

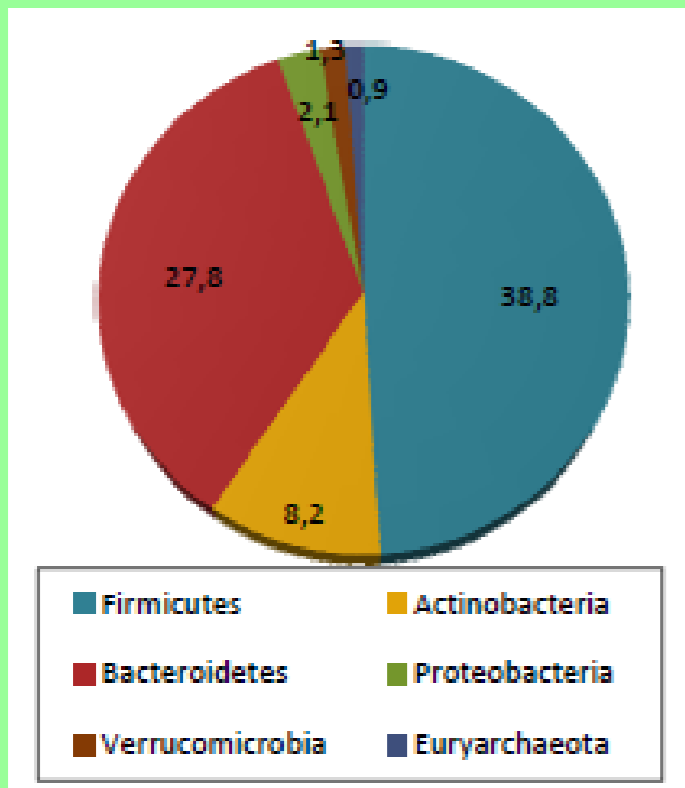
MICROBIOTA INTESTINAL Y DIABETES

Autor: Antonio Beltrán Martín

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid



INTRODUCCIÓN



- La microbiota humana es el conjunto de microorganismos vivos que habitan en el cuerpo humano, colonizando la superficie de piel, mucosas respiratoria, digestiva y urogenital, viviendo en simbiosis. Se estima que el organismo humano alberga unos 100 billones de microorganismos, 10 veces más que el número de células humanas.
- Más del 95% de la microbiota humana se localiza en el tracto digestivo, pero su distribución y densidad no es homogénea. Alcanza una densidad máxima en el íleon e intestino grueso.
- Hay cinco filos bacterianos: los gram negativos *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, y los gram positivos *Actinobacteria* y *Firmicutes*; y un Archaea. Los más abundantes son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.

Figura 1. Abundancia a nivel de filo de microbiota intestinal (1)

Intervención de la microbiota intestinal en la homeostasis glucídica:

- La microbiota intestinal fermenta la fibra insoluble y se obtienen ácidos grasos de cadena corta (AGCC): acetato, butirato y propionato. Los *Firmicutes* son más eficientes en la fermentación, los *Bacteroidetes* son más versátiles en el uso de sustratos.
- Los AGCC se unen a los receptores GPR41 y GPR43 de los enterocitos, liberando la incretina GLP-1 y el péptido YY. La GLP-1 induce la liberación de insulina dependiente de glucosa, aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye el apetito. El péptido YY aumenta el peristaltismo intestinal.

