

JORNADAS

IX Jornadas del Comité de Graduados de la Sociedad Argentina de Diabetes Tema: “Diabetes mellitus y órganos no clásicos”

Mesa 2: Patologías gastrointestinales y diabetes mellitus

IX Conference of the Graduate Committee of the Argentine Diabetes Society Topic: “Diabetes mellitus and non-classical organs”

Table 2: Gastrointestinal pathologies and diabetes mellitus

Coordinadora: Alejandra Carolina Maldini¹

Secretaria: María Laura Calvo²

Integrantes: Ana Schlinder³, Verónica Ojeda Heredia⁴, Rubén De Marco⁵, Gisela Mariel Esquivel Forlin⁶, Joaquín Pablo González⁷, Susana Beatriz Apoloni⁸, Mariana Burgos⁹, Claudio Esteban López¹⁰, Sofía Fábregues¹¹, Laura Elisa Roccatagliata¹²

Expertos invitados: Silvina Ramos¹³, Lisandro Alberto García¹⁴, Lía Marta Milikowski¹⁵

RESUMEN

El microbioma intestinal está compuesto por diversos microorganismos con gran variabilidad interindividual por diferentes factores. Este desbalance parece tener un impacto patogénico en la diabetes mellitus (DM) tipo 1 y tipo 2. La disbiosis relacionada con la alimentación, más la inflamación y los cambios hormonales también tienen un rol patogénico en la DM gestacional.

Se ha demostrado mejoría en la insulinosensibilidad al tratar la disbiosis, a su vez la microbiota intestinal es considerada un blanco potencial para los agentes orales.

La neuropatía gastrointestinal se encuentra entre las complicaciones menos conocidas y comprendidas de la DM, con una fisiopatología compleja y multifactorial que ocasionan una multiplicidad de síntomas que alteran la calidad de vida del paciente. La prevalencia de enfermedad celíaca (EC) es más frecuente en personas con DM1 que en la población general, relacionada con la base autoinmune de ambas patologías. La asociación entre EC y DM2 ha sido descripta, pero esta poco estudiada.

Palabras clave: diabetes mellitus; microbiota; gastrointestinal; enfermedad celíaca.

ABSTRACT

The intestinal microbiome is composed of diverse microorganisms with great interindividual variability due to different factors. This imbalance seems to have a pathogenic impact on type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM). Diet-related dysbiosis plus inflammation and hormonal changes also have a pathogenic role in gestational diabetes.

Improvement in insulin sensitivity has been demonstrated by treating dysbiosis, in turn the gut microbiota is considered a potential target for oral agents.

Gastrointestinal neuropathies are among the least known and understood complications of DM, with a complex and multifactorial pathophysiology that cause a multiplicity of symptoms that alter the patient's quality of life.

The prevalence of celiac disease (CD) is much more frequent in people with DM1 than in the general population, related to the autoimmune basis of both pathologies. The association between CD and DM2 has been described but is little studied.

Key words: diabetes mellitus; microbiota; gastrointestinal; celiac disease.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (34-53)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (34-53)

¹ Especialista en Nutrición, Diabetes y Medicina General, Universidad Nacional de La Pampa, Santa Rosa, La Pampa, Argentina

² Médica Clínica especializada en Diabetes, Hospital Independencia Santiago del Estero, Sanatorio 9 de Julio, Santiago del Estero, Argentina

³ Especialista en Nutrición, Diabetes y Medicina General, Diabetóloga en Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Referencia (CEMAR N°1), Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Servicio de Diabetes, Hospital Nacional de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Servicio de Endocrinología y Diabetes, Instituto Oulton S.A., Córdoba, Argentina

⁵ Diabetólogo, Clínica Médica, Hospital El Cruce, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁶ Clínica Médica, especialista en Diabetes, Hospital Dr. J.R. Vidal, Corrientes, Argentina

⁷ Clínica Médica y Diabetología, Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

- ⁸ Magister en Diabetes, especialista en Clínica Médica y Nutrición, Coordinadora del Comité de Graduados 2022, Sociedad Argentina de Diabetes, Servicio de Diabetes, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁹ Médica de Familia, especialista en Nutrición Clínica, Máster en Diabetes, Policlínico Bancario y Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁰ Clínica Médica, especializado en Diabetes, Servicio de Diabetes, Hospital Ángela de Llano, Corrientes, Argentina
- ¹¹ Especialista en Medicina General y/o Familiar, especializada en Diabetes, Clínica San Camilo, Centros de Salud y Acción Comunitaria N° 11 (CeSAC N° 11), Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹² Especialista en Medicina Interna y Diabetes, Consultorio Riglos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹³ Médica Cardióloga, Centro Integrum, Medicina de Precisión, Edificio Meridiano, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁴ Especialista en Gastroenterología y Nutrición, Director del Centro de Apoyo Nutricional Rodríguez Peña, Jefe del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Español (julio 1997-30/diciembre de 2013), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁵ Médica consultora, Servicio de Nutrición, Hospital C. Durand, especialista en Gastroenterología, especialista Universitaria en Nutrición, docente adscripta cátedra de Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Alejandra Carolina Maldini

E-mail: maldini.alejandra@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 10/03/22

Fecha de trabajo aceptado: 25/11/22

Conflictos de interés: el Dr. Joaquín González colabora como disertante en los laboratorios Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Raffo, Casasco y Baliarda. La Dra. Laura Roccatagliata colabora como disertante en el Laboratorio Eli Lilly. La Dra. Silvina Ramos colabora como disertante en los laboratorios Temis Lostaló, Biohelper y Cassará. Los demás autores declaran que no existe conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

En las personas con diabetes mellitus (DM) los trastornos gastrointestinales son motivo de consulta frecuente y ocurren en más del 75% de los casos con DM. Se detectó la afectación de todo el tracto gastrointestinal, desde la cavidad oral hasta la región anorrectal. Los síntomas son muy complejos, varias veces subdiagnosticados y menospreciados, lo que genera tratamientos erráticos y estudios insuficientes de la patología. Los mismos pueden variar desde náuseas, diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, disfagia y vómitos.

La hiperglucemia, tanto aguda como crónica, se asocia con la fisiopatología desencadenante del trastorno gastrointestinal. Aquellos pacientes que presentan otras complicaciones crónicas relacionadas con la DM, como retinopatía, neuropatía y nefropatía, serían quienes con más frecuencia acusan trastornos relacionados con el aparato gastrointestinal.

Dentro de las patologías relacionadas más comunes por su prevalencia y motivo de consulta, se encuentran la enfermedad celíaca (EC), la neuropatía gastrointestinal y la disfunción del microbioma intestinal.

Microbiota intestinal

El microbioma intestinal está compuesto por diversos microorganismos, incluyendo trillones de bacterias, *archaea*, bacteriófagos, *fungi* e incluso helmintos con un gran impacto sobre la salud humana y animal^{1,2,3,4}. Su investigación, aún con limitaciones técnicas, es uno de los campos con mayor crecimiento actual en la biomedicina^{5,6}.

La microbiota intestinal varía según factores regionales, étnicos, formas de nacer, etapas vitales,

patrones alimentarios, presencia de enfermedades, medicaciones utilizadas, niveles de actividad física, entre otros^{7,8}. Sin embargo, aún a pesar de la gran variabilidad interindividual, su composición difiere entre personas con y sin DM tipo 2 (DM2)^{9,10}. El desbalance que implica la expansión de organismos menos frecuentes, incluso patógenos ("patobiota"), pérdida de comensales y/o de diversidad se conoce como "disbiosis"¹¹ y se configura como un factor emergente significativo en la compleja patogenia de la DM¹².

La microbiota intestinal es parte funcional de la barrera intestinal, junto con la capa de mucina, las células epiteliales intestinales, las uniones estrechas intercelulares y las células inmunes¹³ pero además, dado que el microbioma y sus productos impactan sobre la adiposidad, la insulinoresistencia, la secreción hormonal, la síntesis de vitaminas, el metabolismo de toxinas y drogas, la modulación nerviosa, la inflamación y las respuestas inmunológicas del huésped a través de circuitos de metacomunicación, la microbiota intestinal se configura como un órgano metaorganismo¹⁴ y un posible blanco para futuros tratamientos de DM¹⁵.

Rol de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

La disbiosis asociada a la DM2 (a veces detectable en personas con disglucemia)¹⁶ presenta características comunes: disminución de la biodiversidad microbiana, pérdida de bacterias productoras de butirato y aumento de bacterias menos prevalentes, incluso patógenas¹⁷. A nivel de géneros, en personas con DM, se describe menor presencia de *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*,

Akkermansia y mayor de *Ruminococcus* y *Fusobacterium*. Otros, como *Lactobacillus* variarían en su tipo de asociación según las distintas especies¹⁸.

La interrelación entre dietas, perfiles bacterianos (y sus productos) con el entramado biomolecular del huésped es compleja y se evidencia en distintos campos de interacción: el nivel de permeabilidad intestinal, la modulación de la inflamación, y el metabolismo a través de señalizaciones nerviosas y hormonales¹⁹.

Un ecosistema microbiótico en equilibrio con el huésped -posibilitado por una alimentación suficiente, completa, armónica y adecuada- favorece una función de barrera intestinal apropiada. La microbiota simbiótica participa en la producción y homeostasis de la capa de mucus y estimula la integridad epitelial a través de diversos productos bacterianos (butirato, sobrenadantes de colonias, componentes de membranas o vesículas extracelulares) mejorando las uniones estrechas intercelulares y su adecuada localización, activando AMPK (*adenin monophosphate activated protein kinase*) epitelial, inhibiendo receptores (cannabinoides tipo 1, CB1) o modulando transportadores de serotonina y vías PPAR γ ^{20,21}. Dietas patogénicas (pobres en fibras, abundantes en grasas saturadas, azúcares simples, aditivos o toxinas) determinan ventajas evolutivas para bacterias patógenas con pérdida de diversidad, degradación de la capa de mucus por uso de sus glucoproteínas como fuente nutritiva²², depleción de péptidos antimicrobianos e IgA²³, y deterioro en las uniones estrechas, facilitando la adhesión bacteriana. La mayor permeabilidad intestinal, que permite influjo de productos bacterianos con la consecuente endotoxemia metabólica, estimula respuestas asociadas a la inflamación, insulinoresistencia y DM2 en modelos animales y humanos^{24,25}; a su vez, la hiperglucemia aumenta la permeabilidad del epitelio intestinal por reprogramación celular dependiente de GLUT-2²⁶.

Estudios recientes evidencian translocación bacteriana directa mediante existencia de ARN bacteriano e incluso bacterias viables en diversos tejidos del huésped, con compartimentalizaciones tejido específicas y perfiles microbióticos signados por la presencia o no de DM^{27,28,29}. Productos microbianos con patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), como lipopolisacáridos y peptidoglucanos, aumentan su pasaje a través del "intestino agujereado" e interactúan con receptores de reconocimiento de patrones (TLRs, NODs citosólicos) y otras moléculas del huésped, activando

inflamomasas y complejas cascadas³⁰ que determinan un perfil de citoquinas y tipos celulares proinflamatorios (IL1 β , TNF α , IFN γ , IL6, macrófagos M1). En DM2 se observa aumento de TLR4 (receptor de lipopolisacáridos), NOD1 e inflamosoma NLRP3 monocitario³¹, a la vez que ciertos ligandos de TLRs presentan correlación positiva con HbA1c. La respuesta inflamatoria de bajo grado persistente beneficia tanto la insulinoresistencia por obstaculización de la señalización insulínica, como el deterioro en la secreción beta celular³². Por el contrario, los perfiles microbióticos comensales modulan negativamente el tono inflamatorio favoreciendo la tolerancia inmunológica y la insulinosensibilidad.

