



Facultad de Farmacia
Trabajo de Fin de Grado

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Curso 2023/24

El impacto del butirato en la
homeostasis de la glucemia en la
diabetes mellitus

Luis Alfredo Patiño Ospina

alu0101450933@ull.edu.es

Itahisa Marcelino Rodríguez

Víctor García Tagua

Índice

Índice.....	2
Índice de tablas y figuras.....	3
Datos referidos a la memoria.....	3
Abreviaturas.....	4
Resumen.....	5
Abstract.....	6
1. Introducción.....	6
Diabetes mellitus.....	6
Microbiota.....	7
Microbiota intestinal.....	8
Ácidos grasos de cadena corta.....	10
Butirato.....	11
2. Objetivos.....	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	14
3. Materiales y métodos.....	15
Tipo de estudio.....	15
Criterio de inclusión y exclusión.....	15
Procedimiento de búsqueda.....	16
4. Resultados y discusión.....	20
Fortalezas y limitaciones del estudio.....	24
Consideraciones metodológicas.....	24
Recomendaciones para futuras investigaciones.....	25
6. Conclusiones.....	26
7. Bibliografía.....	27
Anexos.....	34
Anexo 1.....	34

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Principales tipos de diabetes mellitus.....	7
Figura 2. Datos epidemiológicos de diabetes mellitus a nivel mundial.....	9
Figura 3. Composición de la microbiota en diferentes regiones corporales.....	10
Figura 4. Distribución de la microbiota intestinal humana en el adulto sano.....	11
Figura 5. Estructura química de los principales ácidos grasos de cadena corta como son el acetato (C2), propionato (C3) y butirato (C4).....	12
Figura 6. Producción de AGCC por parte de la MI a través de la fermentación de la fibra dietaria....	13
Tabla 1. Efectos y mecanismos del butirato sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos relacionados con la obesidad y el peso corporal.....	14
Figura 6. Criterios de inclusión/exclusión de las publicaciones.....	18
Figura 7. Esquema del procedimiento de la búsqueda sistemática.....	19
Tabla 2. Resultados sobre los efectos del butirato hallados en las publicaciones seleccionadas.....	24

Datos referidos a la memoria

Número de páginas de la memoria	46
Número de palabras totales de la memoria sin contar resumen, abstract, pie de tablas o figuras y referencias.	3868
Número de palabras del resumen	287
Número de palabras del abstract	241

Abreviaturas

ACC: Acetil-CoA carboxilasa.

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

Akt/PKB: Proteína quinasa B.

ATGL: Lipasa de triglicéridos adiposos.

COX-1: Citocromo c oxidasa-1.

CPT-1: Carnitina palmitoiltransferasa-1.

DM: Diabetes mellitus.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

DMG: Diabetes mellitus gestacional.

DVC: Complejo vagal dorsal.

FAS: Sintasa de ácidos grasos.

FID: Federación internacional de diabetes.

G6PC: Glucosa 6 fosfatasa catalítica.

GLP-1: Péptido similar al glucagón-1.

GLUT4: Transportador de glucosa-4.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HSL: Lipasa sensible a hormonas.

IMC: Índice de masa corporal.

MI: Microbiota intestinal.

NLRP3: Inflasoma.

NPY: Neuronas del neuropéptido Y solitario.

NTS: Neuronas dentro del núcleo del tracto solitario.

PCK1: Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

PPY: Polipeptido pancreático Y.

Th1: Células T auxiliar 1.

Th17: Células T auxiliar 17.

Th2: Células T auxiliar 2.

TMF: Trasplante de microbiota fecal

UCP1: Proteína desacopladora-1.

UCP2: Proteína desacopladora-2.

UCP3: Proteína desacopladora-3.

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus (DM) es una patología metabólica crónica que se caracteriza por una hiperglucemia persistente por alteraciones en la homeostasis de la glucemia. Existen varios tipos de diabetes, siendo las más comunes la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y diabetes mellitus gestacional (DMG). La DM1 es una enfermedad autoinmune que destruye las células beta pancreáticas, mientras que la DM2 se caracteriza por la resistencia a la insulina y la DMG es la que aparece durante el embarazo. La microbiota intestinal (MI) está compuesta por billones de microorganismos y desempeña un papel fundamental en la salud humana. Una MI en eubiosis cumple un rol protector evitando la aparición de patologías. A partir de la dieta, la MI produce metabolitos con efectos fisiológicos, entre estos encontramos el butirato, un ácido graso de cadena corta al que se le atribuyen potenciales beneficios metabólicos y antiinflamatorios.

Objetivo: Esta revisión sistemática se centra en los efectos del butirato sobre el control glucémico en la DM.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos científicas para recopilar los estudios más actualizados sobre los efectos del butirato en la homeostasis de la glucemia. Se analizaron los mecanismos de acción y las variaciones en la respuesta al butirato.

Resultados: Estudios en animales e *in vitro* han mostrado que el butirato puede mejorar el metabolismo energético, la permeabilidad intestinal, reducir la inflamación sistémica y los triglicéridos circulantes. En humanos, los resultados en cuanto a la efectividad sobre el control glucémico en pacientes con DM son inconsistentes.

Conclusiones: La eficacia del butirato en humanos no es concluyente. Se requiere más investigación para establecer protocolos estandarizados y evaluar el impacto del butirato en el manejo de la DM.

Palabras clave: ácidos grasos de cadena corta, control glucémico, microbiota intestinal, metabolismo energético.

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic pathology characterized by persistent hyperglycemia due to alterations in glycemic homeostasis. There are several types of diabetes, the most common being type 1 diabetes mellitus (DM1), type 2 diabetes mellitus (DM2) and gestational diabetes mellitus (GDM). DM1 is an autoimmune disease that destroys pancreatic beta cells, while DM2 is characterized by insulin resistance and GDM is the one that appears during pregnancy. The intestinal microbiota (IM) is composed of trillions of microorganisms and plays a fundamental role in human health. A microbiota in eubiosis plays a protective role in preventing the onset of pathologies. From the diet, the IM produces metabolites with physiological effects, including butyrate, a short-chain fatty acid with potential metabolic and anti-inflammatory benefits.

Objective: This systematic review focuses on the effects of butyrate on glycemic control in DM.

Methods: A systematic search of different scientific databases was performed to compile the most updated studies on the effects of butyrate on glycemic homeostasis. The mechanisms of action and variations in the response to butyrate were analyzed.

Results: Animal and *in vitro* studies have shown that butyrate can improve energy metabolism, intestinal permeability, reduce systemic inflammation and circulating triglycerides. In humans, results regarding effectiveness on glycemic control in patients with DM are inconsistent.

Conclusions: The efficacy of butyrate in humans is inconclusive. Further research is needed to establish standardized protocols and to evaluate the impact of butyrate in the management of DM.

Key words: short chain fatty acids, glycemic control, gut microbiota, energy metabolism.

1. Introducción

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una patología metabólica crónica que se caracteriza por una hiperglucemia persistente que ocurre cuando el páncreas ya no puede producir insulina o cuando el cuerpo ya no puede usar la insulina de manera efectiva, lo cual, a largo plazo, ocasiona daños significativos en el sistema cardiovascular, la retina, los riñones y el sistema nervioso periférico (1).

Los 3 tipos principales de DM son la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y diabetes mellitus gestacional (DMG) (Figura 1) (2).