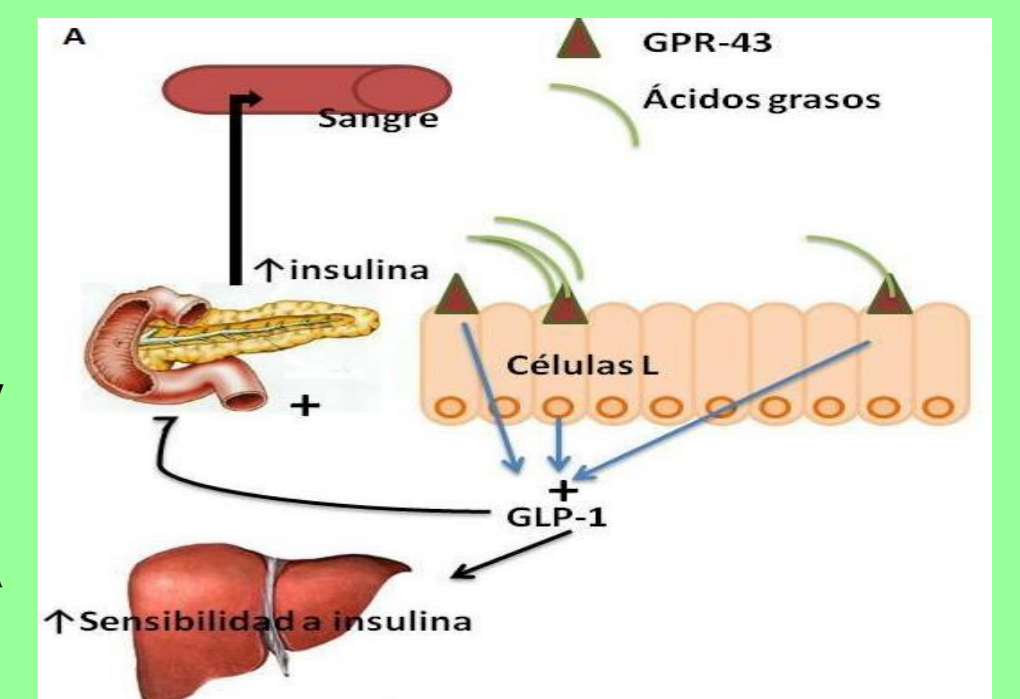


Figura 2. Actividad de los AGCC. (2)

MÉTODOS

La metagenómica es un conjunto de técnicas moleculares que permite obtener todos los fragmentos de ADN y ARN que contiene una muestra para secuenciarlos y compararlos con todas las secuencias genéticas conocidas y publicadas hasta el momento, permitiendo encontrar homologías.

El gen que codifica para el ARNr 16S es la molécula más usada en estudios de filogenia y taxonomía. Se compara la semejanza de la secuencia en la base de datos: se habla de género si alcanza un 95% de semejanza, y de especie cuando la semejanza es del 97%.

OBJETIVOS

- Comprobar la hipótesis de la disbiosis intestinal en pacientes con diabetes tipo 1 y 2.
- Exponer nuevas líneas de prevención y tratamiento para evitar la enfermedad y/o avance mediante la introducción de microbiota que pueda regular la glucemia y secreción de insulina.

RESULTADOS

MICROBIOTA ALTERADA EN DIABÉTICOS TIPO 2

- Filo Bacteroidetes (3)
- Patógenos oportunistas: *Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum*, *Eggerthella lenta* y *Escherichia coli* (5)
- Clase *Bacillus* (3) (6) y clase *Betaproteobacteria* (3)
- Filo Firmicutes (3)
- Géneros *Bifiobacterium* (7), *Atopobium* y *Prevotella* (6)
- Bacterias productoras de butirato: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium rectale* y *Roseburia inulinivorans*. (3) (4) (5) (7)

MICROBIOTA ALTERADA EN DIABÉTICOS TIPO 1

- Filo Bacteroidetes. (8)
- Géneros *Clostridium*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Bacillus* y *Eggerthella*. (8)
- Filo *Actinobacteria* y *Firmicutes*. (8)
- Géneros *Bifiobacterium* y *Prevotella*. (8)

ADMINISTRACIÓN DE PROBIÓTICOS EN DIABETES TIPO 2

- En 11 de los 22 estudios revisados se observa una mejora en la sensibilidad a la insulina. (10) (11) (13) (14)
- En 19 de los 22 estudios revisados disminuye la hiperglucemia. (12) (13) (14)
- El estrés oxidativo y mediadores de la inflamación disminuyen en 7 de los 22 estudios revisados. (12) (13) (14)