Además de las influencias pro o antiinflamatorias, diversas sustancias bacterianas tendrían implicancias neuroactivas en la homeostasis metabólica, el balance energético y la regulación del apetito sobre el sistema nervioso central (SNC) a través de aferencias vagales y de neuronas entéricas directamente o por vía indirecta/hormonal³³. El reciente desarrollo de la "metabolómica" posibilita estudiar productos del microbioma y su modulación directa sobre el metabolismo del huésped³⁴. Ya sea mediante acciones a nivel local (señalizaciones paracrinas) o a distancia (hormonas, alcanzando receptores blanco vía circulación), los cambios ante la presencia o ausencia de diversos metabolitos microbióticos incentivan a considerar el rol de la microbiota intestinal como órgano endocrino metaorganismo en la fisiopatología de la DM³⁵.

Dentro de los múltiples efectos microbióticos con influencia en la homeostasis energética, en modelos animales, se han descrito: inhibición de alfa glucosidasa intestinal, inducción de GLP-1 en células L, mejoría en la translocación y expresión de GLUT-4, disminución de la enzima degradadora de insulina en células intestinales y de proteínas de unión al factor de crecimiento insulino similar 3 (IGFBP-3) en el tejido adiposo blanco, aumento del ARNm de fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K), del sustrato del receptor de insulina (IRS2), de AMPK, Akt2, regulación positiva de genes vinculados con el control de la hiperglucemia (CIC1-7, GlyRa1, SLC26A3, SLC26A6, GABA a1, Bestrophin-3 y CFTR), aumento de la glucogenogénesis, disminución de la expresión de genes de gluconeogénesis hepática, aumento de los niveles de adiponectina en grasa, activación de diversos receptores y vías metabólicas (TGR5-PPAR α), e inducción de genes vinculados que devienen en diferenciación adipocitaria, aumento de la β -oxidación en el tejido adiposo,

hepático y muscular, disminución de síntesis de ácidos grasos y de marcadores de estrés oxidativo³⁶.

A continuación, se enuncian los metabolitos microbióticos vinculados con el metabolismo más estudiados al momento, mayoritariamente en modelos animales:

- Ácidos grasos de cadena corta (AGCC: butirato, propionato, acetato). Productos de la fermentación bacteriana de fibras dietarias. Son fuente de energía para colonocitos, estimulan la adecuada expresión y localización de proteínas de las uniones estrechas, mantienen la integridad intestinal, modulan la inmunidad y disminuyen la inflamación. A nivel de las neuronas entéricas, aumentan la motilidad, la secreción y el gasto energético. A través de receptores acoplados a proteínas G (GPR) 41 y 43 de las células L, estimulan la secreción de GLP-1 y péptido YY^{37,38}. Vía modulación de PPAR γ y proteínas desacoplantes, reducen la adiposidad visceral y hepática al estimular el *switch* hacia la betaoxidación³⁹; a nivel intestinal, este cambio propiciado por butirato, disminuye la disponibilidad de O₂ dando ventaja evolutiva a anaerobios estrictos de la microbiota intestinal benéfica frente a eventuales patógenos anaerobios facultativos.

- Ácidos biliares (AB) secundarios (litocólico y desoxicólico, entre otros). Derivados bacterianos de los AB primarios del huésped, su perfil cambia según la variabilidad microbiótica presente en el colon donde son absorbidos. Una pequeña proporción alcanza circulación general y presenta múltiples acciones mediante receptores nucleares de hormonas como farnesoide X (FXR) o receptor de vitamina D (VDR), o de membrana acoplados a proteína G como el de Takeda (TGR5)⁴⁰. A nivel hepático, vía FXR, generan *feedback* negativo sobre la producción de AB, disminuyen la gluconeogénesis, glucólisis y lipogénesis, y aumentan la glucógenogénesis, β -oxidación y la actividad de la lipoproteinlipasa hepática. A través de Takeda, estimulan el gasto en tejido adiposo y músculo (por aumento de proteínas desacoplantes), y secreción de GLP-1 y péptido YY intestinal. En páncreas, se describen incrementos en la secreción de insulina vía FxR-GLUT-2 y por aumento de calcio, despolarización de la membrana. En el intestino, los AB2 disminuyen la permeabilidad y modulan el sistema inmune al disminuir la activación macrofágica y modificar los perfiles de células Th17 y T reguladoras. La activación intestinal de FXR modula la microbiota y aumenta las bacterias productoras de litocólico, activando así TGR5, mejorando el metabolismo hepático de lípidos, la insulinosensibilidad

y la tolerancia a la glucosa⁴¹. La anulación de estos cambios mediante tratamiento antibiótico confirma la intervención de la microbiota en estos procesos y la importancia de los AB y la microbiota intestinal como parte del eje FXR- microbiota-TGR5- GLP-1 en la regulación del metabolismo⁴².

- Metabolitos aromáticos microbianos. Derivados de aminoácidos aromáticos y de polifenoles, activan receptores nucleares de hormonas como AHR (*aryl hydrocarbon*, es un factor de transcripción dependiente de ligandos) y PXR (receptor X de pregnano). El ácido indol 3 propiónico (IPA), metabolito microbiótico del triptófano cuyo nivel se correlaciona con la ingesta de fibras, se asoció en estudios humanos a menor riesgo de desarrollar DM^{43,44}, mejoría en la secreción insulínica y menores niveles de proteína C reactiva (PCR), con potencial preservación beta celular. IPA activa AHR y disminuye la inflamación, aumenta GLP-1 y mejora la glucemia. Mayores niveles séricos de IPA se correlacionaron con mayor ingesta de fibras y menores niveles de PCR. Cambios en el metabolismo metaorganismal del triptófano con menor producción de sus metabolitos podrían preceder a la DM2 y contribuir a su desarrollo. La fenilacetilglutamina (PAGIn)⁴⁵, un derivado de fenilalanina que se asocia a mortalidad cardiovascular, se observa en mayores niveles en pacientes con DM y enfermedad renal. El propionato de imidazol (ImP)⁴⁶, metabolito de histidina, aumentado en suero de pacientes con DM2, deteriora la señalización insulínica vía p38 γ /p62/mTORC1.

- Ácidos grasos de cadena ramificada (AGCR). Producidos a partir de aminoácidos ramificados, influyen sobre la producción de IgA, la resistencia y señalización de insulina⁴⁷.

- N acil amidas. Generados por N acetil sintasa bacterianas a partir de glicina, alanina, lisina, glutamina o serinol, mimetizan moléculas de señalización endógenas que se unen a GPRs, entre ellos, N-oleil serinol que vía GPR119 aumenta GLP-1 en modelos animales⁴⁸.

- Trimetilamina (TMA). Producto microbiótico de colina; es oxidada en el hígado a N-óxido de trimetilamina (TMAO), conocido biomarcador de enfermedad cardiovascular. Se ha evaluado que niveles intermedios de TMAO incrementan el riesgo de prediabetes, siendo descrito por otros grupos de estudio, incluso una relación dosis dependiente entre TMAO plasmático y riesgo de DM. Sus niveles más elevados se han asociado con mayor riesgo y severidad de retinopatía diabética y mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en DM⁴⁹.

Microbiota y diabetes mellitus tipo 1

La microbiota intestinal resulta de la interacción de múltiples factores como la vía de nacimiento, la localización geográfica, la lactancia materna, la exposición a la leche de vaca y la introducción de alimentos sólidos, entre otros, que actúan entre el nacimiento y los 3 primeros años luego de los cuales se alcanzarán las poblaciones bacterianas definitivas que se establecerán en la vida adulta. Según estudios en animales y en humanos, modificaciones en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal podrían asociarse con la patogénesis de la DM1.

El estudio TEDDY analizó muestras de materia fecal de niños de 3-46 meses con autoinmunidad para DM1 versus controles de Estados Unidos y Europa, y observó una composición y maduración de la microbiota similar entre casos y controles, pero una funcionalidad distinta: la microbiota de los controles tenía más capacidad para fermentar y sintetizar AGCC^{50,51}.

En el estudio DIABIMMUNE, que analizó muestras de materia fecal de niños entre 1 mes y 3 años con antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de alto riesgo de Finlandia, Estonia y Rusia, se encontró que aquellos con anticuerpos positivos tuvieron menor diversidad y poblaciones con mayor capacidad para transportar azúcares y menor síntesis de aminoácidos⁵². Sin embargo, en otro subanálisis de 222 niños no hubo correlación entre la autoinmunidad y la composición de la microbiota pero, encontraron que lipopolisacáridos de *Bacteroides* predominaban en niños seropositivos de Finlandia y Estonia, mientras que de *E. coli* en los rusos⁵³. Estos lipopolisacáridos son estructural y funcionalmente distintos: el primero con efecto inmunoinhibidor y el segundo, inductor, interfiriendo con la tolerancia inmunológica y, por tanto, con el desarrollo de enfermedades autoinmunes ante la exposición temprana a lipopolisacáridos de *Bacteroides*. En un subanálisis del estudio DIPP se observó un incremento en la abundancia de *Bacteroides dorei* que precede 7 a 8 meses la aparición de anticuerpos para DM1⁵⁴. Asimismo, en una cohorte sueca (estudio ABIS), aquellos con riesgo genético para DM1 tuvieron alteraciones en la composición y diversidad de la microbiota en comparación a controles⁵⁵.

Sin embargo, el estudio BABYDIET, que analizó el microbioma de 298 muestras de materia fecal de niños alemanes con alta predisposición genética para DM1, no halló diferencias en cuanto a la diversidad bacteriana, composición microbiana o abundancia

de un solo género, pero se observaron alteraciones en las redes de interacción microbiana a los 0,5 y 2 años en aquellos con autoanticuerpos, lo cual interferiría en la funcionalidad de la microbiota⁵⁶.

Al considerar factores dietarios como la lactancia materna, parecería que en bebés que amamantan habría más *Bifidobacterium* que tendría efectos protectores frente a la DM1, mientras que los alimentados con fórmula, más *Bacteroides*. Un estudio noruego investigó la asociación entre la duración de la lactancia materna, la edad de introducción de alimentos sólidos y el riesgo de autoinmunidad para DM1 en niños genéticamente susceptibles, y halló que cualquier frecuencia de lactancia materna durante 12 meses o más se correlacionó con una progresión más lenta y menor de incidencia de DM1. Sin embargo, otros estudios no demostraron efectos beneficiosos⁵⁷.

En cuanto a la leche de vaca, el estudio FINDIA -que estudió niños con riesgo genético alimentados los primeros 6 meses con fórmulas a base de leche de vaca- halló que aquellos que recibieron leche con remoción de la insulina bovina tuvieron un retraso en la aparición de anticuerpos a los 3 años⁵⁸. Sin embargo, el estudio TRIGR informó una asociación débil entre las modificaciones de leche de fórmula y el desarrollo de DM1⁵⁹.

Estudios en roedores diabéticos no obesos (NOD), modelo de estudio de DM1, demostraron que la dieta libre de gluten (DLG) reduce la incidencia de DM1 versus una dieta estándar, con menor respuesta inflamatoria, aumento de linfocitos T reguladores y modificaciones en la microbiota: disminución de *Bifidobacterium*, *Tannerella* y *Barnesiella*, y aumento de *Akkermansia muciphila*^{60,61}. Sin embargo, estudios en humanos mostraron resultados discordantes entre la exposición temprana o tardía al gluten, la alteración en la composición de la microbiota y el riesgo de autoinmunidad⁶².

Por otro lado, dietas ricas en gluten y grasas, y bajas en almidón resistente, aumentan la colonización intestinal por *Bacteroides*, los cuales fermentan glucosa y lactato a propionato, acetato y succinato, pero no pueden sintetizar mucina ni butirato, por lo que se reducirían las uniones estrechas del epitelio intestinal aumentando su permeabilidad mientras que, bacterias que convierten lactato en butirato aumentan la síntesis de mucina y la formación de uniones estrechas en la mucosa intestinal⁶³. El butirato mantiene la integridad de la barrera intestinal y reduce la inflamación inducida por lipopolisacáridos al modular sistemas

de defensa antioxidantes, la producción de óxido nítrico, la expresión de citoquinas inflamatorias y la respuesta inmune al inducir la diferenciación de linfocitos T reguladores (Tregs), particularmente Fox3p+. Dietas ricas en fibra promueven la presencia de bacterias productoras de butirato, además de aumentar la diversidad de la microbiota y mejorar la relación *Firmicutis/Bacteroidetes*⁶⁴.