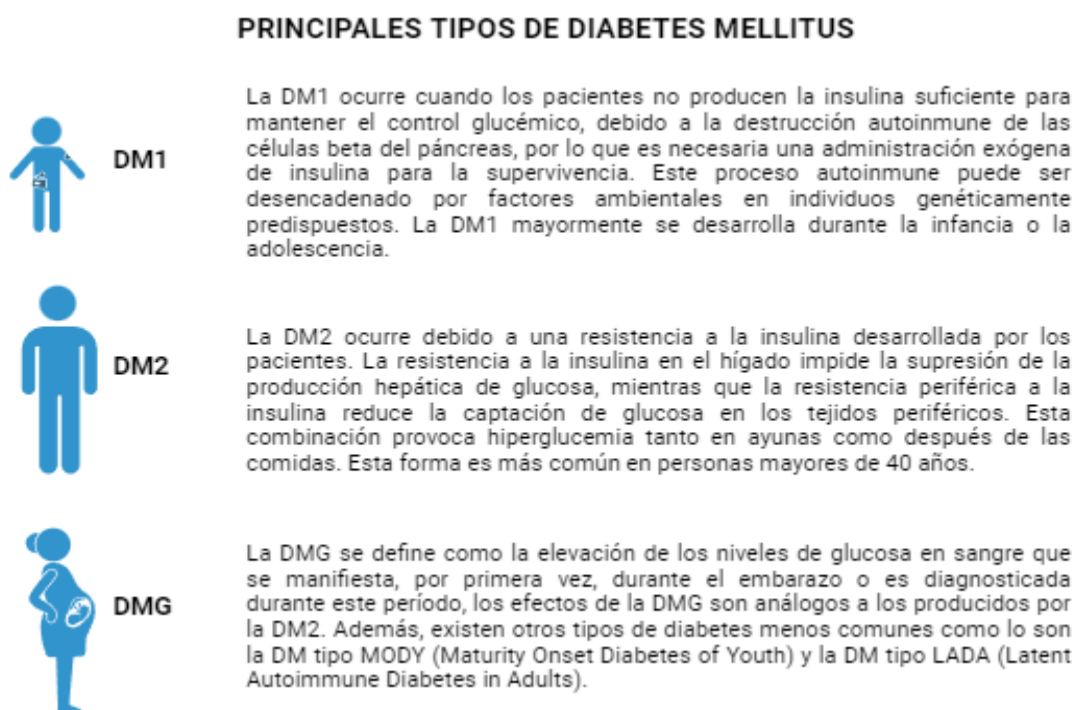
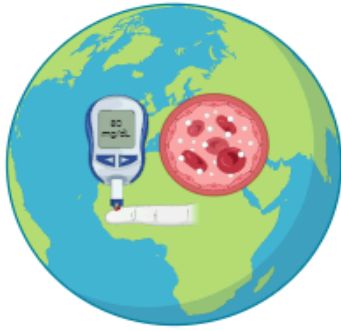


Figura 1. Principales tipos de diabetes mellitus. Elaboración propia usando la herramienta BioRender.

Extraído de (3-5).

Los casos de diabetes están en aumento en los últimos años. Esta tendencia se atribuye a múltiples factores como el consumo de dietas poco saludables y el sedentarismo, los cuales generan un ambiente obesogénico que eleva el índice de masa corporal (IMC) y la glucemia en ayunas en gran parte de la población (6). Según la Federación Internacional de la Diabetes (FID) (Figura 2) aproximadamente 537 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes, de los cuales 3 de cada 4 viven en países de ingresos bajos y medianos. 6,7 millones de muertes globales fueron atribuibles directamente a esta enfermedad en el año 2021 (7).



Según la FID aproximadamente 537 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes



6,7 millones de muertes a nivel global fueron atribuibles a la diabetes en el año 2021 según la FID



La FID pronostica que para el año el 2030 la prevalencia de diabetes a nivel mundial será de 643 millones de adultos diabéticos

Figura 2. Datos epidemiológicos de diabetes mellitus a nivel mundial. Fuente: Federación Internacional de la diabetes (7). Elaboración propia usando la herramienta BioRender.

Además, la FID proporciona un pronóstico para el año 2030 en cuanto a prevalencia de diabetes: 643 millones de adultos serán diabéticos para este año (7).

Microbiota

La microbiota es el conjunto de microorganismos que residen en un ambiente concreto. Estos pueden ser comensales, mutualistas o patógenos, se encuentran en todos los organismos pluricelulares, incluidas las plantas (8). Nuestro cuerpo es un ecosistema dinámico formado por gran variedad de microorganismos como bacterias, hongos, virus, arqueas y parásitos (8).

La microbiota humana cumple un papel clave en la salud, debido a que las comunidades microbianas que la conforman viven en simbiosis con el huésped, contribuyendo a la homeostasis, regulando diferentes procesos fisiológicos (9).

La composición de la microbiota en nuestro cuerpo varía según la zona corporal (9). En el ser humano se han identificado varios ecosistemas microbianos complejos (Figura 3), con características propias, entre los cuales resaltan: el intestino, la piel, el tracto respiratorio, la vagina y la cavidad oral (10).

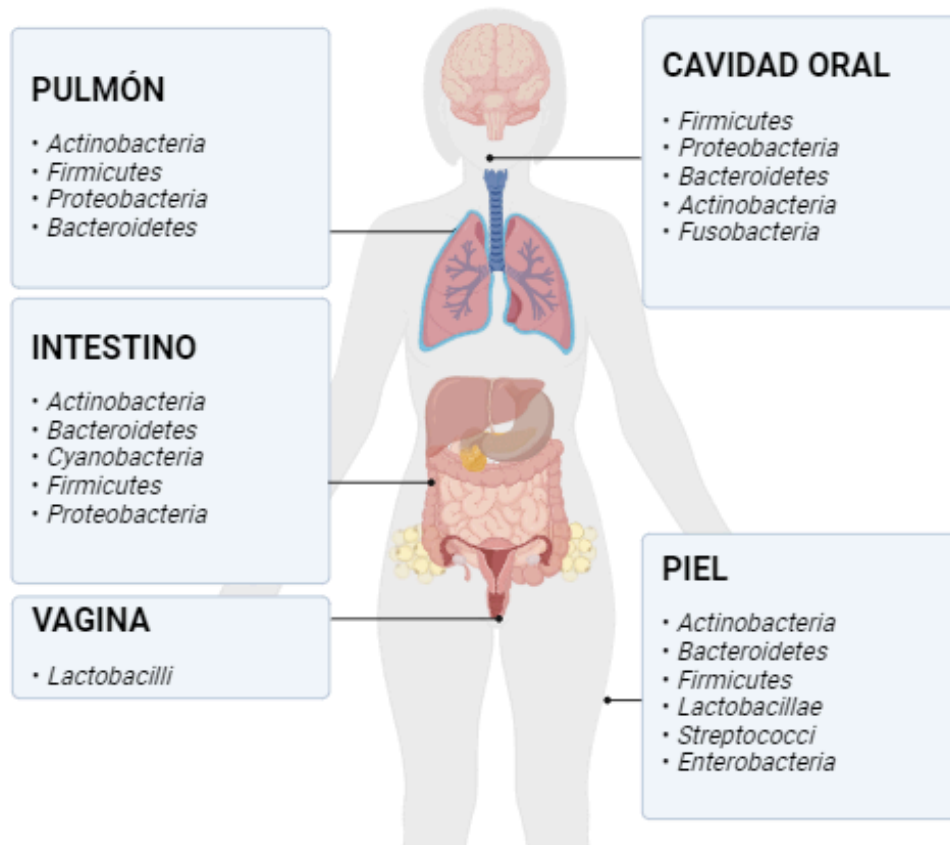


Figura 3. Composición de la microbiota en diferentes regiones corporales. Elaboración propia usando la herramienta BioRender adaptado de Hou *et al.*, 2022 (10).