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

J. March investigó la administración oral de *Lactobacillus gasseri* capaz de secretar GLP-1 para comprobar la reducción de la hiperglucemia en ratas con diabetes mediante la diferenciación de enterocitos en células secretoras de insulina que responden a glucosa, pudiendo servir como tratamiento de la diabetes. Se modificó *L. gasseri* para secretar GLP-1 a través de la introducción de un plásmido. (9)

Hay tres grupos de estudio: ratas no diabéticas (C), ratas diabéticas alimentadas con *L. gasseri* no modificados (L) y ratas diabéticas alimentadas con *L. gasseri* modificado (LG). En el grupo LG se vio una diferenciación celular de los enterocitos (1 de cada 1600) a células secretoras de insulina. Los resultados fueron que se secretó entre un 25%-30% de la insulina de un individuo sano y mejoró la hiperglucemia basal con respecto al grupo al que no se le había administrado el probiótico modificado. (9)

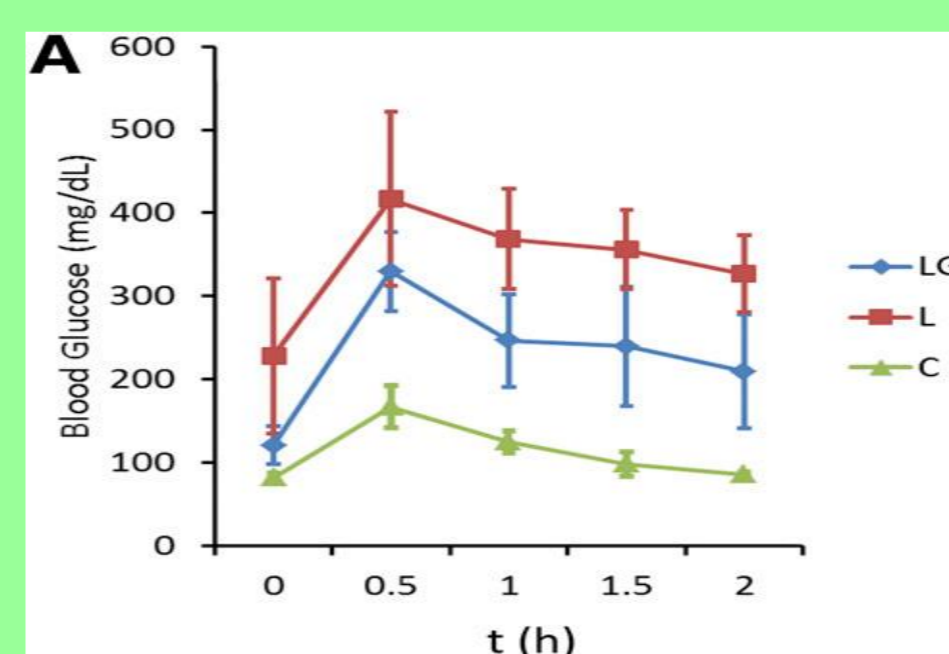


Figura 3. Resultados de la tolerancia a la glucosa oral de los tres grupos de estudio. (9)