De acuerdo a lo expuesto, en la etapa preclínica de la DM1 se describe un predominio de *Bacteroidetes*, disminución de la diversidad bacteriana y funcional, y la falta de bacterias productoras de butirato. Parecería que conforme avanza la reacción autoinmune y aumentan los anticuerpos, los niveles de *Firmicutis* disminuyen y los de *Bacteroidetes* se incrementan⁶⁵. La abundancia de bacterias productoras de lactato y butirato se relacionan inversamente con el número de autoanticuerpos contra células beta. *Bacteroides* y *Clostridium perfringens*, que se sabe que generan mayor permeabilidad e inflamación intestinal, se asociaron positivamente con la autoinmunidad contra células beta.

Por lo tanto, la microbiota de personas con DM1 tiene menor diversidad, menos estabilidad, una relación *Firmicutis/Bacteroides* disminuida, una reducción en la abundancia de *Bifidobacterium* y presenta alteraciones en la funcionalidad: menos especies productoras de butirato (*Eubacterium*, *Anaerostipes*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*), menos *Prevotella* y *Akkermansia* (productoras de mucina), menos *Actinobacteria*, *Firmicutis* y *Bifidobacterium*, y más especies productoras de lactato (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*). Como se observó en estudios TRIGR y FINDIA, las especies productoras de AGCC se correlacionaron negativamente con el número de autoanticuerpos detectados^{50,54,57}.

El modo en que la microbiota interactúa y modula la respuesta inmune innata y adaptativa del huésped en la génesis de la autoinmunidad no está claro. La disbiosis microbiana descrita comprometería la integridad de la barrera intestinal aumentando la permeabilidad intestinal y el pasaje no regulado de antígenos patógenos o de la dieta a la circulación, desencadenando una inflamación sistémica. Posiblemente estos antígenos circulantes sean procesados por células presentadoras de antígeno (APC) que los presentan a linfocitos T autorreactivos que mediarían la destrucción inmunomediada de las células beta en individuos predispuestos. Según estudios en ratones NOD, la microbiota interferiría con la tolerancia inmunológica interaccionando con re-

ceptores TLR, MyD88 y a través de moléculas como lipopolisacáridos. Los receptores TLR reconocen PAMPs derivados de la microbiota y pueden inducir la maduración de las células dendríticas. My88 es un factor de transducción de señal de múltiples TLR que reconoce estímulos microbianos. Ratones *knock out* MyD88 no desarrollan DM1, tienen menor expresión de TNF- α y aumento de *Lactobacillus*, *Rikenellaceae* y *Porphyromonas*. Por otro lado, la exposición a lipopolisacáridos de bacterias Gram negativas participa en la regulación de la autoinmunidad como un vínculo molecular entre la microbiota, la inflamación y la DM1. La alteración microbiana intestinal puede inducir la fuga de lipopolisacáridos a la circulación ante la destrucción de la barrera intestinal, lo que activa aún más el TLR4 con la consiguiente inflamación⁶⁶.

En cuanto a las alteraciones en el sistema inmunitario adaptativo, se sabe que el daño de células beta está mediado por una respuesta Th1/Th2 desequilibrada. A su vez, la maduración de Tregs que expresan el factor de transcripción Foxp3 es crucial para inducir tolerancia, por lo que una frecuencia o función reducida de Foxp3 en ratones NOD sería un factor de susceptibilidad para DM1⁶². Por otro lado, bacterias segmentadas filamentosas (SFB) interferirían con la diferenciación de células Th17, las cuales producen IL-17. Este proceso está mediado por linfocitos T CD4 en el intestino, que pueden diferenciarse en Th1 o Th17, según el antígeno liberado por las bacterias intestinales. Mientras que *Bacteroides fragilis* regula el sistema inmunológico al reducir la inflamación intestinal, las SFB activan LTh17 que estimulan respuestas autoinmunes y la producción de citoquinas inflamatorias. Pero, otros estudios describieron un papel protector de Th17 para DM1 por lo que su acción no está aclarada⁶⁷.

En conclusión, las alteraciones en la composición, diversidad y función de la microbiota juegan un rol en el desarrollo de autoinmunidad en la DM1. El mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y una adecuada maduración del sistema inmune parecerían ser esenciales para reducir la incidencia o retrasar la progresión de la DM1. Se requieren más estudios en seres humanos para verificar lo encontrado en animales a fin de establecer estrategias preventivas o terapéuticas en DM1.

Microbiota y diabetes mellitus gestacional

Cambios en la microbiota intestinal durante el embarazo

El embarazo resulta un momento de la vida en el cual los cambios en general se hacen francamen-

te manifiestos y la microflora intestinal no escapa a esta situación. En el primer trimestre, la microbiota intestinal es similar en hombres y mujeres sanos, pero en el tercer trimestre la estructura y composición de la comunidad se asemeja a una disbiosis asociada a otras enfermedades. Queda por aclarar los mecanismos subyacentes que dan lugar a la alteración, pero podría relacionarse con los cambios del sistema inmune y hormonal. Esta disbiosis, la inflamación y los cambios hormonales en pacientes sin embarazo llevan al síndrome metabólico y a la DM, pero en el embarazo normal son fundamentales para promover el almacenamiento de energía en el tejido graso necesario para la lactancia y el crecimiento fetal. Según algunos estudios, aumenta la diversidad interindividual (diversidad β) y una disminución de la riqueza (intraindividual o α -diversidad). Se caracterizaron las bacterias fecales de 91 mujeres embarazadas con diferentes índices de masa corporal (IMC) preembarazo y con diagnóstico de DM gestacional (DMG) y también lo hicieron con sus infantes. El cambio más notorio se observó al llegar al tercer trimestre de embarazo, donde hubo un aumento general de proteobacterias y actinobacterias, con signos claros de inflamación. Este tipo de microbiota transferida a ratones libres de gérmenes demostró un aumento de la adiposidad corporal e insensibilidad a la insulina comparada con la microbiota del primer trimestre⁶⁸.

En el comienzo del embarazo hay un estado de anabolismo materno, en el cual las hormonas del embarazo facilitan la lipogénesis, la glucogénesis y la hipertrofia de los adipocitos. Al final del embarazo la madre es catabólica, aumenta la producción de progesterona, el estradiol y el lactógeno placentario participando en la resistencia a la insulina, lo que garantiza altos niveles de transferencia de glucosa al feto para asegurar su crecimiento y desarrollo. La microbiota puede afectar el metabolismo de la embarazada modulando la captación de energía, la inmunidad y el metabolismo lipídico. Aún se desconoce si los cambios endocrinos del embarazo son mediados por la microbiota.

Otro estudio investigó si la dieta previa al embarazo afecta el tipo de características de la microbiota durante este período, para lo cual realizaron una investigación en ratones. Se observó que aquellas ratas alimentadas con una dieta con un porcentaje alto en lípidos tenían una microbiota significativamente enriquecida en gérmenes involucrados en vías metabólicas que favorecen la síntesis de ácidos grasos, glucolisis y gluconeogénesis⁶⁹.

Microbiota intestinal en embarazos complicados por diabetes mellitus gestacional

En general, se ha encontrado que la resistencia a la insulina se asocia con una mayor cantidad de *Firmicutes/Bacteroidetes* y una reducción de bacterias productoras de butirato como *Roseburia* y *Faecalibacterium prausnitzii*⁷⁰.

Algunos de los cambios en las especies bacterianas relacionadas con la DMG también se han informado en pacientes con DM2, como la reducción de *Roseburia* y *Akkermansia muciniphila*, y el aumento de proteobacterias⁷¹.

Si los cambios en la microbiota intestinal contribuyen o son una consecuencia del desarrollo de la DMG, es una cuestión debatida. Se encontró que una composición de microbiota diferente procedería a la aparición de la DMG al comienzo del embarazo, ya que tanto la reducción de la riqueza microbiana como el aumento de la abundancia de familia de las *Ruminococcaceae* con una supuesta cosecha de energía aumentada posterior, estado proinflamatorio y alteración de la señalización de la insulina. Finalmente, la microbiota de las pacientes con DMG se puede transmitir a la descendencia y la colonización antes del nacimiento por taxones específicos asociados. El hallazgo de la herencia microbiana durante el embarazo subraya la importancia de su modulación temprana⁷².

El conocimiento actual sobre la microbiota intestinal y la respuesta de la dieta en la DMG es limitado. Además, la microbiota intestinal es solo uno de los componentes que puede determinar respuestas personalizadas a la terapia dietética. Estudios futuros sobre nutrición personalizada deberán tener en cuenta e integrar todas las variables posibles, incluidas la genética y los parámetros clínicos. Por último, recientemente se han planteado dudas sobre el beneficio de los probióticos para prevenir la DMG, cuestionando así el papel de la microbiota en la hiperglucemia del embarazo⁷³.

No obstante, además de las sugerencias tradicionales de consumir una cantidad adecuada de calorías en la ingesta, reducción de azúcares simples y ácidos grasos saturados, la recomendación de aumentar la cantidad y el tipo de fibras podría ser una razonable indicación. En particular, si no hay mejoras en el peso y en los objetivos metabólicos, podría ser beneficioso variar el tipo de carbohidratos accesibles a la microbiota (CAM), aumentando los arabinosanos y β -glucanos en lugar de los fructo-oligosacáridos (FOS) y los galacto-oligosacáridos (GOS). La búsqueda de la estrategia nutricio-

nal óptima en pacientes con DMG aún es un tema sin resolver. En el estudio del esquema nutricional óptimo para las mujeres con DMG es importante evaluar los potenciales beneficios de la dieta para la madre, el feto y la microbiota materna, que a su vez impactarán en la microbiota del recién nacido⁷⁴.

Terapias farmacológicas y no farmacológicas de la microbiota en diabetes mellitus

La microbiota intestinal es un complejo de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal y crean un ecosistema con características propias. La flora intestinal de las personas con DM está gravemente desequilibrada y predominan las bacterias que degradan el moco y las bacterias patógenas que producen lipopolisacáridos. Estos se transfieren a través de las células epiteliales intestinales, se transpasan a la submucosa a través del intestino permeable a la submucosa, luego al tejido adiposo mesentérico y finalmente a la sangre y los tejidos periféricos. El aumento de bacterias degradantes de fibra se acompaña de aumento de los AGCC que fortalecen la función de la barrera intestinal, reducen el grado de endotoxemia metabólica y mejoran la función de las células beta de los islotes.

Numerosos estudios reportaron la presencia de disbiosis del microbioma intestinal como un factor importante en la progresión del estado de insulinoresistencia a la DM2⁷⁵.

Se han propuesto varias estrategias para restaurar la microbiota intestinal en las personas con DM, como los ajustes en la fibra dietaria, los prebióticos y probióticos, y el trasplante de microbiota fecal (TMF).

Trasplante de microbiota fecal

Es el proceso de transmisión de bacterias de origen fecal de un donante sano al tracto gastrointestinal de un receptor (TMF). Se ha utilizado en enfermedades gastrointestinales, altamente eficiente en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium Difficile*⁷⁶. En aquellos con síndrome metabólico se ha demostrado la mejora en la insulinosensibilidad y el incremento de las bacterias productoras de butirato en el intestino⁷⁷. Un factor importante a resaltar es que las respuestas al TMF son variables, dependiendo de la microbiota del receptor y los efectos positivos son transitorios⁷⁸. No está clara la duración del efecto, si solo una transfusión es suficiente o si debe realizarse regularmente, así como si debe combinarse con otros tratamientos como los probióticos^{79,80}.

Fibras dietarias

Una de las características de la microbiota que se asociaría a un mejor estado de salud es la diversidad bacteriana. Esta diversidad se relaciona con la cantidad de fibra en la dieta, entre otros aspectos. La clase de fibra también importa, porque no todas las bacterias generan las enzimas para su degradación. La utilización de la misma depende también de características de la propia fibra, como la fermentabilidad, solubilidad y viscosidad.