Microbiota intestinal

El tracto gastrointestinal humano es el hábitat de más de 38 billones de bacterias (11). En general, se pensaba que la microbiota intestinal (MI) de un adulto albergaba entre 500 y 1000 especies de microorganismos, más un estudio reciente ha estimado que la microbiota humana está compuesta por más de 35000 especies bacterianas (12), entre las cuales destacan dos grandes grupos, los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* y un segundo grupo formado por los filos *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia* (10). El perfil de microorganismos antes mencionado se mantiene a través de todo el tracto gastrointestinal (Figura 4), con algunas variaciones en relación a la diversidad y cantidad según la localización en este (12).

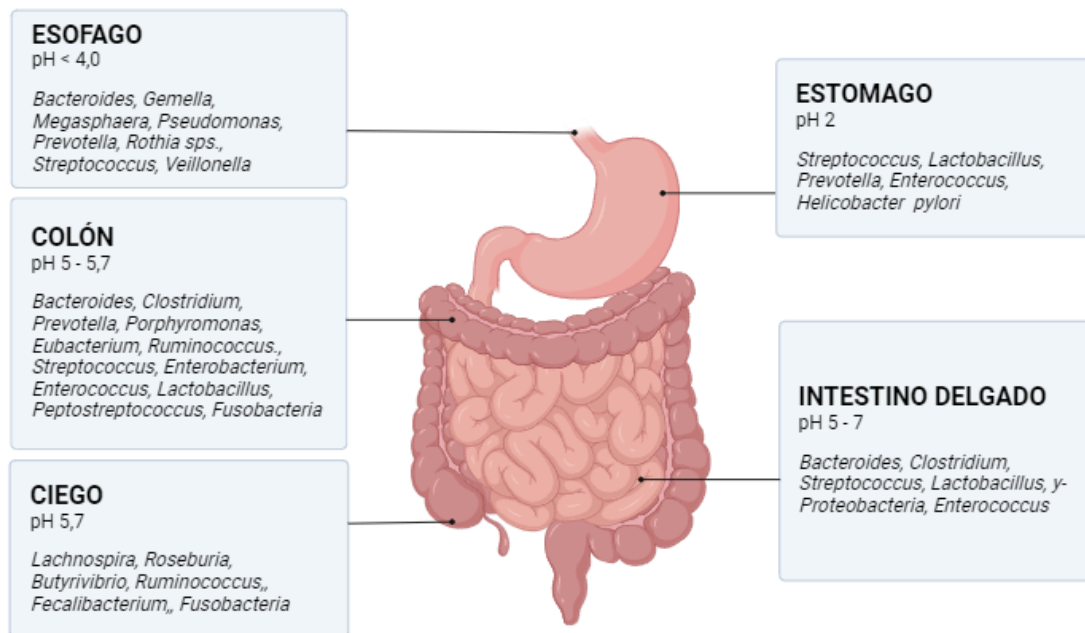


Figura 4. Distribución de la microbiota intestinal humana en el adulto sano. Elaboración propia usando la herramienta BioRender adaptado de Jandhyala *et al.*, 2015 (12).

La MI cumple un papel fundamental en la salud humana debido a que desempeña funciones metabólicas, inmunológicas y neuroconductuales (13). Además, cumple una función protectora evitando la colonización de microorganismos patógenos en el intestino (14).

La MI también tiene un rol clave en el metabolismo energético, la regulación del almacenamiento de la grasa corporal, la lipogénesis y la oxidación de los ácidos grasos (15) y está estrechamente vinculada con la respuesta inmunológica, ya que los microorganismos entéricos pueden facilitar el paso de macromoléculas y antígenos a través del epitelio intestinal (10). Además, la MI contribuye al desarrollo del sistema inmunológico a través de los tejidos linfoides asociados al intestino compuestos por células plasmáticas, linfocitos y placas de Peyer (10). Otro de los mecanismos por los cuales la MI influye en el sistema inmunológico es mediando la migración de neutrófilos, teniendo un impacto en la diferenciación de las células T en distintos tipos, como las células T auxiliares (Th1, Th2 y Th17) y las células T reguladoras (16).

A nivel neuroconductual, la evidencia experimental indica que diversos productos biológicamente activos generados por la MI pueden afectar al cerebro tanto de manera directa como indirecta (17).

La MI realiza fermentación anaerobia de la fibra dietética, llevando a la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el acetato (C2), propionato (C3) y butirato (C4), que

aumentan la velocidad de reparación y de la proliferación de las células del epitelio del colon y favorecen la diferenciación celular de las mismas (15). El propionato es metabolizado en el hígado, donde contribuye a la reducción de los niveles séricos de colesterol y glucosa, y el butirato es la fuente de energía principal para las células del epitelio del colon (15).

Ácidos grasos de cadena corta

Los AGCC son un grupo de ácidos grasos con cadenas carbonadas de menos de 6 carbonos (Figura 5).

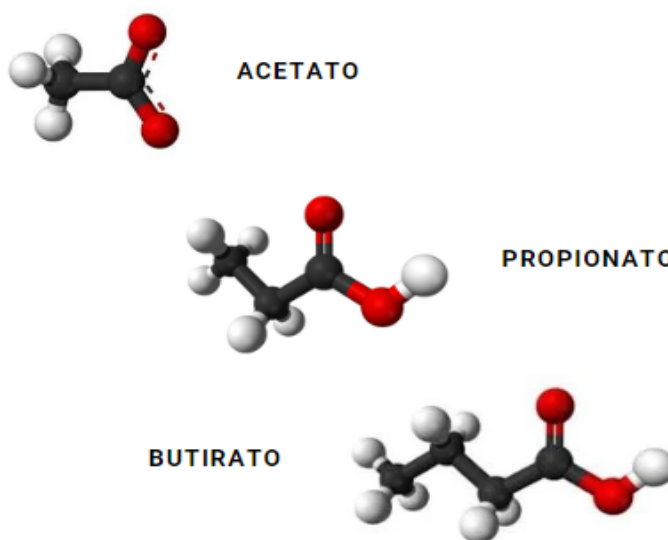


Figura 5. Estructura química de los principales ácidos grasos de cadena corta como son el acetato (C2), propionato (C3) y butirato (C4).

Se producen en el colon por la fermentación de fibra alimentaria soluble y almidón resistente por la MI (18). Los AGCC más abundantes en el intestino son el acetato, propionato y butirato (19). Los AGCC constituyen aproximadamente dos tercios de la concentración de aniones en el colon (20) y son aprovechados por las células que conforman el epitelio intestinal como sustrato energético para mantener la integridad y funcionalidad del intestino (Figura 6), así como la correcta producción de células *T helper*, anticuerpos y citocinas (21).