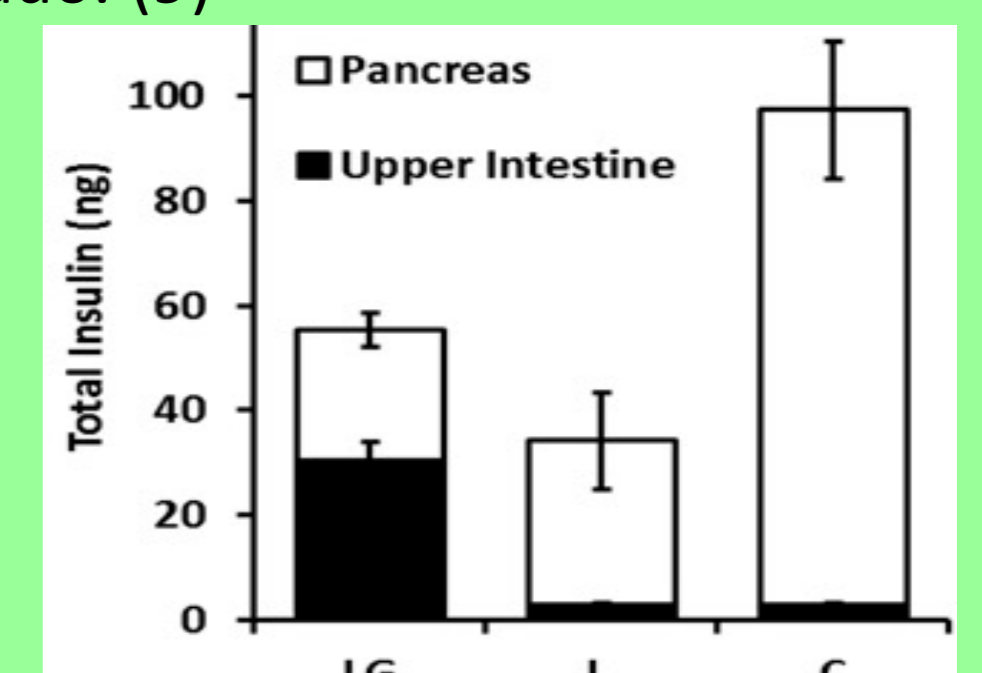


Figura 4. Insulina total de los tres grupos de estudio. (9)

CONCLUSIONES

- Hay una alteración en la microbiota de pacientes diabéticos caracterizada por un aumento de patógenos oportunistas, disminución de bacterias productoras de butirato y aumento de bacterias Gram negativas.
- La administración de probióticos en pacientes diabéticos tipo 2 no tiene resultados concluyentes en la mejora de la sensibilidad a la insulina periférica, ni en la correlación con los niveles de mediadores de la inflamación, pero sí en la mejora de la hiperglucemia. Se puede deber a que las cepas usadas y el periodo de tiempo no son iguales en los estudios.
- La administración de bacterias secretoras de GLP-1 para inducir una diferenciación celular de los enterocitos a células secretoras de insulina supone una posible terapia para pacientes diabéticos tipo 1, aunque requiere más investigación y estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arumugam M y cols. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011 May 12;473(7346):174-80.
2. Ulven T. Short-chain free fatty acid receptors FFA2/GPR43 and FFA3/GPR41 as new potential therapeutic targets. Front Endocrinol 2012;3(111).
3. N. Larsen y cols. "Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults" (2010).
4. F. Karlson y cols. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature (2013).
5. J. Qin y cols. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature (2012).
6. J. Sato y cols. Gut Dysbiosis and Detection of "Live Gut Bacteria" in Blood of Japanese Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care (2014).
7. M. Gotteland y cols. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. Rev Chil Endocrinol Diabetes (2013).
8. I. Leiva Gea. Caracterización de la microbiota fecal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y su relación con niveles de glucemia y estrés oxidativo (2008).
9. Franklin F., John C. March y cols. Engineered Commensal Bacteria Reprogram Intestinal Cells Into Glucose-Responsive Insulin-Secreting Cells for the Treatment of Diabetes. Diabetes (2015).
10. Andreasen AS y cols. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. British Journal of Nutrition (2010).
11. Vrieze A. y cols. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. Gastroenterology (2012).
12. Ejtahed HS. y cols. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. Nutrition (2012).
13. Yadav H. y cols. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. Nutrition (2007).
14. Ruan Y. y cols. Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. (2015).