpena, A. Estudio del efecto del ejercicio físico en la microbiota intestinal de personas con obesidad y/o diabetes mellitus. TFG - Grado en Nutrición Humana y Dietética, Universidad de Navarra. [Internet]. 2023. Consultado el 23/9/24. Disponible en: <https://dadun.unav.edu/handle/10171/69377>
36. Chávez Prieto, H.S; Molina Montero, M.A.; Esqueda Jiménez, A., Guerrero Ortiz, F.B. Efectos de la metformina en la microbiota intestinal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador. [Internet]. 2023. Consultado el 23/9/24. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8977060>
37. Mejía-Montilla, J.; Reyna-Villasmil, N.; Bravo-Henríquez, A.; Fernández-Ramírez, A.; Reyna-Villasmil, E. Fármacos de uso común y disbiosis de la microbiota intestinal. Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. [Internet]. 2022. Consultado el 23/9/24. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8479454.pdf>
38. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 528. [Internet]. 2017.

Consultado el 24/9/24. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681099/>

39. Ho P., Ross D.A. More Than a Gut Feeling: The Implications of the Gut Microbiota in Psychiatry. *Biol Psychiatry*. [Internet]. 2017. Consultado el 25/9/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374330/>
40. Puñal P.P. El impacto del estrés en la microbiota intestinal. Facultad de enfermería. Universidad de Cantabria. [Internet]. 2024. Consultado el 3/10/24. Disponible en [https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/33097/2024\\_Pque%C3%B1oP.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/33097/2024_Pque%C3%B1oP.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
41. Li HY; Zhou DD; Gan RY; Huang SY; Zhao CN; et al. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. [Internet] 2021. Consultado el: 15/07/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8470858/>
42. Koh A; De Vadder F; Kovatcheva-Datchary P; Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. [Internet] 2016. Consultado el: 15/07/2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259147/>
43. Zhai L; Wu J; Lam YY; Kwan HY; Bian ZX; Wong HLX. Gut-Microbial Metabolites, Probiotics and Their Roles in Type 2 Diabetes. [Internet] 2021. Consultado el 15/07/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8658018>
44. Jiang Z; Sun TY; He Y; Gou W; Zuo LS; et al. Dietary fruit and vegetable intake, gut microbiota, and type 2 diabetes: results from two large human cohort studies. *BMC Medicine*. [Internet] 2020. Consultado el 18/07/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7712977/>
45. Zhou K; Xiao S; Cao S; Zhao C; Zhang M; Fu Y. Improvement of glucolipid metabolism and oxidative stress via modulating PI3K/Akt pathway in insulin resistance HepG2 cells

by chickpea flavonoids. Food Chem X. [Internet] 2024. Consultado el: 30/08/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11301194/>

46. Mullins AP; Arjmandi BH. Health Benefits of Plant-Based Nutrition: Focus on Beans in Cardiometabolic Diseases. Nutrients. [Internet] 2021. Consultado el 29/07/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915747/>

47. Sumi K, Tagawa R; Yamazaki K; Nakayama K; Ichimura T; et al. Nutritional Value of Yogurt as a Protein Source: Digestibility/Absorbability and Effects on Skeletal Muscle. Nutrients. [Internet] 2023. Consultado el: 29/07/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10609537/#B3-nutrients-15-04366>

48. Ortega RM; Jiménez-Ortega AI; Loria-Kohen V; Aparicio A; Lozano-Estevan MDC; López-Sobaler AM. El yogur como alimento fermentado de consumo diario saludable y sostenible. Recomendaciones a la población. Hospital de Nutrición. [Internet] 2024. Consultado el: 1/10/2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39279752/>

49. Daniel N; Nachbar RT; Tran TTT; et al. La microbiota intestinal y los hidroxiácidos de cadena ramificada derivados de la fermentación median los beneficios para la salud del consumo de yogur en ratones obesos. Nature Communications. [Internet] 2022. Consultado el 30/09/2024. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/35292630>

50. Peluzio MDCG; Dias MME; Martinez JA; Milagro FI. Kefir and Intestinal Microbiota Modulation: Implications in Human Health. Front Nutr. [Internet] 2021. Consultado el: 30/09/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7938729/>