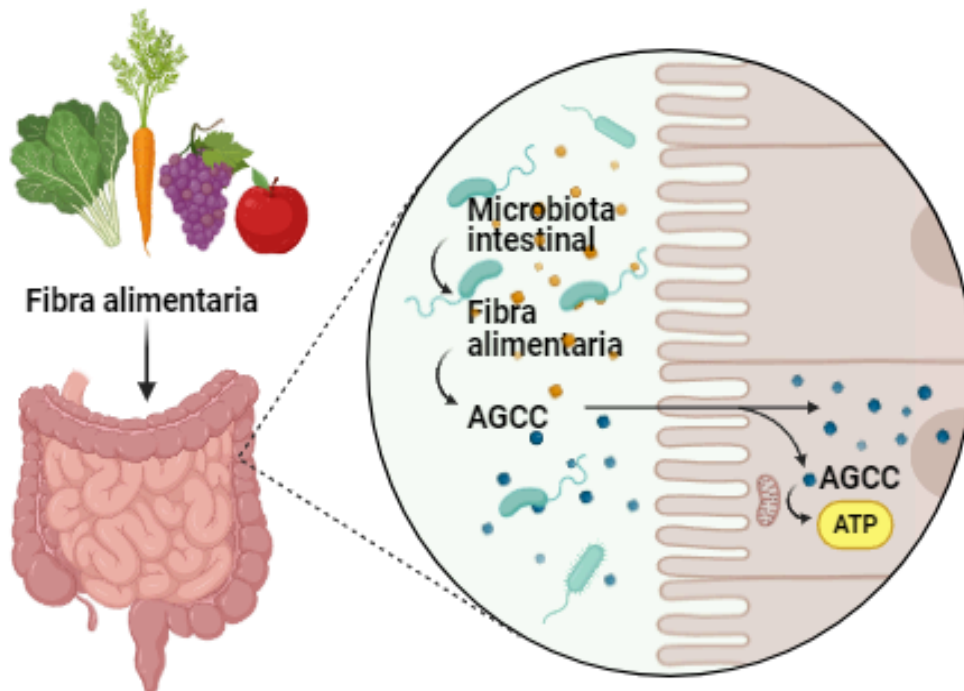


Figura 6. Producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de la microbiota intestinal a través de la fermentación de la fibra dietaria. Elaboración propia usando la herramienta BioRender.

En individuos sanos la relación molar de ácidos acético, propiónico y butírico en el colon es 60:20:20 respectivamente (22).

Butirato

El butirato o ácido butírico es un AGCC con una estructura monocarboxílica, saturada, de cadena abierta y formada por cuatro átomos de carbono (23). Es uno de los metabolitos provenientes de la fermentación que realiza la MI (18). Las bacterias productoras de butirato son anaerobias grampositivas y mayoritariamente del filo *Firmicutes* orden Clostridiales (24), pertenecientes a cuatro familias principales: *Clostridiaceae*, *Eubacteriaceae*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* (24). *Faecalibacterium prausnitzii* de la familia *Ruminococcaceae* y *Eubacterium rectale* de la familia *Eubacteriaceae* son las más conocidas productoras de butirato (24). Este butirato se puede producir a través de dos rutas metabólicas: en la primera, el butiril-CoA se fosforila para formar butiril-fosfato y se transforma en butirato mediante la enzima butirato quinasa; en la segunda vía, el resto CoA de butiril-CoA se transfiere a acetato mediante butiril-CoA:acetato CoA-transferasa, lo que lleva a la formación de butirato y acetil-CoA (23).

El 20% del total de AGCC producidos en el colon está formado por butirato, cuya producción es de 14.700-24.400 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de contenido luminal en el colon, y representa el 8% del total de AGCC en la vena porta (15-30 $\mu\text{mol}/\text{L}$) (15). Hasta el 95% del butirato producido por la MI es absorbido y rápidamente utilizado por los colonocitos, solo una pequeña parte (el 2%) llega hasta la circulación a través de la vena porta hepática (15, 24).

A continuación, se muestra un resumen (Tabla 1) de algunos de los efectos y mecanismos del butirato en modelos animales encontrados en la bibliografía (24).

Tabla 1. Efectos y mecanismos del butirato en modelos animales sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos relacionados con la obesidad y el peso corporal (24). Abreviaturas: ACC, acetil-CoA carboxilasa; Akt/PKB, proteína quinasa B; ATGL, lipasa de triglicéridos adiposos; COX-1, citocromo c oxidasa-1; CPT-1, carnitina palmitoiltransferasa-1; DVC, complejo vagal dorsal; FAS, sintasa de ácidos grasos; G6PC, glucosa 6 fosfatasa catalítica; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; GLUT4, transportador de glucosa-4; HSL, lipasa sensible a hormonas; NLRP3, inflasoma; NPY, neuronas del neuropéptido Y; NTS, neuronas dentro del núcleo del tracto solitario; PCK1, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; PPY, polipéptido pancreático Y; UCP1, proteína desacopladora-1; UCP2, proteína desacopladora-2; UCP3, proteína desacopladora-3.

EFECTOS Y MECANISMOS DEL BUTIRATO EN MODELOS ANIMALES	
Efecto	Actividad y mecanismo
Aumento del gasto energético:	* Termogénesis del tejido adiposo marrón (BAT): ↑ expresión UCP1.
	* Termogénesis del tejido adiposo blanco (WAT): ↑ expresión UCP1.
	* Lipogénesis: expresión FAS, ↑ fosforilación ACC.
	* Lipólisis adiposa: ↑ fosforilación ATGL, HSL.
	* Oxidación de ácidos grasos: ↑ expresión CPT-1, COX-1, UCP2, UCP3, ↑ función mitocondrial.
Disminución de la ingesta de energía:	* Supresión del apetito: ↓ actividad de neuronas orexigénicas (NPY) y ↑ actividad de neuronas anorexigénicas (NTS y DVC).
	* Aumento de la saciedad: ↑ niveles GLP-1 y PYY.
	* Aumento de la producción de leptina.
Mejora de la homeostasis de la glucosa:	* Aumento de la sensibilidad a la insulina: ↑ expresión GLUT4.
	* Disminución de la producción de glucosa hepática: ↓ expresión G6PC, PCK1.
Reducción de la resistencia a la insulina:	* Inhibición de la inflamación: ↓ activación NLRP3.
	* Mejora del estrés oxidativo: ↑ expresión factor 2.
Protección contra el cáncer:	* Inhibición de la proliferación celular: Inhibición de HDAC, ↑ acetilación.
	* Inducción de la diferenciación celular: Inhibición de HDAC, ↑ acetilación.
	* Apoptosis: Inhibición de HDAC, ↑ acetilación.
	* Modulación de la expresión génica (oncogenes, genes supresores de tumores): Inhibición de HDAC, ↑ acetilación.
Otros efectos:	* Modificación de la microbiota intestinal: ↑ bacterias productoras de butirato.
	* Mejora de la función de las células beta pancreáticas: Inhibición de HDAC, ↑ acetilación.
	* Regulación de la señalización hormonal: ↑ Akt/PKB

2. Objetivos

Objetivo general

Recopilar los conocimientos más actualizados sobre el impacto del butirato en la homeostasis de la glucemia en la DM mediante una búsqueda bibliográfica y el análisis de los artículos encontrados.

Objetivos específicos

- Revisar y filtrar la bibliografía actual disponible sobre los efectos del butirato sobre el control de la glucemia y DM.
- Establecer una relación entre el butirato administrado exógenamente o producido por la microbiota con mejores pronósticos en la DM.

3. Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica disponible para la elaboración de este estudio, con el objetivo de sintetizar los conocimientos más actualizados sobre el impacto del butirato en la homeostasis de la glucemia en la DM. Para este estudio, se ha utilizado el modelo de declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), una guía metodológica que asegura la inclusión de toda la información recomendada (25).

Criterio de inclusión y exclusión

Con el fin de acotar y precisar la búsqueda, se establecieron una serie de criterios para la inclusión y exclusión de documentos (Figura 7).

