Microbiota y diabetes: sus implicaciones e impacto en la enfermedad

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

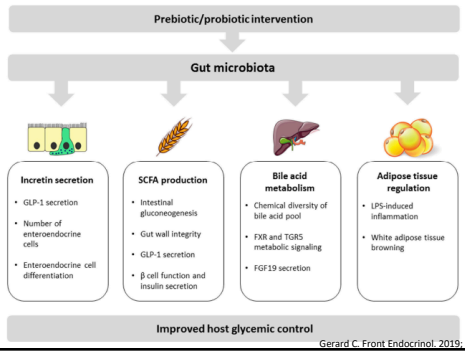
Preguntas a discutir:

- La microbiota del diabético… es diferente a la persona no diabética?
- Tiene esto impacto en el control glicémico y en las complicaciones?
- Cómo podemos modificarlo?
- Sirven los suplementos como probióticos y prebióticos?

Microbiota

- Compuesto de bacterias, eucariotas y arqueas
- 90% de la flora bacteriana adulta está compuesta de
  - Bacteroides (gram negativos)
  - Firmicutes (gram positivos)
- 500-1000 especies bacterianas diferentes
- 10^{12}-10^{14} UFC en todo el intestino, con un peso estimado de 1-2 kg
  - 10^{9}-10^{12} UFC/ml en colon
  - 10^{1}-10^{3} UFC/ml en yeyuno
  - 10^{4}-10^{8} UFC/ml en ileon

Sharma S. J Nutr Bioch. 2018; online Oct 3



Gerard C. Front Endocrinol. 2019; online Jan 30

Microbiota y control glicémico

- Estudios iniciales en obesidad:
  - Aumento de Firmicutes
  - Descenso en Bacteroides
- Estudios más recientes muestran datos contradictorios
- Ver composición bacteriana es muy limitante, depende de la expresión de genes que metabolizan carbohidratos
- DM
  - Reducción de bacterias que producen butirato
  - Aumento de varios patógenos oportunistas

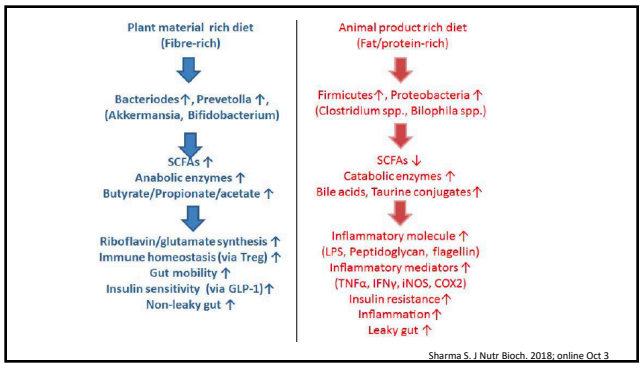
Gerard C. Front Endocrinol. 2019; online Jan 30

Papel de la microbiota intestinal

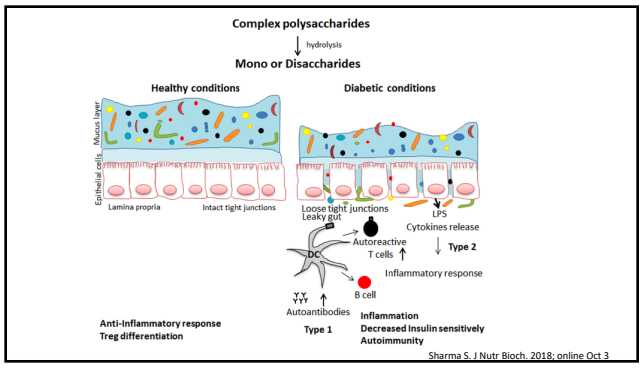
- Afecta el peso corporal después de cirugía bariátrica
- Regula glicemia e insulinemia
- Mantiene la integridad de la barrera epitelial intestinal
- Disminuye los niveles de citoquinas inflamatorias