El consumo de dietas bajas en fibra se asocia a una producción baja de AGCC. Estos tienen diferentes funciones: regulan tanto la expresión de genes, al actuar como inhibidores de desacetilasas de histonas, como el metabolismo energético. Además, actúan como moléculas de señalización que reconocen receptores específicos y así promueven la regulación del sistema inmune, la inflamación y el metabolismo de lípidos y glucosa⁸¹.

En contraste, el consumo de fibra dietaria, y su efecto en la síntesis de los AGCC, puede estimular la producción y secreción de moco intestinal. Esta sustancia que protege la mucosa intestinal puede darse por el incremento en bacterias que promueven la expresión de genes en las células calciformes o por el estímulo mecánico de la propia fibra dietaria⁸².

El consumo de fibra ≥ 20 g/día disminuye el riesgo de padecer DM probablemente por su efecto en el estado proinflamatorio. Se postulan otros mecanismos para la disminución del riesgo de DM, como la adsorción de glucosa por la fibra en el tracto gastrointestinal, disminución del vaciamiento gástrico y mejoría en la insulinemia posprandial. Los resultados de las revisiones sistemáticas y metaanálisis demostraron que las fibras dietarias fueron efectivas en incrementar significativamente la carga de *bifidobacterium*, disminuyendo los lipopolisacáridos, el colesterol total y el IMC comparado con los controles. También se acompañó de incremento de la PCR, pero sin diferencias con respecto al perfil lipídico, IL-6, TNF α , adiponectina y leptina⁸³.

Prebióticos y probióticos

- Probióticos: microorganismos vivos que, al administrarlos en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud en el huésped.
- Prebióticos: un ingrediente fermentado selectivamente que da lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped.

- Simbióticos: los productos que contienen tanto probióticos como prebióticos, que confieren beneficios a la salud.

La administración de probióticos que contienen bacterias especiales (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*) impactaría de forma positiva en el metabolismo glucídico, con disminución de la HbA1c, insulinemia y HOMA (*homeostasis model assessment*)^{84,85,86}.

Los prebióticos reducen la inflamación intestinal y mejoran la integridad de la barrera intestinal para reducir la glucosa plasmática y los niveles lipídicos, conducen a la pérdida de peso y disminuyen la insulinorresistencia^{87,88}.

Agentes orales

La microbiota intestinal es considerada un blanco potencial para los agentes orales para la DM. La metformina y el acarbose, en revisiones sistemáticas, demostraron que disminuyen los niveles de glucosa, en parte estimulando las bacterias intestinales beneficiosas que producen metabolitos para promover la homeostasis intestinal, a través de incrementar la producción de los AGCC y estimulación para la secreción de GLP-1^{89,90}. La metformina restaura la permeabilidad normal del epitelio intestinal, protege la estructura de la barrera intestinal y mejora de la función de las células beta^{91,92}.

La acarbose aumenta las concentraciones fecales de almidón y butirato, y reduce la cantidad de propionato. En relación a las incretinas, los niveles de GLP-1 podrían modificar el ambiente intestinal (PH y composición nutricional) y así tener efecto sobre la composición de la microbiota. La sitagliptina dentro de los DPP-4 ha demostrado experimentalmente restaurar la estructura de la microbiota intestinal sin modificaciones sobre el peso corporal. No se han reportado estudios en humanos con glitazonas o iSGLT-2 (inhibidores de transportador sodio-glucosa)⁹³.

Neuropatías gastrointestinales

Las neuropatías gastrointestinales se encuentran entre las complicaciones menos conocidas y comprendidas de la DM, a pesar de su importante impacto negativo en la supervivencia y la calidad de la vida en personas con DM. Más del 75% de los pacientes manifiesta síntomas gastrointestinales significativos que afectan desde el esófago hasta la región anorrectal. Las manifestaciones gastrointestinales son diversas. Los síntomas y la fisiopatología se categorizan de acuerdo a la sección del tracto gastrointestinal comprometido^{94,95,96,97}.

La alteración del tránsito esofágico, que se reporta en pacientes tratados con o sin insulina, está retrasado en el 50% de los pacientes con DM de larga duración. Las anomalías manométricas esofágicas se presentan en más del 50% de los pacientes con DM⁹⁸.

Los síntomas son infrecuentes, aproximadamente un 30% lo experimenta, y están representados por disfagia, acidez gástrica, pirosis y odinofagia. La disfagia y el reflujo gastroesofágico se deben al trastorno funcional del movimiento peristáltico o del tono del esfínter esofágico inferior; la prevalencia de dismotilidad esofágica es del 63% y de enfermedad de reflujo gastroesofágico del 41%^{99,100,101}.

La neuropatía gastrointestinal afecta la secreción ácida del estómago y la motilidad gastrointestinal, que conduciría a la gastroparesia, la cual se detecta en el 25% de los pacientes con DM. El vaciado gástrico está retrasado en el 30-50% de los pacientes con DM1 y DM2 de larga duración^{102,103}. Los síntomas son: saciedad temprana, náuseas, vómitos, plenitud posprandial, distensión abdominal, dolor epigástrico y anorexia. Un metanálisis de 92 estudios demostró que el vaciamiento gástrico retrasado se asocia con síntomas gastrointestinales como náuseas (*odds ratio* [OR]=1,6, IC 95%: 1,4-1,8), vómitos (OR=2,0, IC 95%: 1,6-2,7), saciedad temprana (OR=1,8, IC 95%: 1,2-2,6) y fue no significativo para dolor abdominal (OR=1,5, IC 95%: 1,0-2,2). En DM1 las mujeres tienen más riesgo de gastroparesia que los varones (5,8% versus 3,5% p<0,001), por lo general son mayores, con una duración prolongada de la DM, niveles altos de HbA1c y episodios frecuentes de hipoglucemia; la influencia del género también se observa en pacientes con DM2^{104,105,106,107,108}.

En la neuropatía gastrointestinal, el compromiso intestinal se puede presentar como diarrea crónica, constipación e incontinencia fecal. La prevalencia de diarrea crónica es del 3,7 y 22%. El estudio *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) encontró que el 25% de las personas con DM tenía síntomas gastrointestinales; a diferencia de estudios anteriores, informó que solo la diarrea crónica fue más prevalente en personas con DM versus sin DM (11,2% versus 6,0%, p<0,0001).

Existe poca información sobre la función colónica en la DM. La constipación se presenta hasta un 60% de los pacientes con DM de larga duración^{109,110}. La incontinencia fecal ocurre con mayor frecuencia en aquellos con DM, y se relaciona con la duración de la DM y la presencia de complicaciones microvasculares. Su prevalencia varía en un

rango del 7 al 15%; sin embargo, a menudo no se manifiesta voluntariamente por los pacientes¹¹¹.

Fisiopatología de la neuropatía autonómica gastrointestinal en diabetes mellitus

La neuropatía autonómica gastrointestinal en DM es el resultado de procesos fisiopatológicos complejos, siendo los síntomas gastrointestinales consecuentes de la alteración del eje intestino-cerebro¹¹². La patogénesis es multifactorial, incluye al sistema nervioso autonómico (vagal y mientérico), periférico y central (encefalopatía diabética), disglucemia aguda y crónica, y farmacoterapia (agonistas de GLP-1, análogos de amilina).

En la DM, el sistema nervioso entérico (SNE) está alterado por el efecto de la hiperglucemia a largo plazo, estrés oxidativo, inflamación, niveles reducidos de neurotransmisores, hormonas locales y factores de crecimiento nervioso, aumento de los niveles de ácidos grasos y la alteración de la microbiota intestinal¹¹³. Las neuronas entéricas y las células intersticiales de Cajal (CIC) son particularmente vulnerables a la glucotoxicidad.

Dismotilidad esofágica

Los trastornos de la motilidad esofágica se pueden presentar con síntomas de acidez, disfagia y dolor torácico. En pacientes con DM y disfunción autonómica, se asocia motilidad esofágica inefectiva y reflujo gastroesofágico ya que la hipomotilidad disminuye el aclaramiento esofágico¹¹⁴. El tránsito esofágico se encuentra enlentecido en el 50% de los pacientes con DM de larga duración y es frecuentemente asintomático. El tránsito retrasado refleja falla peristáltica u ondas de presión focales de baja amplitud. Además, hay mayor riesgo de presentar candidiasis esofágica.

Gastroparesia

La gastroparesia es un trastorno crónico que se caracteriza por un retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de una obstrucción mecánica¹¹⁵. Los síntomas incluyen: saciedad precoz, plenitud posprandial, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hinchazón, distensión abdominal y pérdida de peso¹¹⁶.

La actividad motora gástrica normal es controlada por estímulos extrínsecos (inervación vagal) e intrínsecos (sistema nervioso entérico). Las neuronas mientéricas se comunican con las CIC (marcapasos gástrico), y a través de ellas transmiten los efectos neurales inhibitorios (neuronas nitrérgicas) y excitatorios al músculo liso.

Las tres principales funciones del estómago en la digestión son: actuar como reservorio de los alimentos ingeridos, mezclarlos con secreciones gástricas y vaciar el contenido gástrico en el duodeno¹¹⁷. La motilidad gastrointestinal también está modulada por péptidos intestinales, como la colecistoquinina, GLP-1, gastrina, polipéptido inhibidor gástrico, motilina y grelina¹¹⁸.

Durante el vaciamiento gástrico normal, se coordinan las contracciones tónicas del fondo, contracciones fásicas del antro y fuerzas inhibitorias de las contracciones pilóricas y duodenales. Las anomalías motoras asociadas con gastroparesia diabética incluyen: alteraciones en la acomodación posprandial, reducción del tono gástrico, hipomotilidad antral, alteración de la coordinación antroduodenal y piloroespasmo^{119,120,121}.

Las alteraciones histológicas implican reducción o pérdida de las CIC, infiltrados inmunitarios con macrófagos M2¹²², disminución de las fibras nerviosas intrínsecas, pérdida de óxido nítrico sintasa neuronal, y aumento en la cantidad de tejido conectivo alrededor de los nervios y músculo liso¹²³.

El compromiso de las vías excitatorias afecta la contracción gástrica y genera retraso del vaciado gástrico con posterior aparición de vómitos de la ingesta retenida. Por otro lado, la alteración de las vías neurales inhibitorias produce disminución de la relajación de la pared gástrica en respuesta a una comida; esto aumenta la tensión de la pared y puede generar saciedad precoz, sensación de plenitud posprandial, distensión abdominal y náuseas^{124,125}. Esta situación es problemática en pacientes con DM, ya que interfiere en la absorción de los hidratos de carbono y la medicación, contribuyendo a un mal control glucémico y una mala calidad de vida.

Fisiopatología. Alteraciones funcionales/estructurales

El SNE participa en la regulación de prácticamente todas las funciones intestinales. Las condiciones denominadas neuropatías entéricas son el resultado de varios mecanismos que incluyen el desarrollo anormal, la degeneración o la pérdida de neuronas entéricas que afectan la estructura y la integridad funcional del SNE^{126,127}.

El SNE está compuesto por una gran cantidad de células neuronales y gliales. Se organizan en dos plexos principales: el mientérico (plexo de Auerbach), que se extiende a lo largo de toda la longitud del tracto gastrointestinal, y la submucosa (plexo de Meissner), que está presente desde el

estómago hasta el recto. Las neuronas entéricas se pueden clasificar en subpoblaciones funcionalmente distintas: neuronas aferentes primarias intrínsecas, neuronas motoras e interneuronas vinculados sinápticamente en circuitos reflejos. El SNC puede modular algunos reflejos intrínsecos, en particular en el esófago, el estómago y el recto, a través de vías simpáticas y parasimpáticas. Sin embargo, el SNE tiene la capacidad de controlar la mayoría de las funciones intestinales independientemente de la entrada del SNC, incluida la secreción, la absorción, el tono vascular y la motilidad^{128,96}.

Cambios bioquímicos intracelulares

La hiperglucemia conduce a un daño neuronal que se conoce como neurotoxicidad. Existen diversos mecanismos: la vía glucolítica generando anión superóxido, que conduce a estrés oxidativo y provoca el daño tisular, y la glicación de proteínas y lípidos intra y extracelulares que da como resultado la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE). Los AGE activan el receptor y a las células mieloides, lo que inicia la señalización inflamatoria y, por lo tanto, neurodegenerativa^{96,129}.