51. Çıtar Dazıroğlu ME; Acar Tek N; Cevher Akdulum MF; Yılmaz C; Yalınay AM. Effects of kefir consumption on gut microbiota and health outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Food Sci Nutr. [Internet] 2024. Consultado el 1/10/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11317752/>

52. Hernández MAG; Canfora EE; Jocken JWE; Blaak EE. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*. [Internet] 2019. Consultado el: 20/09/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723943/>
53. Sánchez-Quintero MJ; Delgado J; Martín Chaves L; Medina-Vera D; Murri M; et al. Multi-Omics Approach Reveals Prebiotic and Potential Antioxidant Effects of Essential Oils from the Mediterranean Diet on Cardiometabolic Disorder Using Humanized Gnotobiotic Mice. *Antioxidants*. [Internet] 2023. Consultado el: 10/09/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10451832/>
54. Tettamanzi F, Bagnardi V, Louca P, et al. A High Protein Diet Is More Effective in Improving Insulin Resistance and Glycemic Variability Compared to a Mediterranean Diet-A Cross-Over Controlled Inpatient Dietary Study. *Nutrients*. [Internet] 2021 Dec 7;13(12):4380. Consultado el 29/07/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/34959931/>
55. Hamamah S, Iatcu OC, Covasa M. Nutrition at the Intersection between Gut Microbiota Eubiosis and Effective Management of Type 2 Diabetes. *Nutrients*. [Internet] 2024 Jan 16;16(2):269. Consultado el 29/07/2024 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10820857/>
56. Cani PD, Van Hul M. Mediterranean diet, gut microbiota and health: when age and calories do not add up! *Gut* [Internet] 2020;69:1167-1168. Consultado el 6/9/24. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/69/7/1167>
57. Muralidharan J, Moreno-Indias I, Bulló M, et al. Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 114, Issue 3. [Internet] 2021, Pages 1148-1158. Consultado el 6/9/24 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916522004385?via%3Dihub>
58. Ren M. et al. An Almond-Based Low Carbohydrate Diet Improves Depression and Glycometabolism in Patients with Type 2 Diabetes through Modulating Gut Microbiota and GLP-1: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* [Internet] 2020, 12, 3036.

Consultado el 6/9/24. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3036#B9-nutrients-12-03036>

59. Cândido Thalita Lin Netto, Bressan Josefina, Alfenas Rita de Cássia Gonçalves. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2018 Dic.; 35(6): 1432-1440. Consultado 11/9/24. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v35n6/1699-5198-nh-35-06-01432.pdf>
60. Beli E; Yan Y; Moldovan L; Vieira CP; Gao R; et al. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db. *Sociedad Americana de Diabetes.* [Internet] 2018. Consultado el 8/10/2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110320/>
61. Álvarez C, Ramírez R, Flores M, et al. Efectos del ejercicio físico de alta intensidad y sobrecarga en parámetros de salud metabólica en mujeres sedentarias, pre-diabéticas con sobrepeso u obesidad. *Rev. méd.Chile* [Internet]. 2012 Oct; 140(10): 1289-1296. Consultado 11/10/24. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872012001000008&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872012001000008&script=sci_arttext)
62. Liu Y, Wang Y, Ni Y, et al. Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell Metab.* [Internet] 2020 Jan. 7;31(1):77-91.e5. Consultado 3/10/24. Disponible en: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(19\)30608-4?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413119306084%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(19)30608-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413119306084%3Fshowall%3Dtrue)
63. Rowan CP, Riddell MC, Gledhill N, et al. Aerobic Exercise Training Modalities and Prediabetes Risk Reduction. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* [Internet] 2017 Mar;49(3):403-412. Consultado 1/10/24. Disponible en: [https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2017/03000/aerobic\\_exercise\\_training\\_modalities\\_and.3.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2017/03000/aerobic_exercise_training_modalities_and.3.aspx)
64. Yuan X, Dai X, Liu L, et al. Comparing the effects of 6 months aerobic exercise and resistance training on metabolic control and  $\beta$ -cell function in Chinese patients with prediabetes: A multicenter randomized controlled trial. *J Diabetes.* [Internet] 2020 Jan;12(1):25-37. Consultado 3/9/24. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1753-0407.12955>