- No es sólo la bacteria, sino los metabolitos
  - Ácidos grasos de cadenas cortas producido por bacterias anaerobias
  - Niveles de butirato sódico reducen glicemia, mejora perfil de lípidos, mejora resistencia a la insulina y reduce gluconeogénesis hepática

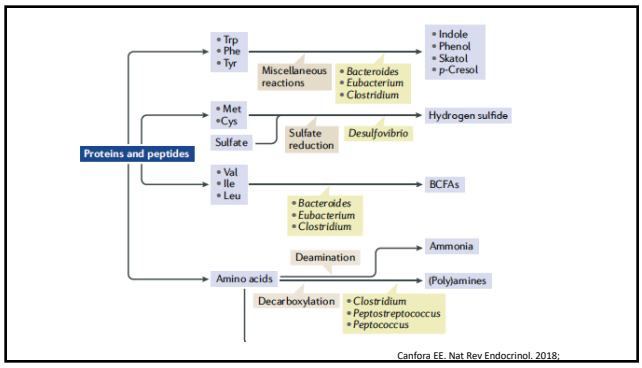
Lv Y. J Diab Res. 2018; online May 7



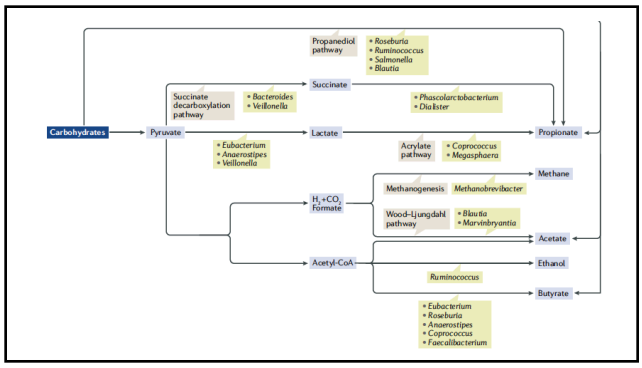
Sharma S. J Nutr Bioch. 2018; online Oct 3

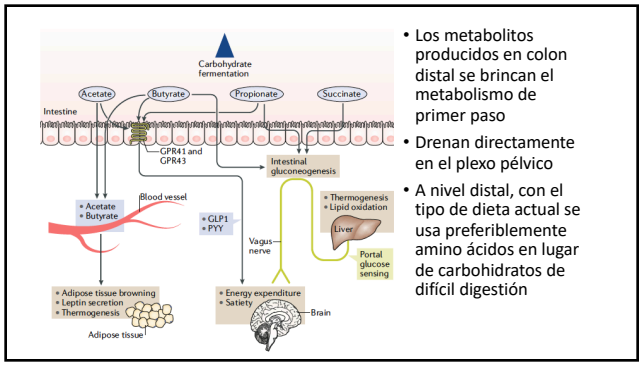


Sharma S. J Nutr Bioch. 2018; online Oct 3

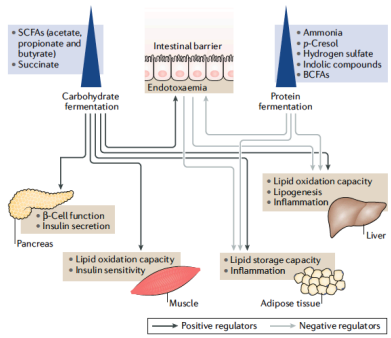


Canfora EE. Nat Rev Endocrinol. 2018;





- Los metabolitos producidos en colon distal se brincan el metabolismo de primer paso
- Drenan directamente en el plexo pélvico
- A nivel distal, con el tipo de dieta actual se usa preferiblemente amino ácidos en lugar de carbohidratos de difícil digestión



Acidos grasos de cadena corta

- Acetato
- Propionato
- Butirato
- Corresponden al 95% de los ácidos grasos de cadena corta
- Contienen entre 2 y 6 carbonos
- Se produce en el lumen intestinal y luego se absorbe
  - Se usa como precursor para síntesis de glucosa o lípidos