Cambios estructurales

Reducción en la cantidad de células del SNE colónico como consecuencia de una disminución de las neuronas inhibitoras de la pared intestinal y pérdida de CIC en todo el tracto gastrointestinal, lo cual provoca la disminución de las contracciones musculares espontáneas¹³⁰.

Manifestaciones clínicas

Los trastornos en la enteropatía diabética no siguen una secuencia. Si bien los datos iniciales sugirieron que el tiempo de tránsito intestinal se ralentiza en modelos animales de DM, lo que lleva a un crecimiento excesivo de bacterias y posteriormente a diarrea, estudios posteriores demostraron la presencia de un tránsito intestinal acelerado en algunos modelos. Este tránsito intestinal acelerado se atribuyó a la neuropatía autonómica y la denervación de las terminales nerviosas simpáticas inducida por la DM. El tiempo de tránsito colónico suele estar aumentado y el estreñimiento es una queja común en pacientes con DM.

La disminución de la contracción muscular y la descoordinación antroduodenal se consideran manifestaciones autónomas.

En la incontinencia fecal se cree que la debilidad del esfínter anal externo y la descoordinación

anorrectal son consecuencias de la disfunción parasimpática autónoma o del SNC¹³¹.

Un mayor conocimiento de la enteropatía diabética permitirá un diagnóstico y una intervención más tempranos para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Métodos diagnósticos

Técnicas para evaluar el vaciado gástrico

- Evaluación inicial: historia clínica, test de embarazo, perfil tiroideo, evaluación de complicaciones micro y macroangiopáticas, síndrome de rumiación, examen clínico, veda, eco abdominal, resonancia nuclear magnética de intestino delgado, seriada gastrointestinal. Descartar otras causas¹³².

- Centellografía del vaciamiento gástrico: *gold standard* para el diagnóstico de gastroparesia. Cuantifica el vaciamiento de una comida: pan con 2 huevos marcado con coloide de sulfuro 99mTc como comida de prueba. Se evalúa cada 1, 2 y 4 horas posprandiales (otra opción es cada 15 minutos por 4 horas) y se informa el porcentaje de retención por tiempo. Se realiza diagnóstico de gastroparesia si: >90% retención a 1 hora, >60% a 2 horas y >10% a 4 horas. Valorar medicamentos e hiperglucemia (>270 mg/dL)¹³³.

- Seriada gastrointestinal alta con bario: la falta de vaciamiento de bario, o la permanencia a los 30 minutos y a las 6 horas. Excluye lesiones obstructivas.

- Cápsula inalámbrica gástrica: sensa pH intraluminal, temperaturas y presiones mientras atraviesa el tracto gastrointestinal y transmite la información hasta que es excretada; un vaciamiento gástrico mayor de 5 horas estaría retrasado y se correlacione con la centellografía¹³⁴.

- Test de aliento marcados con ¹³C no radioactivo (octanoato, el más común) unido a una sustancia digerible, este marcador se absorbe y se detecta en el aire espirado como ¹³CO₂¹³⁵.

- Manometría antroduodenal: muestra patrones motores gastrointestinales precisos en los períodos interdigestivo (ayuno) y digestivo (alimenticio). En la gastroparesia, disminución de la frecuencia/fuerza de las contracciones antrales y el surgimiento de la mayor parte de los complejos fase III en el duodeno¹³⁶.

- Electrogastrografía: registra la actividad mioeléctrica gástrica, que se conoce como onda lenta, utilizando electrodos cutáneos fijados a la superficie anterior del abdomen sobre el estómago. Se define que una electrogastrografía es anormal cuando el porcentaje del tiempo de disritmias excede el 30% del tiempo de registro,

el consumo de una comida no despierta un incremento en la amplitud de la señal o los dos¹³⁷.

- Ecografía: cambios seriados en el área antral transversal pueden proporcionar un índice del vaciamiento gástrico.

- Resonancia magnética nuclear: mide el vaciamiento y la acomodación del estómago utilizando estudios abdominales transaxiales cada 15 minutos.

- Tomografía por computadora con emisión de fotón único: logra imágenes de la pared del estómago observando la adaptación gástrica después de la inyección intravenosa de pertecnetato 99mTc¹³⁸.

Técnicas para evaluar la función intestinal

Se deberán realizar endoscopias, ecografías o tomografía axial computada para excluir otros diagnósticos. La aspiración y los cultivos yeyunales son para algunos el *gold standard* para SIBO (sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado)¹³⁹. La excreción de hidrógeno exhalado generado por las bacterias tiene para SIBO una especificidad del 80% y sensibilidad del 40%. El colon por enema podría excluir causas de constipación. La ecografía rectal y los test fecales (manometría, expulsión de globo), así como manometrías, pueden utilizarse para evaluar la incontinencia fecal¹⁴⁰. Otras técnicas para evaluar el esófago son el monitoreo del pH esofágico, la manometría, la cápsula de pH sin cable (sistema Bravo), la manometría de alta resolución que detecta presiones en diferentes áreas del esófago y genera un mapeo de las mismas, y la impedancia manometría esofágica que mide las resistencias al bolo alimenticio en el esófago¹⁴¹.

Estrategias de tratamiento y prevención

A fines eminentemente prácticos, las estrategias terapéuticas pueden dividirse según las manifestaciones clínicas predominantes.

La hiperglucemia es el factor que lleva a la aparición y progresión de la neuropatía. La glucemia ≥ 200 mg/dl conduce a la progresión de la disautonomía¹⁴², tanto la frecuencia como la severidad de los síntomas son mayores en personas de mal control metabólico.

Gastroparesia

Dentro de los objetivos del tratamiento de la gastroparesia generada por la DM, debe mejorarse la nutrición y además corregir el equilibrio de líquidos y electrolitos. Se debe recomendar la realización de múltiples comidas pequeñas, aproximadamente 4 a 6 por día, que deben ser bajas en

grasas y fibras para que no retrasen el vaciado gástrico. Fumar y consumir alcohol también pueden retrasar el vaciado, por lo que es preferible evitarlos. Las bebidas líquidas altas en calorías pueden ser un complemento útil para el manejo de la gastroparesia. Ciertas comidas como pizza, jugo de naranja, café, brócoli, salsa o carne asada, entran en el grupo de comidas altas en picantes, ácidos grasos y fibras; pueden retrasar el vaciamiento gástrico, y deben limitarse o excluirse. Cuando la nutrición oral no es posible o es inadecuada, se debe considerar la nutrición asistida. La vía enteral es preferible a la nutrición parenteral cuando sea posible debido al menor riesgo de complicaciones, como infección de línea y trombosis. Inicialmente se puede utilizar una sonda nasoyeyunal, seguida de una sonda de yeyunostomía, si es necesario¹⁴³.

Entre las estrategias farmacológicas, se prefiere el uso de bloqueantes dopaminérgicos como metoclopramida o domperidona. Otra alternativa es cisapride (agonista 5HT4), con efecto proquinético. En caso de falla, utilizar macrólidos como la eritromicina (agonistas de motilina). El uso de fenotiazinas como la clorpromazina puede ser de utilidad ante náuseas y/o vómitos refractarios. El ondansetrón (antagonista 5HT3) queda reservado para la intensificación del tratamiento de náuseas y vómitos, además es útil en casos de diarrea crónica. Los antidepresivos tricíclicos, pese a tener efectos colinérgicos (impiden la motilidad intestinal), demostraron mejoría de los síntomas¹⁴⁴. La toxina botulínica A (100-200U), aplicada en el píloro, tiene efectos beneficios, con una duración de aproximadamente 4 semanas. Para casos refractarios se puede plantear la yeyunostomía para alimentación o estimulación eléctrica gástrica mediante electrodos ubicados en el esófago inferior que estimulan el nervio vago lo que favorece el vaciado gástrico.

Otras de las recomendaciones es evitar medicamentos que enlentecen el vaciado gástrico (antagonistas H2, IBP, antihistamínicos, opioides, benzodiazepinas y bloqueantes de canales de calcio).

Diarrea

Siempre descartar efectos adversos de medicamentos (por ejemplo, metformina). El uso de loperamida es segura y efectiva. Se ha descrito la utilidad de la clonidina, así como también los secuestradores de ácidos biliares (colestiramina). Ante la evidencia de sobrecrecimiento bacteriano, el tratamiento consiste en un período de 10-14 días de antibióticos orales que cubran bacterias

entéricas aerobias y anaerobias. El octeotride disminuye la motilidad intestinal, aunque puede elevar los niveles de glucemia.

Constipación

La terapéutica se inicia con la suplementación de fibra y una adecuada hidratación. La primera línea de laxantes son los osmóticos (lactulosa, polietilenglicol), cuando fallan pueden utilizarse por períodos breves laxantes estimulantes de la motilidad intestinal (cáscara sagrada, sen, bisacodilo, picosulfato de sodio). El prucalopride (agonista 5HT4), además de mejorar la constipación, reduce los síntomas asociados como disconfort, meteorismo y tenesmo. Linaclotide (agonista del receptor guanilato ciclasa-C) es de utilidad para el síndrome del intestino irritable con constipación, mejora la consistencia de la materia fecal y la motilidad intestinal, con reducción del disconfort intestinal¹⁴⁵.

Dolor abdominal

El uso de antidepresivos demostró ser beneficioso (tríciclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina)¹⁴⁶. Como se mencionó, el uso de linaclotide o prucalopride son de utilidad cuando hay constipación.

Enfermedad celíaca y diabetes mellitus

La enfermedad celíaca (EC) forma parte de una serie de enfermedades denominadas trastornos relacionados con el gluten. Es un trastorno sistémico crónico, de causa inmunológica, mediado por células T desencadenado por una intolerancia permanente a la ingesta de gluten y otras proteínas afines que afecta a individuos genéticamente susceptibles. Las prolaminas -gliadinas y gluteninas (trigo), aveninas (avena), hordeinas (cebada), secalinas (centeno)- son las proteínas del término TACC (trigo, avena, cebada, centeno). En estos individuos la ingesta de gluten genera fragmentos proteicos denominados prolaminas que activan el sistema inmunológico al detectarse como tóxicos desencadenando una reacción inmunológica. Los grupos de alto riesgo son las personas con DM1, síndrome de Down, enfermedades autoinmunes y familiares de primer grado de pacientes con EC.

Se han descrito diferentes tipos de EC: la clásica (sintomática clásica), la sintomática no clásica (con síntomas digestivos inespecíficos/con síntomas extradigestivos), la asintomática, la potencial y la refractaria. Desde la perspectiva endocrinoló-

gica puede formar parte de alguno de los síndromes poliglandulares autoinmunes.

Enfermedad celíaca y diabetes mellitus tipo 1

Epidemiología

La prevalencia de EC confirmada histológicamente es de 0,6% en la población general y de 1% a través de cribado serológico. En personas con DM1 es de aproximadamente un 6%¹⁴⁷. Es más frecuente en mujeres (2:1) y aunque la incidencia es mayor en las personas con DM1 de inicio, en la niñez puede presentarse a cualquier edad¹⁴⁸. En ciertas regiones la prevalencia e incidencia son superiores a las medias reportadas, posiblemente debido a la susceptibilidad genética y una mayor frecuencia de rastreo¹⁴⁹.

En cuanto a la mayor frecuencia de complicaciones macro y microvasculares en presencia de ambas patologías, la evidencia es contradictoria^{150,151}. Algunos autores plantean la teoría de que la DLG podría tener un papel protector en la aparición de complicaciones e incluso podría ser protectora sobre la aparición de DM autoinmune o modular la enfermedad¹⁵².