Criterios de inclusión/exclusión

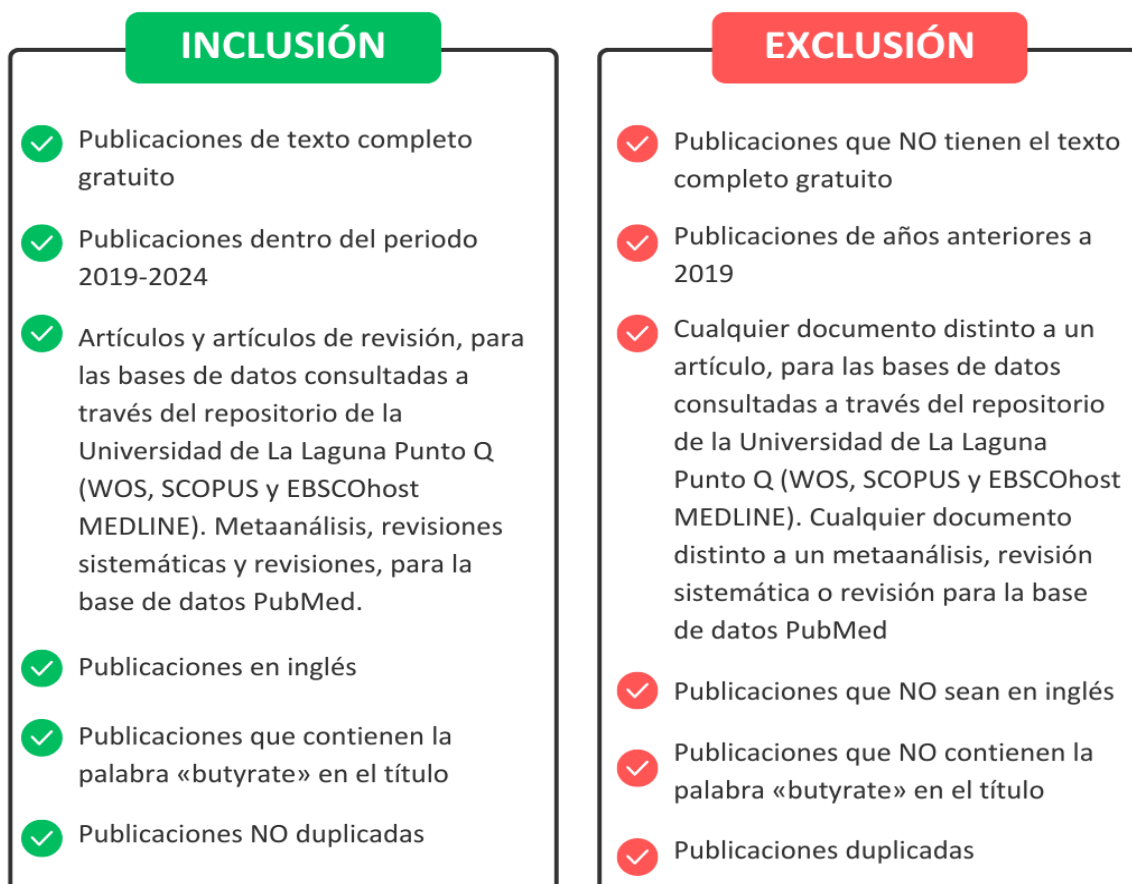


Figura 7. Criterios de inclusión/exclusión de las publicaciones.

Procedimiento de búsqueda

Para el procedimiento de búsqueda de este estudio se identificaron las palabras clave derivadas de la pregunta de investigación planteada. La búsqueda de los términos se realizó completamente en inglés para asegurar una mejor calidad en los estudios encontrados, por lo que los términos buscados fueron «*microbiota*», «*gut microbiota*», «*diabetes*» y «*butyrate*». Una vez concretada la combinación de los términos relevantes para los objetivos de este estudio, se procedió a realizar la búsqueda en las distintas bases de datos. Se consultaron las bases de datos del repositorio de la Universidad de La Laguna Punto Q (WoS, SCOPUS y EBSCOhost MEDLINE). Además, también se ha consultado la base de datos PubMed, haciéndolo de manera externa al repositorio de la Universidad de La Laguna Punto Q.

En el primer paso del procedimiento se hizo una búsqueda de los términos clave en las distintas bases de datos sin aplicación de filtros (Figura 8). Se obtuvieron un total de 1784 publicaciones disponibles.

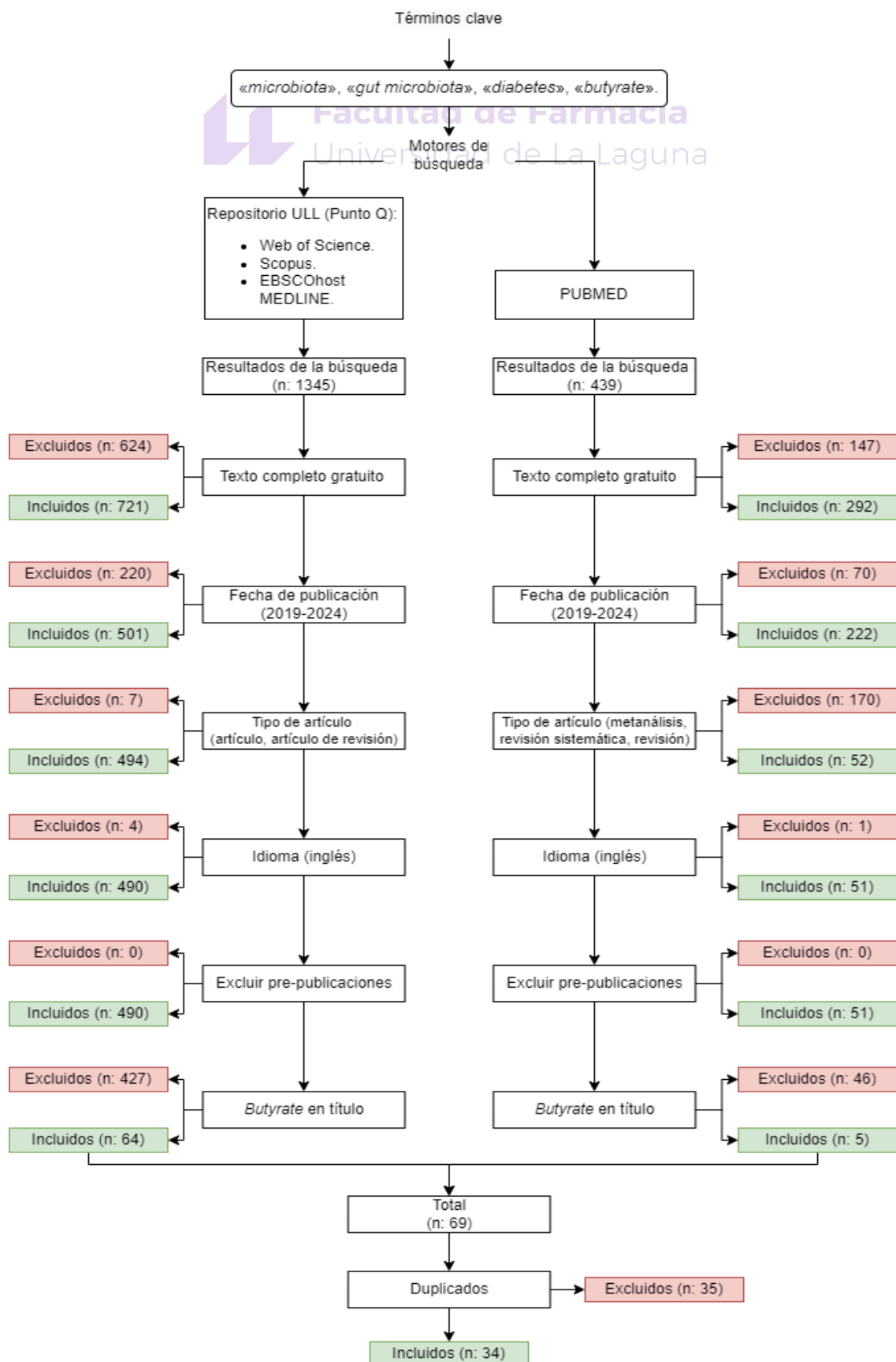


Figura 8. Esquema del procedimiento de la búsqueda sistemática.