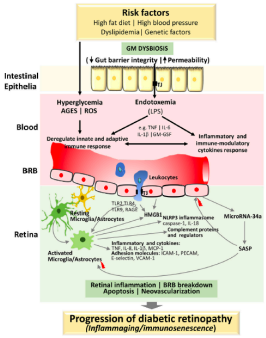
Gerard C. Front Endocrinol. 2019; online Jan 30

Butirato

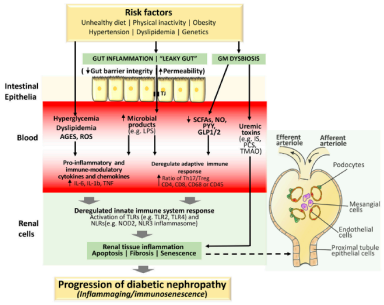
- Puede inducir saciedad y por lo tanto menor ingesta calórica
- Puede estimular la secreción de GLP1 y GIP
- Provee energía a enterocitos y favorece la integridad del intestine

Sharma S. J Nutr Bioch. 2018; online Oct 3

Disbiosis y progresión de retinopatía



Disbiosis y progression de nefropatía



Cómo podemos modificar la microbiota y/o sus productos en los diabéticos?

Qué hacer?

- Transplante microbiota fecal:
  - Aprobado para infección recurrente por C. difficile
  - Rol potencial en:
    - CUCI refractario
    - Enfermedad de Crohn
    - Estreñimiento
    - Síndrome de digestivo irritable
    - Autismo
    - epilepsia

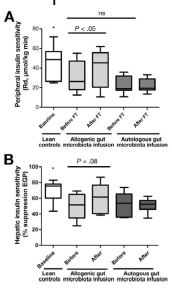
Zhang F Protein Cell. 2018;9:462

Qué hacer?

- Difícilmente una sola especie bacteriana va a proveer todo el beneficio
- Transplantar toda la flora bacteriana fecal es problemático
  - Métodos variables
  - Consideración estética
  - Consideraciones de seguridad
  - Cómo preservarlo?
    - Material congelado menos efectivo en IBD y en CDI
- Eventos adversos:
  - Broncoaspiración
  - Enfermedades transmitidas por microbiota

Zhang F Protein Cell. 2018;9:462

Transplante fecal en síndrome metabólico



- Obesos:
  - Menos diversidad
  - Mayor cantidad de Bacteroides
  - Menor cantidad de Clostridium
- Después de transplante:
  - Mayor diversidad
  - Roseburia intestinalis aumento 2.5x
    - Productor de butirato
  - Menos ácidos grasos de cadena corta

Vrieze A. Gastroenterology. 2012;143:913

Qué hacemos mientras tanto?

Qué hacer mientras tanto

- Dieta y ejercicio… modifican la flora bacteriana?
- Probióticos?
- Prebióticos?

Efecto del ejercicio

Parameter	T0 (N.=30)	T1 (N.=30)	*t*	P value
Glucose, mg/dL	144.9±11.74	128.53±12.07*	5.325	0.000
HbA_{1c}, %	7.10±0.65	6.9±0.87	1.009	NS
HOMA index	4.32±0.9	3.83±0.78*	2.253	0.028
CRP, mg/dL	6.89±1.02	5.23±1.08**	6.121	0.000
Triglycerides, mg/dL	149±85.7	129±55.24	1.074	NS
Total cholesterol, mg/dL	168.13±9.8	159.38±19.18*	2.225	0.03
LDL cholesterol, mg/dL	88.63±16.1	83±13.3	1.477	NS
HDL cholesterol, mg/dL	49.63±19.3	52.13±17.35	0.528	NS
WBC, $\times 10^3$/uL	7.8±1.89	7.57±1.72	0.493	NS
Hemoglobun, g/dL	14.16±0.94	14.06±0.73	0.460	NS
Creatinine, mg/dL	0.91±0.23	0.93±0.25	0.322	NS
AST, U/L	27.75±11.82	24.88±9.23	1.048	NS
ALT, U/L	38.63±20.58	32.25±20.5	1.203	NS
Total protein, g/dL	7.38±0.45	7.28±0.34	0.971	NS
VO_{2max}, mL/min/kg	16.87±2.74	19.43±2.69*	3.652	0.043
Watts	152.67±17.54	170.23±17.53**	3.812	0.000