Fisiopatología

La DM1 y la EC son enfermedades poligénicas de base autoinmune, marcadas por la destrucción selectiva de células beta de islotes y enterocitos, respectivamente. El factor desencadenante es el gluten y las proteínas afines en la EC, pero no se conoce en la DM1. Ambas comparten genes HLA y no HLA, y esta susceptibilidad genética compartida podría ser el factor principal que conduce a la aparición concomitante de ambas entidades. Ambos trastornos están asociados con el antígeno DQ de clase 2 del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), específicamente en la EC los alelos relacionados son DQ2.5 y DQ8. Entre los no HLA, los loci CTLA-4 e IL2RA están más fuertemente asociados con la doble autoinmunidad que con la probabilidad aislada de tener EC o DM1 por separado¹⁵³. De los pacientes con DM1 homocigotos DR3/DQ2, el 33% tiene Ac antitransglutaminasa positivos.

Numerosos factores se han asociado a la presencia de DM1 y EC, entre ellos, la exposición temprana al gluten, el mimetismo molecular que asocia las enfermedades autoinmunes con ciertos virus (enterovirus, rotavirus, herpes virus), la alteración de la permeabilidad intestinal, la lactancia materna, el tipo de parto (vaginal o cesárea) y la exposición a antibióticos a edad temprana, entre otros.

Existe asociación entre la presencia de disbiosis

intestinal (predominio de proteobacterias y *Bacteroidetes* con disminución de *Firmicutes*) y la fase aguda de la EC. En DM1 se observó correlación entre el debut y alteración de la relación entre estas especies. En ambas patologías las alteraciones de la microbiota intestinal conducen a la alteración de la permeabilidad intestinal que favorece la autoinmunidad¹⁵⁴. Los AGCC y la fibra dietaria serían reguladores de la homeostasis de la mucosa digestiva¹⁵⁵.

Diagnóstico

Existen formas clásicas (con síntomas digestivos) o no clásicas (clínica extradigestiva), o también asintomáticas. La forma silente comprende individuos seropositivos sin manifestaciones clínicas¹⁵⁶.

Existe consenso en realizar *screening* con Ac anticuerpos antitransglutaminasa tisular (Ac IgA-tTG) con dosaje previo de IgA, pero se desconoce

el intervalo del mismo en caso de ser negativo en pacientes asintomáticos (Tabla). Es importante realizar las pruebas sin suprimir el gluten previamente. La afección es parcheada por lo que se aconsejan biopsias múltiples. No existe un patrón histológico característico¹⁵⁷. El seguimiento aclara la mayoría de los casos.

Otros estudios son: linfograma intraepitelial por citometría de flujo/depósitos subepiteliales de TG2, test provocado por gluten.

La EC y la DM1 son enfermedades autoinmunes con una superposición clínica y fisiopatológica considerable. Comparten HLA como factor de riesgo común, y ciertos factores genéticos y ambientales adicionales. El *screening* estaría recomendado, aunque es controvertido el intervalo entre los mismos en ausencia de clínica sugestiva.

Guías	Año	Recomendaciones	Método de <i>screening</i>	Frecuencia
Guías Argentinas de Enfermedad Celíaca	2017	<i>Screening</i>	Ac antitransglutaminasa (tTG-A)	Anual hasta los 4 años. Luego del debut, cada 2 años por los siguientes 6 años
American Diabetes Association	2021	Considerar <i>screening</i>	Ac antitransglutaminasa (tTG-A)	Acorde clínica
International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes	2018	Considerar <i>screening</i>	tTG-A y/o Ac antiendomiso (EMA)	Anualmente en los primeros 5 años y luego cada 2 años.
British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition	2013	<i>Screening</i> en grupos de riesgo	HLA-DQ y tTG-A	Repetir
European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition	2012	<i>Screening</i> en grupos de riesgo	HLA-DQ y tTG-A o EMA o DGP	Repetir

Tabla: Recomendaciones de *screening* de diferentes guías.

Enfermedad celíaca y diabetes mellitus tipo 2

Existen escasos datos sobre la prevalencia de la EC en la DM2¹⁵⁸. Además, pocos estudios han examinado la ingesta de gluten en relación a la DM2¹⁵⁹. La prevalencia de DM2 en EC es menor o similar a la de la población general (2,7% -3,1% versus 3% -9,6%)^{160,161,162}. El efecto de la DM2 concomitante sobre la presentación y la historia natural de la EC en pacientes adultos está poco estudiado¹⁶³.

La incidencia de DM2 aumenta con la edad y el IMC, y está estrechamente relacionada con la dieta y la etnia. En la EC, la prevalencia de DM2 también aumenta con la edad^{164,165}. El IMC de los pacientes con EC es menor que el de la población general¹⁶⁶. La prevalencia de la EC en pacientes

con DM2, con mal control glucémico en terapia con insulina, es ligeramente superior a la prevalencia real de EC en la población general.

La prevalencia de DM2 es más de tres veces menor en personas con EC que en la población general estadounidense, mientras que en la población finlandesa la prevalencia de DM2 en personas con EC fue similar a la de la población general. La mediana de edad al momento del diagnóstico de EC fue mayor en el grupo de DM2 que en los otros grupos¹⁶⁷.

La DLG, al nivel de consumo que se observa normalmente en las poblaciones occidentales, inducirá un ligero aumento de los niveles de glucemia en ayunas, pero no un aumento real de la prevalencia de DM2. Es poco probable que la ingesta

de gluten en la población general contribuya a un riesgo elevado de DM2.

Distintos estudios investigaron la prevalencia de anticuerpos antitransglutaminasa tisulares (tTGA) y anticuerpos anti gliadina (AGA) en pacientes con DM2. La EC no parecería estar asociada con la autoinmunidad pancreática en DM2^{168,169}. En DM2, la aparición de anticuerpos asociados a la EC se relacionó con un IMC normal o bajo¹⁷⁰. La DM2 y la EC afectan predominantemente a mujeres¹⁷¹.

Fisiopatología: interrelación entre la enfermedad celíaca y la diabetes mellitus tipo 2

Se han realizado pocos estudios sobre la posible etiología común entre la EC y las afecciones metabólicas como la DM2, pero los mecanismos comunes para el desarrollo de ellas siguen sin resolverse y los resultados necesitan mayor confirmación^{172,173}.

La DM2 se asocia con la obesidad y con un aumento de la respuesta inflamatoria, modulada por la microbiota intestinal y la composición nutricional. El gluten afecta la composición de la microbiota y aumenta la permeabilidad intestinal, pudiendo contribuir con la DM2 por estos mecanismos. Algunos estudios de intervención demostraron que una DLG puede aliviar la resistencia insulínica, el estrés y la disfunción de las células beta en DM2 en humanos¹⁷⁴.

La transglutaminasa tisular (tTG) está presente en las células beta pancreáticas, y la regulación positiva del PPAR γ incrementa la susceptibilidad a DM2¹⁷⁵. La tTG impulsa la inflamación en la EC a través de la regulación negativa PPAR γ , y podría estar implicada en una disminución del riesgo de DM2¹⁷⁶.

Screening de enfermedad celíaca en diabetes mellitus tipo 2

La evaluación del tTGA se considera la mejor estrategia para el *screening* de la EC (sensibilidad diagnóstica y especificidad hasta 97-100%)¹⁶⁷. Se recomendaría *screening* para EC en personas con DM2 si:

- El control glucémico es inadecuado, especialmente si tienen niveles bajos de péptido C.
- Un IMC normal o bajo.

Debido a que los pacientes celíacos (25% al 40% de la población general) son portadores de los alelos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8, la ausencia de ambos marcadores tiene un valor predictivo negativo muy alto.

Complicaciones y tratamiento

La dieta cumple un papel primordial en el manejo de ambas enfermedades. Se recomienda la abstinencia total de gluten en los pacientes que

padecen DM y EC. Hay poca información de los beneficios de la DLG en los niños y adultos con DM1 y EC asintomática. El estudio CD-DIET demostró que no hubo diferencias de HbA1c entre los grupos de dieta sin y con gluten (+ 0,14%, 1,5 mmol/mol; IC 95%: -0,79 a 1,08; p=0,76), aunque sí fueron mayores los aumentos de glucosa posprandial (4 h + 1,5 mmol/L; IC 95%: 0,4 -2,7; p=0,014) en el grupo libre de gluten. La transición a una DLG fue segura, sin diferencias significativas observadas en el tiempo de hipoglucemia o eventos adversos^{167,168}.

Pacientes con DM y EC tienen mayor dificultad en el control glucémico, menor colesterol total y colesterol HDL bajo. Además, presentan mayor prevalencia de retinopatía y nefropatía. Tienen menor altura, peso y mayor alteración de la densidad ósea. Controversialmente otros estudios no demostraron lo mismo.

Algunos trabajos indican que mejoran el perfil lipídico al año de cumplimiento de la dieta. Es posible que estas mejorías en el colesterol se deban a la normalización de la mucosa intestinal. Los pacientes con DM y EC resuelven los síntomas gastrointestinales con la DLG. En un estudio se observó que la íntima media carotídea fue mayor en el grupo con DM y EC, que en el grupo control. Además, niños con ambas enfermedades mostraron tener más riesgo de deficiencia de vitamina D y tardar más tiempo en normalizar la IgA. En un estudio multicéntrico longitudinal se evidenció que las personas con DM1 y EC tienen mayor riesgo de complicaciones microvasculares que aquellas que solamente padecen DM1. Además, se observó que los pacientes con ambas enfermedades presentaron complicaciones en edades más tempranas. Luego de un año de DLG, mejoraron los lípidos, la HbA1c y los marcadores de nefropatía. Algunos estudios informan niveles más altos de glucemia media, HbA1c y episodios de hipoglucemia más frecuentes en niños que padecen ambas enfermedades. Otros estudios no muestran diferencia significativa. Todas estas discrepancias en el control mantienen el debate de si justifica o no detectar y tratar la enteropatía muchas veces silente. No hay guías de seguimiento de personas con ambas patologías. Pero no se debe obviar la evidencia de mayor riesgo de otras complicaciones de la enfermedad celíaca no tratada: anemia ferropénica, osteoporosis y neoplasias del tubo digestivo, además de las mencionadas anteriormente¹⁴⁷.

DISCUSIÓN

La complejidad de los síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal y la DM parecen ser más

graves y profundos en pacientes en quienes el control metabólico es crónicamente insuficiente y siendo también la antigüedad de la DM un condicionante.

Se requiere tener una mirada amplia respecto de este tema, con un historial completo, pruebas de laboratorio y estudios que puedan abordar correctamente esta temática, siendo imprescindible descartar en todos los pacientes con DM la presencia de EC, la neuropatía gastrointestinal y hacer una evaluación de la situación del bioma intestinal. Además, la terapia farmacológica, el control glucémico y la manipulación de la dieta juegan un papel importante en el manejo de los trastornos gastrointestinales en personas con DM.

Los cambios en el microbioma pueden tener efectos sustanciales en el metabolismo del paciente. Cualquier cambio significativo en la diversidad bacteriana puede afectar el perfil de fermentación intestinal, la permeabilidad de la pared intestinal y la inmunidad sistémica y de la mucosa y, por lo tanto, desencadenar mecanismos responsables del estrés oxidativo, la endotoxemia, la obesidad y la hiperglucemia.