Seguido a esto, para acotar más la búsqueda se aplicaron los criterios de inclusión/exclusión y se hizo uso en todas las bases de datos del filtro de búsqueda «sólo mostrar publicaciones de texto completo gratuito». Se obtuvieron un total de 1013 publicaciones disponibles después de realizar dicha acción.

A continuación, se aplicaron los criterios de inclusión/exclusión y se utilizó en todas las bases de datos el filtro por «fecha de publicación» y se estableció un rango de búsqueda desde el año 2019 hasta el 2024, obteniendo un total de 723 publicaciones disponibles.

Seguidamente se quiso aplicar un filtro de búsqueda que permitiera distinguir las publicaciones según el tipo de artículo. En este punto, se encontró una diferencia entre los filtros de búsqueda de las bases de datos del repositorio de la Universidad de La Laguna Punto Q y PubMed, debido a que en WoS, SCOPUS y EBSCOhost MEDLINE en el filtro de búsqueda «tipo de artículo» solo permitía seleccionar las opciones «artículos» y «artículos de revisión» y en el filtro de búsqueda de «tipo de artículo» en PubMed no aparecen las mismas opciones seleccionables que en las otras bases de datos. Para seguir haciendo un cribado lo más estandarizado y sistemático posible, se decidió utilizar el filtro de búsqueda antes mencionado en todas las bases de datos, seleccionando las opciones «artículos y artículos de revisión» para WoS, SCOPUS y EBSCOhost MEDLINE y seleccionando las opciones de «revisiones», «revisiones sistemáticas» y «metanálisis» para la bases de datos PubMed. Una vez aplicados estos criterios de búsqueda, las publicaciones disponibles fueron 546.

Después, se aplicaron los criterios de inclusión/exclusión y se utilizó en todas las bases de datos el filtro de búsqueda «idioma de la publicación» y se seleccionó únicamente el idioma inglés, lo cual arrojó 541 publicaciones con estas características.

A continuación, se quiso aplicar el filtro de búsqueda «excluir pre publicaciones». En las bases de datos del repositorio de la Universidad de La Laguna Punto Q, ese filtro ya está preestablecido desde el inicio de la búsqueda y no se puede cambiar, mientras que en PubMed si es seleccionable y se aplicó. Después de esta acción no hubo ninguna modificación en la cantidad de publicaciones disponibles. Se mantuvo la cifra de 541 publicaciones.

En el siguiente paso, aplicando los criterios de inclusión/exclusión se filtraron manualmente las 541 publicaciones encontradas en todas las bases de datos, seleccionando únicamente a las que tuvieran el término «butyrate» en el título de la publicación. Después de esto se obtuvieron 69 publicaciones.

A continuación, se revisaron esas 69 publicaciones para excluir las que estaban duplicadas. Esta depuración se realizó de dos maneras diferentes. Se hizo de forma manual y también usando el

software Zotero, el cual es un gestor bibliográfico. De las 2 maneras se obtuvieron los mismos resultados. Se encontraron 35 publicaciones duplicadas. Después de realizar esta acción con las publicaciones encontradas en todas las bases de datos se obtuvo un total de 34 publicaciones que cumplían con las características de la búsqueda.

Al final de nuestra búsqueda obtuvimos un total de 34 publicaciones que cumplían con todos los requisitos de búsqueda establecidos.

4. Resultados y discusión

Tras el procedimiento de búsqueda, habiendo aplicado los criterios de inclusión/exclusión, se analizaron 34 publicaciones para esta revisión (Anexo 1).

Estudios realizados en modelos animales y cultivos celulares (26-29) evidenciaron una reducción significativa de la glucemia en ayunas tras la suplementación con butirato. Se expone que el butirato mejora la sensibilidad a la insulina, aumenta la secreción de GLP-1, estimulando la captación de la glucosa circulante por parte de las células y regula la producción de glucosa en el hígado (gluconeogénesis). La suplementación con butirato también demostró aumentar la tolerancia a la glucosa, medida mediante pruebas como la curva de tolerancia oral a la glucosa y también aumentó la sensibilidad a la insulina a nivel celular, permitiendo que las células respondan mejor a la insulina y capturen más glucosa de la sangre, todo esto en un modelo con roedores (30).

El butirato ha demostrado proteger y aumentar la viabilidad de las células beta pancreáticas en estudios experimentales *in vitro* (31-33). Esto se debe a que el butirato reduce la expresión de genes inflamatorios inducidos por IL-1 β , reduce el estrés oxidativo (disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno) y la apoptosis celular en estas células. Un estudio realizado en cultivos celulares de islotes de roedores (34) y otro realizado en un modelo animal con roedores (35) observaron un aumento en la secreción de insulina por parte de las células beta tras la suplementación con butirato. Esto se atribuye a la mejora de la función mitocondrial y la estimulación de la señalización de insulina en estas células. El butirato demostró proteger contra la apoptosis celular de las células beta pancreáticas en un estudio experimental *in vitro* (31).

También se debe de comentar, que en un estudio de casos-controles (36) se administró 4 gramos de butirato sódico a personas con DM1 durante 4 semanas, sin obtener cambios significativos en la glucosa en sangre en ayunas, HbA1c, sensibilidad a la insulina y marcadores inflamatorios. Una revisión bibliográfica (37) concluyó que los estudios de intervención con butirato en humanos no han mostrado mejoras significativas en el control de la glucemia en individuos metabólicamente comprometidos.

Por otro lado, varios estudios experimentales realizados en roedores y en humanos (26, 27), (30) observaron que el butirato disminuyó la permeabilidad intestinal, debido al aumento de la expresión de proteínas de unión estrecha en el intestino, como la Zonula occludens-1 y ocludina aumentando la protección del paso de sustancias nocivas desde el intestino hacia la sangre. Además, en el estudio realizado por Wang y colaboradores (26) también se observó

que los pacientes con DM2 tenían niveles más altos de lipopolisacáridos séricos y D-lactato, lo que se relaciona con permeabilidad intestinal. El butirato redujo los marcadores inflamatorios sistémicos en múltiples estudios realizados en modelos animales y cultivos celulares (26, 34). Esto se debe a su capacidad para inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias.

Algunos estudios realizados en modelos *in vitro* y animales con DM (28-30) observaron una reducción del IMC y del peso corporal tras la suplementación con butirato. También se demostró una correlación inversa entre el IMC y el nivel de butirato circulante en humanos: niveles inferiores de butirato circulante predominan en individuos con un IMC elevado (38). En un estudio experimental con roedores con DM la suplementación con butirato redujo los niveles de triglicéridos en sangre (26). Dos estudios *in vitro* (31, 39) demostraron que el butirato aumentó la oxidación de ácidos grasos y la acetilación de histonas. En otro estudio hecho en un modelo con roedores (40) el butirato aumentó el metabolismo sistémico.