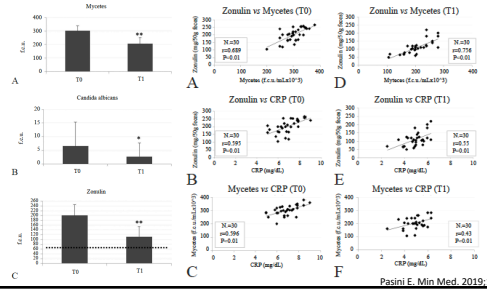
Pasini E. Min Med. 2019;110:3-11.

Efecto del ejercicio en microbiota

Genus/species (×10³ CFU/mL)	Normal value	T0 (N.=30)	T1 (N.=30)	*t*	P value
Lactobacillus spp.	>150	103.7±65.5	122±97.9	0.851	NS
Bifidobacterium spp.	>200	211.8±58	198.7±88.6	0.678	NS
Enterococcus spp.	<150	0.6±2.2	0	1.494	NS
Streptococcus spp.	<150	0	0	–	–
Bacteroides spp.	>150	153.1±87.3	174.3±56	1.120	NS
Escherichia coli	<150	175.5±95.6	146.2±85.5	1.251	NS
Candida albicans	<5	6.57±8.8	2.77±4.92*	2.064	0.043
Mycetes spp.	<200	301.6±38.76	205±45.24**	8.876	0.000
Campylobacter spp.	0	3.2±7.2	3.7±8.6	0.244	NS
Clostridium difficile	<50	1.0±3	2.5±6.6	1.133	NS
Salmonella spp.	0	8.1±28	6.5±6.6	0.305	NS
Shigella spp.	0	16±31.6	18.3±22.3	0.326	NS
Yersinia enterocolitica	0	22.33±39.8	28.1±40.4	0.560	NS

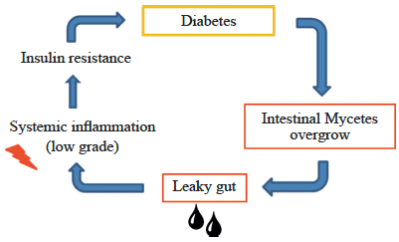
Pasini E. Min Med. 2019;110:3-11.

Efecto del ejercicio en microbiota



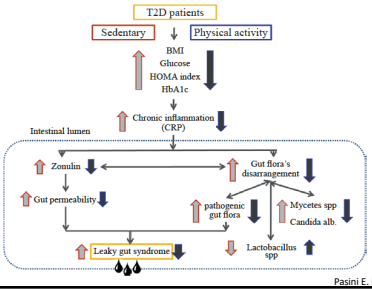
Pasini E. Min Med. 2019;110:3-11.

Diabetes, ejercicio y hongos intestinales



Pasini E. Min Med. 2019;110:3-11.

Ejercicio y microbiota

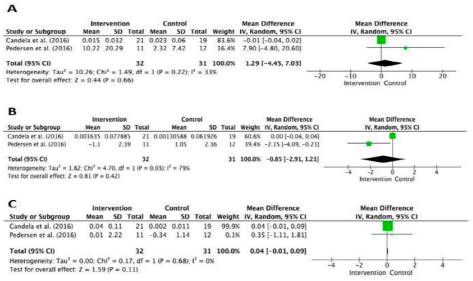


Pasini E. Min Med. 2019;110:3-11.