CONCLUSIONES

En la formación de los profesionales tratantes de personas con DM se deberá tener especial interés en lo relacionado al diagnóstico y los estudios de las patologías intestinales para que en la consulta puedan pesquisar y avanzar en el abordaje de las mismas, que son de alta prevalencia en esta población y muchas veces subdiagnosticadas y pobremente tratadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the human gut: the "known unknown" of the microbiome. *Cell Host Microbe* 2019;25:195-209.
- Khudhair Z, Alhallaf R, Eichenberger RM, et al. Gastrointestinal helminth infection improves insulin sensitivity, decreases systemic inflammation, and alters the composition of gut microbiota in distinct mouse models of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021 Feb 5;11:606530
- Jiang TT, Shao TY, Ang WXG, Kinder JM, Turner LH, Pham G, Whitt J, Alenghat T, Way SS. Commensal fungi recapitulate the protective benefits of intestinal bacteria. *Cell Host Microbe* 2017 Dec 13;22(6):809-816.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.013.
- Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017 Oct;2(10):747-756. doi: 10.1016/S2468-1253(17):30147-4.
- Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020 Jan;51:102590. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051.
- Harsch IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "old" diseases. *Med Sci (Basel)* 2018 Apr 17;6(2):32. doi: 10.3390/medsci6020032.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019;7(1):14. doi:10.3390/microorganisms7010014.
- Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M. Gut microbiota modification: another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health? *Front Physiol* 2016;7:51. doi:10.3389/fphys.2016.00051.
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. (2010) Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE* 2010;5(2):e9085.
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012 Oct;490(7418):55-60. doi: 10.1038/nature11450.
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17:219-32.
- Robert C. Pharmacologic and nonpharmacologic therapies for the gut microbiota in type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2019;43:224-231.
- Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, Parthasarathy S. Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: a review. *Adv Nutr* 2020 Jan 1;11(1):77-91.
- Massey W, Brown M. The gut microbial endocrine organ in type 2 diabetes. *Endocrinology* 2021;162(2):1-14.
- Munro N. Gut microbiota: its role in diabetes and obesity. *Diabetes & Primary Care* 2016;18:1-6.
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013 Jun 6;498(7452):99-103. doi: 10.1038/nature12198.
- Umirah F, Neoh CF, Ramasamy K, Lim SM. Differential gut microbiota composition between type 2 diabetes mellitus patients and healthy controls: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;173:108689.
- Gurung M, Lia Z, Youa H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* 2020;51:102590
- Natividad JM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res* 2013;69:42e51.
- Reunanen J, Kainulainen V, Huuskonen L, et al. Akkermansia muciniphila adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer. *Appl Environ Microbiol* 2015;81:3655e62.
- Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go?. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2019;63:101-108.
- Caesar R. Pharmacologic and nonpharmacologic therapies for the gut microbiota in type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2019;43:224-231.
- Régnier M, Van Hul M, Knauf C, Cani PD. Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J Endocrinol* 2021;248(2):R67-R82.
- Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014; 63:1513-1521.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
- Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science* 2018;359:1376-83.
- Massier L, Chakaroun R, Tabei S, et al. Adipose tissue derived bacteria are associated with inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Gut* 2020;0:1-11.
- Udayappan SD, Kovatcheva-Datchary P, Bakker GJ, et al. *Intestinal Ralstonia pickettii* augments glucose intolerance in obesity. *PLoS ONE* 2017;12(11): e0181693.
- Anhê FF; Jensen BAH, Varin TV, et al. Type 2 diabetes influences bacterial tissue compartmentalisation in human obesity. *Nat Metab* 2020;2:233-242.

30. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:e740e7.
31. Lee H-M, Kim J-J, Kim HJ, Shong M, Ku BJ, Jo E-K. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2013;62:194.
32. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Front Immunol* 2020;11:571731.
33. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(10):747-756.
34. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2018;9(1):5-12.
35. Massey W, Brown M. The gut microbial endocrine organ in type 2 diabetes. *Endocrinology* 2021;162(2):1-14.
36. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016;165:1332e45.
37. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013;4, 1829.
38. den Besten G, Bleeker A, Gerding A, van Eunen K, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* 2015;64(7):2398-408.
39. Ahmad TR, Haeusler RA. Bile acids in glucose metabolism and insulin signalling mechanisms and research needs. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(12):701-712.
40. Li R, Andreu-Sánchez S, Kuipers F, Fu J. Gut microbiome and bile acids in obesity-related diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35(3):101493.
41. Pathak P, Xie C, Nichols RG, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* 2018;68(4):1574-1588.
42. de Mello VD, Paananen J, Lindström J, et al. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Sci Rep* 2017;7:46337.
43. Tuomainen M, Lindström J, Lehtonen M, et al. Associations of serum indolepropionic acid, a gut microbiota metabolite, with type 2 diabetes and low-grade inflammation in high-risk individuals. *Nutr Diabetes* 2018;8(1):35.
44. Poesen R, Claes K, Evenepoel P, et al. Microbiota-derived phenylacetylglutamine associates with overall mortality and cardiovascular disease in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(11):3479-3487.
45. Cohen LJ, Esterhazy D, Kim SH, et al. Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. *Nature* 2017;549(7670):48-53.
46. Roy S, Yuzefpolskaya M, Nandakumar R, Colombo PC, Demmer RT. Plasma trimethylamine-N-oxide and impaired glucose regulation: results from The Oral Infections, Glucose Intolerance and Insulin Resistance Study (ORIGINS). *PLoS ONE* 2020;15(1): e0227482
47. Zhuang R, Ge X, Han L, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes. A systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev* 2019;20(6):883-894.
48. Liu W, Wang C, Xia Y, et al. Elevated plasma trimethylamine-N-oxide levels are associated with diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2021;58:221-229.
49. Flores-Guerrero JL, van Dijk PR, Connelly MA, et al. Circulating trimethylamine N-oxide is associated with increased risk of cardiovascular mortality in type-2 diabetes: Results from a Dutch Diabetes Cohort (ZODIAC-59). *J Clin Med* 2021;10:2269.
50. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, Tripathi S, Arthur TD, Vehik K, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562:589-94.
51. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 2018;562:583-8.
52. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hamalainen AM, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015;17:260-73.
53. Vatanen T, Kostic AD, D'hennezel E, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* 2016;165:842-53.
54. Davis-Richardson AG, Ardisson AN, Dias R, et al. *Bacteroides do-rei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. *Front Microbiol* 2014;5:678.
55. Akerman L, Ludvigsson J, Swartling U, Casas R. Characteristics of the prediabetic period in children with high risk of type 1 diabetes recruited from the general Swedish population-The ABIS study. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33.
56. Endesfelder D, Castel W, Ardisson A, et al. Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity. *Diabetes* 2014;63:2006-2014.
57. Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, et al. The role of gut microbiota and environmental factors in type 1 diabetes pathogenesis. *Front Endocrinol* 2020;11:78.
58. Vaarala O, Ilonen J, Ruohtala T, Pesola J, Virtanen SM, Harkonen T, et al. Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA pilot study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:608-14.
59. Knip M, Virtanen SM, Seppa K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, et al. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med* 2010; 363:1900-8.
60. Funda DP, Kaas A, Bock T, Tlaskalova-Hogenova H, Buschard K. Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:323-7.
61. Han H, Li Y, Fang J, Liu G, Yin J, Li T, Yin Y. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Int J Mol Sci* 2018;19:995.
62. Hummel S, Ziegler AG. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1821S-3S.
63. Zhou H, Sun L, Zhang S, Zhao X, Gang X, Wang G. Evaluating the causal role of gut microbiota in type 1 diabetes and its possible pathogenic mechanisms. *Front Endocrinol* 2020;11:125.
64. Davis-Richardson AG, Triplett EW. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015;58:1386-1393.
65. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J* 2011;5:82-91.
66. Li X, Atkinson MA, Wen L, Duffy A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *J Nutr* 2017;147(7):1468S-1475S.
67. Li, X, Atkinson MA. The role for gut permeability in the pathogenesis of type 1 diabetes-a solid or leaky concept? *Pediatr Diabetes* 2015;16:485-92.
68. Bibbò S, Dore MP, Pes GM, Delitala G, Delitala AP. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis? *Annals of Medicine* 2017;49:1:11-22. doi: 10.1080/07853890.2016.1222449.
69. Koren O, Goodrig KJ, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK, González A, Werner JJ, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2017;150:470-480. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008
70. Gohir W, Whelan FJ, Surette MG, Moore C, Schertzer JD, Sloboda DM. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptional diet. *Gut Microbes* 2015;6:310-320. doi:10.1080/19490976.2015.1086056.
71. Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr* 2016;63(10):560-568.

72. Crusell M, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Rühlemann MC, Damm P, Vestergaard H, Rørbye C, Jørgensen NR, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome* 2018;6:89.
73. Callaway LK, McIntyre HD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, et al. Probiotics for the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women. Findings from the SPRING double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2019;42(3):364-371.
74. Ponzo V, Fedele D, Goitre I, et al. Diet-gut microbiota interactions and gestational diabetes mellitus. *Nutrients* 2019;11(2):330. doi:10.3390/nu11020330.
75. Dabke K, et al. The gut microbiome and metabolic syndrome. *Reviews series. J Clin Invest* 2019;129(10):4050-4057.
76. Woodworth M, et al. Challenges in fecal donor selection and screening for fecal microbiota transplantation: a review. *Gut Microbes* 2017;8(3):225-237.
77. Aron-Wisniewsky J, Clement K, et al. Fecal microbiota transplantation: a future therapeutic option for obesity/diabetes? *Current Diabetes Reports* 2019;19:51.
78. Caesar R. Pharmacological and nonpharmacological therapies for the gut microbiota in type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2019;43:224-231.
79. Pushpanathan P, et al. Gut microbiota and its mysteries. *Indian J Med Microbiol* 2019;37(2):268-277.
80. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta* 503 2020;90-98.
81. Ghorbani Y, et al. Manipulation of intestinal microbiome as potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. *European Journal of Nutrition* 2021;60:2361-2379.
82. Rinninella E, Cintoni M, et al. Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients* 2019;11:2393.
83. Ojo O, Feng QQ, Ojo OO, Wang XH. The role of dietary fibre in modulating gut microbiota dysbiosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2020 Oct 23;12(11):3239. doi: 10.3390/nu12113239.
84. World Gastroenterology Organisation. Probióticos y Prebióticos, 2017. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish>.
85. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Br J Nutr* 2016;115:1167e77.
86. Leylabadlo HE, et al. From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2 diabetes. *Infection, Genetic and Evolution* 2020;81:104268.
87. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci* 2017 Oct 25;7:54.
88. Wierers G, Belkir L, et al. How probiotics affect the microbiota. *Cell Infect Microbiol* 2020; 9:454.
89. Cao TTB, Wu K-C, et al. Effects of non insulin anti-hyperglycemic agents on gut microbiota: a systematic review on human and animal studies. *Front Endocrinol* 2020;11:573891.
90. Hu R, et al. New insights into the links between anti-diabetic drugs and gut microbiota. *Endocrine Connections* 2021;10:R36-R42.
91. Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers. *Diabetologia* 2017;60:1662-1667.
92. Montandom SA, et al. Effects of antidiabetic drugs on gut microbiota composition. *Genes* 2017;8:250.
93. Pryor R, Martínez-Martínez D, et al. The role of the microbiome in drug response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2020;60:11.19
94. Aaron I, Raelene E. Braxton D, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579.
95. Domínguez C, Flores C, Fuente G, et al. Neuropatía autonómica diabética: manifestaciones clínicas poco conocidas. *Rev Soc Arg Diab* 2018;52(2):48-64.
96. Selby A, et al. Pathophysiology, differential diagnosis, and treatment of diabetic diarrhea. *Dig Dis Sci* 2019;64:3385-3393. doi: 10.1007/s10620-019-05846-6.
97. Zhao J, Brøndum Frøkjær J, Mohr Drewes A, et al. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2006 May 14;12(18):2846-2857.
98. Vinik A, Erbas T. *Diabetic autonomic neuropathy handbook of clinical neurology* 2013;117.
99. Edwin K. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Gastro Rev* 2020;15(2):89-93. doi :10.5114/pg.2020.95554.
100. Kurniawan A, Suwandi B, Kholili U. Diabetic gastroenteropathy: a complication of diabetes mellitus. *Acta Med Indones. Indones* 2019;51(3).
101. Zavaleta M, González-Yovera J, Moreno-Marreros D. Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication. *World J Diabetes* 2021 June 15;12(6):794-809.
102. Phillips T, Rayner C, Jones K, et al. An update on autonomic neuropathy affecting the gastrointestinal. *Current Diabetes Reports* 2006;6:417-423.
103. Moshiree B, Potter M, Talley N. Epidemiology and pathophysiology of gastroparesis. *Gastrointest Endoscopy Clin* 2019;29:1-14. doi: 10.1016/j.giec.2018.08.010.
104. Bharucha A, Kudva Y, Prichard D. Diabetic gastroparesis. *Endocrine Reviews* 2019;40:1318-1352.
105. Camilleri M, Bharucha A, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:5-12.
106. Camilleri M. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007;356:820-9.
107. Bharucha A, Schaefer B, Cleary P. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2015 August;149(2): 330-339. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.007.
108. Vijayvargiya P, Jameie-Oskooei S, Camilleri M, et al. Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2018;0:1-10. doi:10.1136/gutjnl-2018-316405.
109. Du Y, Rayner C, Jones K. Gastrointestinal symptoms in diabetes: prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care* 2018;41:627-637. doi: 10.2337/dc17-1536.
110. Shakil A, Church R, Shobha S. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician* 2008;77(12):1697-1702.
111. Marathe A, Jones K, Wua T, et al. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2020;2020:102718.
112. Du YT, Rayner CK, Jones KL, Talley NJ, Horowitz M. Gastrointestinal symptoms in diabetes: prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care* 2018;41: 627-37. doi: 10.2337/dc17-1536.
113. Melldgaard T, Keller J, Olessen A. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12:1-17. doi: 10.1177/1756284819852047.
114. Córdoba C, Rodil A, Cisternas D. Novedades acerca de los trastornos motores del esófago tras la reciente clasificación de Chicago 4.0. *Acta Gastr Latin* 2021;51.
115. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013 Jan;108(1):18-37. doi: 10.1038/ajg.2012.373.
116. Tack J, Carbone F, Rotondo A. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015 Nov;31(6):499-505. doi: 10.1097/MOG.0000000000000220.
117. Krishnasamy S, Abell TL. Diabetic gastroparesis: principles and current trends in management. *Diabetes Therapy* 2018;9:1-42. doi: 10.1007/s13300-018-0454-9.