En una revisión bibliográfica (15) se nombró a un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos con DM (41) donde se demostró un aumento significativo en la concentración postprandial de GLP-1 después de la suplementación con butirato. En otra revisión (42), el butirato mostró potencial en estudios experimentales para mejorar la DM2, aunque las intervenciones en humanos han tenido resultados mixtos, con efectos positivos solo a corto plazo. En un estudio de casos-controles en mujeres embarazadas (43) se afirmó que existe una relación inversamente proporcional entre los niveles de butirato y el riesgo de padecer DMG. Esta asociación se mantuvo significativa incluso después de ajustar por factores de riesgo clínicos. Adicionalmente, se encontraron estudios que relacionan al butirato con variaciones de la MI en animales con DM. En un estudio realizado en felinos con diabetes donde estudiaron sus heces, se observó una disminución en la diversidad de la MI y también en la cantidad de cepas bacterianas productoras de butirato (44). El butirato podría contribuir a restaurar la diversidad microbiana normal y mejorar la salud intestinal en personas con diabetes. En un estudio experimental con roedores en donde se suplementó a un grupo de ratones con butirato sódico y después se hizo un trasplante de microbiota fecal (TMF) a ratones estériles tratados con antibióticos, se asoció la suplementación con butirato sódico con un aumento de la cantidad de las especies bacterianas productoras de butirato en la microbiota intestinal (26). En un estudio en roedores con DM2 (45) se asoció una MI reducida en bacterias productoras de butirato con la DM2.

En la Tabla 2, se muestran a modo de resumen los principales resultados obtenidos de cada una de las publicaciones en relación a los efectos del butirato en relación a la homeostasis de la glucemia o procesos relacionados.

Tabla 2. Resultados sobre los efectos del butirato hallados en las publicaciones seleccionadas.
 Abreviaturas: DM, diabetes mellitus; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; HbA1c, hemoglobina glicosilada; MI, microbiota intestinal

Principales resultados	Estudio (primer autor, año)
Efectos directos del butirato en el control glucémico	
Disminución de la glucemia en ayunas	—Wang <i>et al.</i> , 2021. (26) —Huang <i>et al.</i> , 2023. (27) —Liu <i>et al.</i> , 2022. (28) —Yu <i>et al.</i> , 2023. (29)
Aumento de la tolerancia a la glucosa	—Kushwaha <i>et al.</i> , 2022. (30)
Disminución de la resistencia a la insulina	—Kushwaha <i>et al.</i> , 2022. (30)
Aumento de viabilidad de las células beta pancreáticas	—Hu <i>et al.</i> , 2020. (31) —Prause <i>et al.</i> , 2021. (32) —Mayorga-Ramos <i>et al.</i> , 2022. (33)
Aumento de la secreción de insulina	—Pedersen <i>et al.</i> , 2023. (34) —Wang <i>et al.</i> , 2022. (35)
Disminución de la apoptosis celular	—Hu <i>et al.</i> , 2020. (31)
Efectos secundarios del butirato en el control glucémico	
Disminución de la permeabilidad intestinal	—Wang <i>et al.</i> , 2021. (26) —Huang <i>et al.</i> , 2023. (27) —Kushwaha <i>et al.</i> , 2022. (30)
Disminución de marcadores inflamatorios	—Wang <i>et al.</i> , 2021. (26) —Pedersen <i>et al.</i> , 2022. (34)
Disminución del índice de masa corporal (o del peso)	—Liu <i>et al.</i> , 2022. (28) —Kushwaha <i>et al.</i> , 2022. (30) —Yu <i>et al.</i> , 2023. (29)
Disminución de trigliceridemia	—Wang <i>et al.</i> , 2021. (26)
Aumento de oxidación de ácidos grasos	—Zhao <i>et al.</i> , 2020. (39)
Aumento en la acetilación de histonas	—Zhao <i>et al.</i> , 2020. (39)
Disminución del estrés oxidativo	—Hu <i>et al.</i> , 2020. (31)
Mejora del metabolismo sistémico	—Turchi <i>et al.</i> , 2023. (40)
Efectos del butirato poco significativos en el control glucémico	
Sin cambios significativos en la glucosa en sangre en ayunas, HbA1c, sensibilidad a la insulina y marcadores inflamatorios.	—De Groot <i>et al.</i> , 2020. (36) —Van Deuren <i>et al.</i> , 2022. (37)
Efectos del butirato independientes del control glucémico	
	—Xu <i>et al.</i> , 2023. (46) —Fagundes <i>et al.</i> , 2024. (47) —Wang <i>et al.</i> , 2019. (48) —Xu <i>et al.</i> , 2019. (49) —Huang <i>et al.</i> , 2023. (50) —Ge <i>et al.</i> , 2023. (51) —Min <i>et al.</i> , 2023. (52) —Yao <i>et al.</i> , 2022. (53) —Xi <i>et al.</i> , 2022. (54) —Zhang <i>et al.</i> , 2024. (38) —Peng <i>et al.</i> , 2023. (24) —Cui <i>et al.</i> , 2022. (55) —Siproth <i>et al.</i> , 2023. (56) —McMurdie <i>et al.</i> , 2022. (57) —Stoeva <i>et al.</i> , 2021. (58) —Pedersen <i>et al.</i> , 2022. (59)
Butirato y DM	
Aumento de la concentración postprandial de GLP-1	—Coppola <i>et al.</i> , 2021. (15) —Roshanavan <i>et al.</i> , 2017. (41)
Mejora la DM2	—Arora <i>et al.</i> , 2021. (42)
Disminución del riesgo de padecer diabetes gestacional	—Han <i>et al.</i> , 2024. (43)
Disminución de la diversidad microbiana de la MI (en DM)	—Kieler <i>et al.</i> , 2019. (44) —Noureldei <i>et al.</i> , 2020. (45)
Aumento de las especies productoras de butirato en la MI	—Wang <i>et al.</i> , 2021. (26)

Aunando toda la información y a modo de conclusión, podemos decir que los efectos del butirato sobre el control glucémico han sido inconsistentes. Los hallazgos muestran que el butirato tiene varios efectos beneficiosos en modelos animales y en estudios *in vitro*, como la reducción de la glucemia en ayunas (26-29) la mejora de la tolerancia a la glucosa y el aumento de la sensibilidad a la insulina (30), el aumento de la secreción de insulina (34, 35), y la viabilidad de las células beta pancreáticas (31-33). Además, diversos estudios han demostrado que el butirato tiene otros efectos fisiológicos que actúan sobre el control glucémico en menor medida. Por ejemplo, en modelos animales e *in vitro* se observó una disminución de la permeabilidad intestinal (26, 27, 30, 34) lo que brinda protección contra el paso de sustancias nocivas desde el intestino hacia la sangre y favorece a la reducción de la inflamación sistémica, la cual es un factor en la patogénesis de la DM. También, estudios en animales e *in vitro* han demostrado que la suplementación con butirato puede reducir el IMC y el peso corporal (28-30), así como disminuir los niveles de triglicéridos en sangre (26) y aumentar la oxidación de los ácidos grasos (31, 39) y la acetilación de histonas (40). Estas mejoras metabólicas podrían contribuir indirectamente a un mejor control glucémico a través de diferentes mecanismos.

No obstante, en humanos los resultados no han sido consistentes. Por ejemplo, en dos estudios (36, 37) no encontraron cambios significativos en la glucosa en sangre en ayunas, HbA1c, sensibilidad a la insulina y marcadores inflamatorios tras la suplementación con butirato. Esto sugiere que, aunque el butirato puede tener beneficios metabólicos generales, su impacto directo en el control glucémico puede ser limitado o depender de otros factores no controlados en los estudios.