Revisión sistemática de efecto de dieta

- 8 estudios
- 395 participantes
- Modificación de estilos de vida 21 días – 6 meses
- Sólo 2 estudios reportaron específicamente la composición bacteriana

Houghton D. Diabetologia. 2018;61:1700



A

Study or Subgroup	Intervention Mean	Intervention SD	Intervention Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Candela et al. (2016)	0.015	0.032	21	0.023	0.06	19	83.6%	−0.01 [−0.04, 0.02]
Pedersen et al. (2016)	10.22	20.29	11	7.32	7.42	12	16.4%	7.90 [−4.80, 20.60]
Total (95% CI)			**32**			**31**	**100.0%**	**1.29 [−4.45, 7.03]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 10.26$; $Chi^2 = 1.49$, $df = 1$ ($P = 0.22$); $I^2 = 33\%$
Test for overall effect: $Z = 0.44$ ($P = 0.66$)

B

Study or Subgroup	Intervention Mean	Intervention SD	Intervention Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Candela et al. (2016)	0.001635	0.077885	21	0.00130588	0.061926	19	60.6%	0.00 [−0.04, 0.04]
Pedersen et al. (2016)	−1.1	2.39	11	1.05	2.36	12	39.4%	−2.15 [−4.05, −0.21]
Total (95% CI)			**32**			**31**	**100.0%**	**−0.85 [−2.91, 1.21]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 1.82$; $Chi^2 = 4.70$, $df = 1$ ($P = 0.03$); $I^2 = 79\%$
Test for overall effect: $Z = 0.81$ ($P = 0.42$)

C

Study or Subgroup	Intervention Mean	Intervention SD	Intervention Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Candela et al. (2016)	0.04	0.11	21	0.002	0.011	19	99.9%	0.04 [−0.01, 0.09]
Pedersen et al. (2016)	0.01	2.22	11	−0.34	1.14	12	0.1%	0.35 [−1.11, 1.81]
Total (95% CI)			**32**			**31**	**100.0%**	**0.04 [−0.01, 0.09]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.17$, $df = 1$ ($P = 0.68$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 1.59$ ($P = 0.11$)

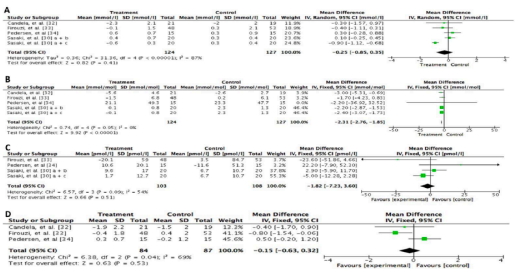
ESM Figure 1: Forest plots reporting the effects of Ma-Pi diet and prebiotic supplementation on *genus* bacteria *Bifidobacterium* (a), *Roseburia* (b) and *Lactobacillus* (c).

Houghton D. Diabetologia. 2018;61:1700

Otros hallazgos

- Dieta “convencional” DM:
  - Descenso en Furmicutes
  - Aumento de E. coli
- Dieta vegetariana
  - Aumento de Firmicutes
- Suplementación con probióticos
  - Aumento de Lactobacillus acidophilus
  - Aumento de Bifidobacterium

Houghton D. Diabetologia. 2018;61:1700



ESM Figure 2: Forest plots reporting the effects of dietary interventions on glucose control; fasting blood glucose (a), HbA1c (b), insulin (c) and HOMA-IR (d)

Houghton D. Diabetologia. 2018;61:1700

Impacto de dieta

- Agregar fibra y carbohidrato no digerible como oligofructosa
  - Es fermentado por microbiota
  - Aumenta el número de celulas enteroendocrinas
  - Aumenta secreción de GLP1
- Algunos gases producidos pueden estimular directamente la secreción de GLP-1 como H_2S (hidrógeno de sulfuro)