118. Petri M, Singh I, Baker C, Underkofler C, Rasouli N. Diabetic gastroparesis: an overview of pathogenesis, clinical presentation and novel therapies, with a focus on ghrelin receptor agonists. *J Diabetes Complications* 2021 Feb;35(2):107733. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107733.
119. Parkman HP, Jones MP. Tests of gastric neuromuscular function. *Gastroenterology* 2009;36:1526-43. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.039.
120. Reddymasu SC, Sarosiek I, McCallum RW. Severe gastroparesis: medical therapy or gastric electrical stimulation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:117-24. doi: 10.1016/j.cgh.2009.09.010.
121. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut* 2019;68: 2238-50. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318712.
122. Goyal RK. Gastric emptying abnormalities in diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2021;384:1742-51. doi: 10.1056/nejmra2020927.
123. Horváth VJ, Izbéki F, Lengyel C, Kempler P, Várkonyi T. Diabetic gastroparesis: functional/morphologic background, diagnosis, and treatment options. *Curr Diab Rep* 2014;14(9):527. doi: 10.1007/s11892-014-0527-8.
124. Azpiroz F, Malagelada C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia* 2016 Mar;59(3):404-8. doi: 10.1007/s00125-015-3831-1.
125. Owyang C. Phenotypic switching in diabetic gastroparesis: mechanism directs therapy. *Gastroenterology* 2011 Oct;141(4):1134-7. doi: 10.1053/j.gastro.2011.08.014.
126. Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, et al. Enteropatía diabética: de la molécula al tratamiento basado en mecanismos. *J Diabetes Res* 2018;2018:3827301. doi:10.1155/2018/3827301.
127. Allan M. Goldstein, clinical aspects of neurointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Developmental Biology* 2016;417:217-228. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.03.032.
128. Yarandi SS, Srinivasan S. Trastornos de la motilidad gastrointestinal diabética y el papel del sistema nervioso entérico: estado actual y direcciones futuras. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(5):611-624. doi:10.1111/nmo.12330.
129. Concepción-Zavaleta MJ, González-Yovera JG, Moreno-Marreiros DM, et al. Gastroenteropatía diabética: una complicación infradiagnosticada. *Diabetes Mundial J* 2021;12(6):794-809. doi:10.4239/wjcd.v12.i6.794.
130. Papachristou S, Pafili K, Papanas N. AGE de la piel y neuropatía diabética. *Trastorno BMC Endocr* 2021;21(1):28. doi: 10.1186/s12902-021-00697-7.
131. Azpiroz F, Malagelada C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia* 2016 Mar;59(3):404-8. doi: 10.1007/s00125-015-3831-1.
132. Uranga-Ocio JA, Bastús-Díez S, Delkáder-Palacios D, García-Cristóbal N, et al. Neuropatía entérica asociada a diabetes mellitus. *Rev Esp Enfer Dig* 2015;107(6):366-373.
133. Evers J, Jones JFX, O'Connell PR. Systematic review of animal models used in research of origins and treatments of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2017 Jun;60(6):614-626.
134. Asociación Americana de Gastroenterología. Revisión técnica sobre el diagnóstico y tratamiento de la gastroparesia. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70(3).
135. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association. Technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127:1592-1622.
136. O'Grady G, Angeli TR, Du P, Lahr C, Lammers WJ, Windsor JA, Abell TL, Farrugia G, Pullan AJ, Cheng LK. Abnormal initiation and conduction of slow-wave activity in gastroparesis, defined by high-resolution electrical mapping. *Gastroenterology* 2012; 143: 589-598.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.036.
137. Perri F, Bellini M, Portincasa P, Parodi A, Bonazzi P, Marzio L, Galeazzi F, Usai P, Citrino A, Usai-Satta P. (13)C-octanoic acid breath test (OBT) with a new test meal (EXPIROGer): Toward standardization for testing gastric emptying of solids. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 549-553 doi: 10.1016/j.dld.2010.01.001.
138. Hornbuckle K, Barnett JL. The diagnosis and work-up of the patient with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:117-24.
139. Defilippi G, Madrid S, Defilippi C. Electrogastrografía de superficie: una nueva técnica para el estudio de la motilidad gástrica en nuestro medio. *Rev Méd Chile* 2002; 130:1209-1216.
140. Kim D-Y, Delgado-Aros S, Camilleri M, Samsom M, Murray JA, O'Connor MK, Brinkman BH, Stephens DH, Lighuani SS, Burton DD. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 3099-105.
141. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, Avanzini P, Chezzi C, Gasbarrini G. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990;98: 302-309.
142. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17: 312-317. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.312.
143. Krishnan B, Babu B, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013 June 15;4(3):51-63.
144. Kuzemko D, et al. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract- etiopathogenesis, diagnosis, treatment and complications. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 2017;11(1):6-9. doi: 10.26444/jpccr/75140.
145. Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia* 2016;59:409-413. doi: 10.1007/s00125-015-3828-9.
146. Parkman HP, Fass R, Foxx-Orenstein AE. Treatment of patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterol Hepatol* 2010 Jun;6(6):1-16.
147. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 Nov;40(10):1123-32.
148. Vajravelu ME, Keren R, Weber DR, Verma R, De León DD, Denburg MR. Incidence and risk of celiac disease after type 1 diabetes: A population-based cohort study using the health improvement network database. *Pediatr Diabetes* 2018 Dec;19(8):1422-8.
149. Kaur N, Bhadada SK, Minz RW, Dayal D, Kochhar R. Interplay between type 1 diabetes mellitus and celiac disease: implications in treatment. *Dig Dis* 2018 Jul 25;36(6):399-408.
150. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care* 2011 Oct;34(10):2158-63.
151. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, Zimmer K-P, Fröhlich-Reiterer E, Scheuing N, et al. Microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes and celiac disease: a multicenter longitudinal analysis of 56,514 patients from the german-austrian DPV database. *Diabetes Care* 2015 May;38(5):801-7.
152. Bakker SF, Tushuizen ME, von Blomberg ME, Mulder CJ, Simsek S. Type 1 diabetes and celiac disease in adults: glycemic control and diabetic complications. *Acta Diabetol* 2013 Jun;50(3):319-24.
153. Bakker SF, Tushuizen ME, von Blomberg BME, Bontkes HJ, Mulder CJ, Simsek S. Screening for coeliac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus: myths, facts and controversy. *Diabetol Metab Syndr* 2016 Jul 29;8:51.
154. Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A. The role of gluten in celiac disease and type 1 diabetes. *Nutrients* 2015 Aug 26;7(9):7143-62.
155. Verdu EF, Danska JS. Common ground: shared risk factors for type 1 diabetes and celiac disease. *Nat Immunol* 2018 Jul;19(7):685-95.
156. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep* 2014 Aug;14(8):517.

157. De Melo EN, McDonald C, Saibil F, Marcon MA, Mahmud FH. Celiac disease and type 1 diabetes in adults: is this a high-risk group for screening? *Canadian Journal of Diabetes* 2015;39:513-9. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.06.006.
158. Kizilgul M, Ozcelik O, Beysel S, et al. Screening for celiac disease in poorly controlled type 2 diabetes mellitus: worth it or not? *BMC Endocrine Disorders* 2017;17:62. doi:10.1186/s12902-017-0212-4.
159. Zong G, Lebowohl B, Hu FB, et al. Gluten intake and risk of type 2 diabetes in three large prospective cohort studies of US men and women. *Diabetologia* 2018;61(10):2164-2173. doi:10.1007/s00125-018-4697-9.
160. Kylökäs A, Kaukinen K, Huhtala H, et al. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation. *BMC Gastroenterology* 2016;16:76. doi: 10.1186/s12876-016-0488-2.
161. Valvano V, Longo S, Stefanelli G, et al. Celiac disease, gluten-free diet, and metabolic and liver disorders. *Nutrients* 2020;12:940. doi: 10.3390/nu12040940.
162. Kabbani TA, Kelly CP, Betensky RA, et al. Patients with celiac disease have a lower prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2013;144(5):912-917.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.033.
163. Sánchez-Cruz JC, Cabrera-Rode E, Sorell-Gómez L, et al. Celiac disease associated antibodies in persons with latent autoimmune diabetes of adult and type 2 diabetes. *Autoimmunity* 2007; 40(2): 103-107. doi: 10.1080/08916930601118825.
164. Haupt-Jorgensen M, Holm LJ, Josefsen K, et al. Possible prevention of diabetes with a gluten-free diet. *Nutrients* 2018;10:1746. doi:10.3390/nu10111746.
165. Kumar J, Kumar M, Pandey R, et al. Physiopathology and management of gluten-induced celiac disease. *Journal of Food Science* 2017;82(2):270-277. doi: 10.1111/1750-3841.13612.
166. Serena G, Cambi S, Sturgeon C, et al. The role of gluten disease and type 1 diabetes. *Nutrients* 2015;7:7143-7162.
167. Mahmud FH, Clarke AB, Joachim KC, et al. Screening and treatment outcomes in adults and children with type 1 diabetes and asymptomatic celiac disease: The CD-DIET Study. *Diabetes Care* 2020 Jul;43(7):1553-1556.
168. Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Celiac disease and diabetes: when to test and treat. *J Pediatr Gastro Nutr* 2017;64:175-179.
169. Ramírez-Benítez AI, Miranda-Ojeda MC, Ferreira L, et al. Enfermedad celíaca y diabetes mellitus tipo 1: asociación y características clínicas. *Rev Virtual Soc Parag Med.* 2014;1(1):08-017.
170. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA Jr. Features of children with positive celiac serology and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 2015 Oct;57(5): 1028-30.
171. Akirov A, Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World J Diabetes* 2015 Jun 10;6(5):707-14.
172. Real-Delor RE, Ortiz-Gaona NR, Escurra-Amarilla LA. Enfermedad celíaca silente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Cubana Med* 2016;55(3).
173. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association between celiac disease and risk of any malignancy and gastrointestinal malignancy. A meta analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015 Sep;94(38):e1612.
174. Tsouka A, Mahmud FH, Marcon MA. Celiac disease alone and associated with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastro Nutr* 2015;61:297-302.
175. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, et al. Microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes and celiac disease: a multicenter longitudinal analysis of 56,514 patients from the german-austrian DPV Database. *Diabetes Care* 2015 May;38(5):801-807.
176. Pitocco D, Giubilato S, Martini F, Zaccardi F, et al. Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2011 Aug;217(2):531-5.