65. Gilbertson NM, Mandelson JA, Hilovsky K, et al. Combining supervised run interval training or moderate-intensity continuous training with the diabetes prevention program on clinical outcomes. *Eur J Appl Physiol*. [Internet] 2019 Jul;119(7):1503-1512. Consultado 3/9/24. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00421-019-04137-2>
66. Zhai L, Wu J, Lam YY, et al. Gut-Microbial Metabolites, Probiotics and Their Roles in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. [Internet] 2021 Nov 27;22(23):12846. Consultado 10/9/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8658018/#B93-ijms-22-12846>
67. Ekremoğlu, Murat; Severcan, Çınar; Pasaoğlu, Özge Tuğçe; et al. "An investigation of acute effects at various doses of malathion on glucose homeostasis and insulin resistance in rat liver, pancreas and serum," *Journal of Mind and Medical Sciences: Vol. 7: Iss. 1, Article 14*. [Internet] (2020). Consultado 15/9/24/ Disponible en: <https://scholar.valpo.edu/jmms/vol7/iss1/14/>
68. Xiao-Min Ren, Yun Kuo, Bruce Blumberg. Agrochemicals and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* [Internet] (2020) Volume 515, 110926. Consultado 15/9/24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720720302264>
69. Sargis, R.M., Simmons, R.A. Environmental neglect: endocrine disruptors as underappreciated but potentially modifiable diabetes risk factors. *Diabetologia* [Internet](2019) **62**, 1811–1822. Consultado 15/9/24. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-019-4940-z#citeas>
70. Simoni-Berra M A., Yáñez-Santos J A., Girón-Ortiz J A, et al. Efecto de los probióticos en los niveles de glucosa y el incremento de peso en ratones expuestos a dosis bajas de malati6n. *Gac. Méd. Méx* [Internet]. 2023 Feb; 159( 1 ): 44-49. Epub 02-Mayo-2023. Consultado 15/9/24. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132023000100044](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132023000100044)
71. Khalili L, Alipour B, Asghari Jafar-Abadi M, et al. The Effects of *Lactobacillus casei* on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iran Biomed J*. [Internet] 2019 Jan;23(1):68-77. Consultado el 15/5/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/29803203/>

72. Gulnaz A, Nadeem J, Han J-H, et al. Lactobacillus Sps in Reducing the Risk of Diabetes in High-Fat Diet-Induced Diabetic Mice by Modulating the Gut Microbiome and Inhibiting Key Digestive Enzymes Associated with Diabetes. *Biology*. [Internet] 2021; 10(4):348. Consultado 15/9/24. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/4/348>
73. Mahan L K, Raymond J L. Krause Dietoterapia. 14a edición. España: Elsevier; 2017. Consultado 3/04/24.
74. Lima G P P, Vianello F, Corrêa C R, et al. Polyphenols in Fruits and Vegetables and Its Effect on Human Health. *Food and Nutrition Sciences* [Internet] 2014, 5, 1065-1082. Consultado 10/10/24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4236/fns.2014.511117>
75. Castro Acosta D M L. POLIFENOLES: COMPUESTOS BIOACTIVOS CON EFECTOS BENÉFICOS EN LA PREVENCIÓN DE DIABETES TIPO 2. *REDCieN* [Internet] 2021 Nov. 29;1(1):6. Consultado 10/10/24. Disponible en: <https://redcien.com/index.php/redcien/article/view/5>
76. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord*. [Internet] 2013 Aug 13;12(1):43. Consultado el 10/10/24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7968452/#CR18>
77. Jaakko Mursu, Jyrki K Virtanen, Tomi-Pekka Tuomainen, et al. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study1234. *The American Journal of Clinical Nutrition*, [Internet] 2014, Volume 99, Issue 2, Pages 328-333. Consultado el 12/10/24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000291652304950X?via%3Dihub#S0010>
78. Thompson, A.S., Jennings, A., Bondonno, N.P. et al. Higher habitual intakes of flavonoids and flavonoid-rich foods are associated with a lower incidence of type 2 diabetes in the UK Biobank cohort. *Nutr. Diabetes* [Internet] 2024, 14, 32. Consultado el 12/10/24. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41387-024-00288-0#:~:text=A%20higher%20consumption%20of%20flavonoid,inflammation%2C%20kidney%20and%20liver%20function>