Gerard C. Front Endocrinol. 2019; online Jan 30

Probióticos y prevención de DMG: SPRING

	Summary			
	Placebo (n = 204)	Probiotics (n = 207)	Effect (95% CI)‡	P‡
GDM*	25 (12.3)	38 (18.4)	1.62 (0.91–2.89)	0.10
Fasting glucose, mmol/L [mg/dL]†§	4.3 (0.45) [77.5 (8.1)]	4.4 (0.5) [79.3 (9.0)]	0.085 (0.00053–0.17) [1.53 (0.0095–3.06)]	0.049
1-h glucose, mmol/L [mg/dL]†§	7.5 (1.6) [135.1 (28.8)]	7.6 (1.8) [136.9 (32.4)]	0.052 (−0.27 to 0.37) [0.94 (−4.86 to 6.66)]	0.75
2-h glucose, mmol/L [mg/dL]†§	6.3 (1.4) [113.5 (25.2)]	6.4 (1.5) [115.3 (27.0)]	0.13 (−0.15 to 0.40) [2.34 (−2.70 to 7.20)]	0.37

*Summary: n (%). Effect: odds ratio with placebo as referent. †Summary: mean (SD). ‡Effect: difference of means. Adjusted for BMI (25–29, 30–39, and 40+ kg/m^2) and patient center (RBWH, Redcliffe, Mater). §$n_{placebo}$ = 202; $n_{probiotics}$ = 205.

Callaway LK. Diabetes Care. 2019; online Jan 18.

Metanálisis probióticos

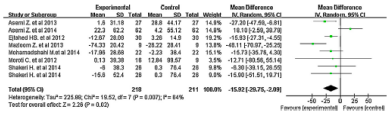


Fig. 2 – The effect of probiotics on FPG.

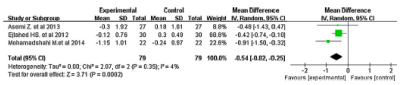


Fig. 3 – The effect of probiotics on glycosylated hemoglobin.

Zhang Q. Medicina. 2016;52:28

Metanálisis probióticos

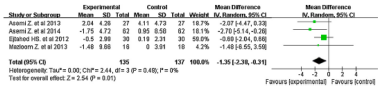


Fig. 4 – The effect of probiotics on insulin concentration.

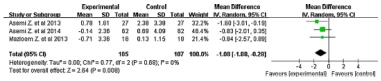


Fig. 5 – The effect of probiotics on HOMA-IR.

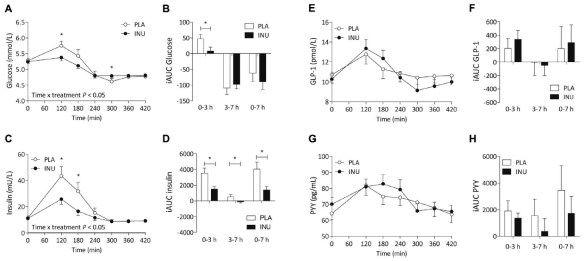
- Limitantes:
  - Estudio <8 semanas
  - Pequeño número de pacientes, el mayor fue de 60 pacientes por grupo
  - Heterogeneidad en la preparación

Zhang Q. Medicina. 2016;52:28

Inulina

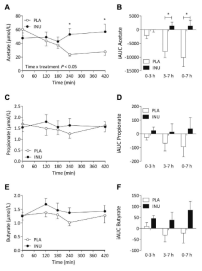
- Fructano
  - Fibra no digerible
  - Moléculas de fructuosa
  - Se considera prebiótico
- Se entrega a colon para que las bacterias lo fermenten y secretan ácidos grasos de cadena corta

Suplementación con inulina



Van der Beek CM. Metab Clin Exp. 2018;87:25

Suplementación con inulina



Van der Beek CM. Metab Clin Exp. 2018;87:25

Inulina en mujeres con DM-2

Variable	Period	Maltodextrin (control) group ($n=25$)	Inulin group ($n=24$)
FPG, mg/dL	Initial	157.76 ± 10.60	161.68 ± 15.10
	End	156.12 ± 14.17	146.60 ± 19.90[a,b]
HbA1c, %	Initial	8.20 ± 0.94	8.40 ± 0.94
	End	8.30 ± 1.09	7.70 ± 0.69[a,b]
Fasting insulin, μU/mL	Initial	13.16 ± 3.80	14.03 ± 4.30
	End	13.44 ± 4.80	9.29 ± 3.20[a]
HOMA-IR	Initial	5.15 ± 1.60	5.60 ± 2.00[a]
	End	5.20 ± 1.60	3.40 ± 1.40[a]

- RCT
- 2 meses
- 5 g bid inulina vs maltodextrina
- Todos con DM-2
- Menor ingesta calórica al final en el grupo de inulina

Gargari BP. Diabetes Metab J. 2013;37:140

Cuánto debemos consumir?

- La recomendación es que deberíamos consumir 25-30 g diarios de fibra on digeribel
- Por cada 100 g de alimento, cuánto hay de inulina?
  - Aspárragos: 2-3 g
  - Raíz de achicoria: 36-48 g
  - Ajo: 9-16 g
  - Alcachofas: 16-20 g
  - Jícama: 10-13 g
  - Cebolla: 1-8 g
  - Raíz de yacón: 7-8 g

Antidiabéticos y flora bacteriana

Glucose-lowering agent		Gut microbiota alteration: Increased abundance	Gut microbiota alteration: Decreased abundance	Research subjects
Biguanides	Metformin	*Escherichia* [1, 12, 24] *Shigella* [12] *Klebsiella* [12] *Salmonella* [12] *Adlercreutzia* [30] *Clostridium cocleatum* [43] *Akkermansia muciniphila* [24, 43, 44] *Bifidobacterium adolescentis* [24]	*Intestinibacter* [1, 24] *Clostridium* [12] *Eubacterium* [12]	T2DM patients [1, 24, 30] Old women with T2DM [12] HFD-fed mice [43, 44]
α-Glucosidase inhibitors	Acarbose	*Bifidobacterium longum* [23, 55] *Lactobacillus gasseri* [23] *Lactobacillus* [58] *Dialister* [58]	*Bacteroides plebeius* [23] *Bacteroides dorei/vulgatus* [23] *Clostridium boltleae* [23] *Butyricicoccus* [58] *Phascolarctobacterium* [58] *Ruminococcus* [58]	T2DM patients [23, 55] Prediabetic patients [58]
PPAR-γ partial agonist (Chinese medicine)	Danshensu Bingpian Zhi	*Akkermansia muciniphila* [67]	*Helicobacter marmotae* [67]	HFD-fed mice [67]
DPP-4 inhibitor	Vildagliptin	*Bacteroidetes* [68]	*Prevotellaceae* [68] *Ruminococcaceae* [68]	HFD/STZ SD rats [68]
	Sitagliptin	*Roseburia* [13] *Bifidobacterium* [13]	*Blautia* [13]	HF/HC-STZ SD rats [13]

Ly Y. J Diab Res. 2018; online May 7

alfa glucosidasa

- Algunos suplementos con probióticos con Lactobacillus tiene efecto inhibitorio sobre la glucosidase
- Acarbosa puede aumentar los niveles de butirato,
  - Aumenta la fermentación de fibra insoluble en el colon

Lv Y. J Diab Res. 2018; online May 7

Conclusiones

- Hay una desregulación de la flora bacteriana en pacientes obesos, con síndrome metabólico y diabetes
- La disbiosis puede ser el origen de la inflamación en el paciente diabético
- Si se modifica la flora bacteriana (y sus metabolitos) Podemos mejorar parámetros metabólicos
  - Transplante fecal
  - Probióticos
  - Fibra no digerible como inulina
- Dieta saludable, ejercicio, mayor consumo de fibra está asociado a un mejor perfil metabólico

Preguntas…

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:

www.EndoDrChen.com