Los resultados de esta revisión bibliográfica sugieren que el butirato tiene un impacto potencial en la DM. Los hallazgos sugieren que el butirato podría tener un rol en la regulación de la glucemia y en la protección y funcionalidad pancreática, aspectos que se ven alterados en la DM. Además, se ha documentado que el butirato ejerce otros efectos fisiológicos que pueden contribuir indirectamente al control glucémico. Sin embargo, la mayoría de estos hallazgos provienen de estudios en animales e *in vitro*. En humanos, el impacto directo del butirato sobre el control glucémico es limitado y no hay consistencia en los resultados de diferentes estudios. Por lo tanto, a pesar de los beneficios del butirato observados en esta revisión los resultados no son concluyentes.

Por otra parte, esta revisión bibliográfica también nos dejó otros hallazgos interesantes que no tratan de los efectos directos del butirato sobre la homeostasis de la glucemia, sin embargo nos hacen cuestionar sobre la importancia que tiene la MI, especialmente las bacterias productoras

de butirato en la salud y en algunas patologías metabólicas como la DM. La disbiosis de la MI ha sido objeto de estudio en diversas investigaciones y muchas de ellas apuntan a que existe una relación entre esta y la DM (60). Por ejemplo, en pacientes con DM2, se han observado cambios en la abundancia de bacterias como *Lactobacillus* y *Faecalibacterium prausnitzii*, aunque estos hallazgos son inconsistentes entre diferentes estudios, sugiriendo la necesidad de más investigación (61). También, en pacientes con DM1, se ha encontrado una disminución de la diversidad microbiana y alteraciones en géneros bacterianos como *Clostridium* y *Bacteroides*, lo que podría contribuir a la disfunción de la barrera intestinal, inflamación y respuestas autoinmunes que pueden desencadenar la destrucción de las células beta pancreáticas (62, 63). Además, el desequilibrio en la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* ha sido asociado con trastornos metabólicos como la diabetes, aunque los resultados han sido contradictorios. (64). Por lo tanto, destacando los resultados de múltiples estudios y la complejidad de la relación entre la diabetes y la disbiosis de la MI, particularmente la reducción de las bacterias productoras de butirato y de la diversidad bacteriana en general, despierta el interés para seguir investigando alrededor de esto en los próximos años.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Esta revisión sistemática tuvo un proceso de selección meticuloso y estandarizado, utilizando múltiples bases de datos y criterios de inclusión/exclusión rigurosos. La combinación de estudios *in vitro*, en modelos animales, en humanos y revisión de la bibliografía proporcionó una visión amplia de los posibles efectos del butirato. Sin embargo, hubo limitaciones importantes. La heterogeneidad de los estudios, tanto en diseño como en población, dificultó la síntesis de los resultados. Además, muchos estudios se realizaron en modelos animales o *in vitro*, limitando la extrapolación a humanos. La falta de estudios clínicos a largo plazo en humanos fue una limitación importante, y la variabilidad en las dosis y formas de administración del butirato añadió complejidad a la interpretación de los resultados.

Consideraciones metodológicas

Durante la revisión de las publicaciones vimos que la calidad de los estudios variaba y en algunos de ellos había problemas metodológicos. Por ejemplo, encontramos que las muestras eran muy pequeñas y los periodos de seguimiento muy cortos. Además, la inclusión de estudios de diferentes tipos (*in vitro*, en animales y en humanos), la heterogeneidad en los enfoques de intervención y las diferencias entre las medidas utilizadas en los resultados también dificultaron la comparación directa de los hallazgos.

Recomendaciones para futuras investigaciones

Las futuras investigaciones deberían centrarse en la realización de ensayos clínicos aleatorizados, controlados y a largo plazo en humanos, que evalúen, no solo los efectos directos del butirato sobre el control glucémico, sino también su impacto en la inflamación sistémica y la composición de la microbiota intestinal. Además, realizar estudios comparativos entre las diferentes formas de administración del butirato: directa (suplementación oral, intragástrica) o indirecta (a través de la fibra dietética, TMF, probióticos de nueva generación, etc.) podrían proporcionar información valiosa sobre las estrategias más efectivas para utilizar el butirato en el manejo de la DM.

6. Conclusiones

- El butirato ha demostrado tener un potencial prometedor para mejorar parámetros metabólicos e inflamatorios en modelos animales y estudios *in vitro*.
- La efectividad del butirato sobre el control glucémico en humanos con DM sigue siendo incierta y controvertida.
- Es necesario realizar más investigaciones clínicas para poder establecer con más precisión el papel del butirato en el control glucémico en pacientes con DM.
- Los ensayos clínicos futuros deben enfocarse en determinar las dosis óptimas, las formas más efectivas de administración y los mecanismos subyacentes de acción del butirato, considerando también su impacto a largo plazo en la salud metabólica de los pacientes con DM. Además, sería interesante investigar más sobre el uso de butirato como una terapia coadyuvante en la DM, en lugar de como una terapia independiente.

7. Bibliografía

1. Diabetes [Internet]. Paho.org. [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
2. Federación Española de Diabetes - FEDE [Internet]. Fedesp.es. [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.fedesp.es/portal/diabetes/>
3. Brutsaert EF. Diabetes mellitus (DM) [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/diabetes-mellitus-d>.
4. La Diabetes [Internet]. Gob.es. [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/diabetes/diabetes.htm>
5. Diabetes gestacional [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000896.htm>.
6. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 10 (1): 107-111.
7. What is diabetes [Internet]. International Diabetes Federation. 2023 [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/>
8. Crudele L, Gadaleta RM, Cariello M, Moschetta A. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. *EBioMedicine*. 2023; 97: 104821.
9. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis*. 2022; 13 (4): 1106-1126.
10. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 135.
11. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016; 14 (8): e1002533.

12. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (29): 8787-803.
13. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018; 361: k2179.
14. Carbone EA, D'Amato P, Vicchio G, De Fazio P, Segura-Garcia C. A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. *Eur Psychiatry*. 2020; 64 (1): e2.
15. Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules*. 2021; 26 (3): 682.
16. Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology*. 2018; 154 (1): 28-37.
17. Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, Moran TH, Pasricha PJ. Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016; 22 (2): 201-12.
18. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, Hubert JA, Szeto D, Yao X, Forrest G, Marsh DJ. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35240.
19. Pace F, Rudolph SE, Chen Y, Bao B, Kaplan DL, Watnick PI. The Short-Chain Fatty Acids Propionate and Butyrate Augment Adherent-Invasive *Escherichia coli* Virulence but Repress Inflammation in a Human Intestinal Enteroid Model of Infection. *Microbiol Spectr*. 2021; 9 (2): e0136921.
20. Mortensen PB, Clausen MR. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996; 216: 132-48.
21. Kong D, Schipper L, van Dijk G. Distinct Effects of Short Chain Fatty Acids on Host Energy Balance and Fuel Homeostasis With Focus on Route of Administration and Host Species. *Front Neurosci*. 2021; 15: 755845.
22. Otten BMJ, Stijns MMJPE, Troost FJ. A Combination of Acetate, Propionate, and Butyrate Increases Glucose Uptake in C2C12 Myotubes. *Nutrients*. 2023; 15 (4): 946.

23. Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, Ma X. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr*. 2018; 9 (1): 21-29.
24. Peng K, Dong W, Luo T, Tang H, Zhu W, Huang Y, Yang X. Butyrate and obesity: Current research status and future prospect. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1098881.
25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71.
26. Wang H, Song W, Wu Q, Gao X, Li J, Tan C, Zhou H, Zhu J, He Y, Yin J. Fecal Transplantation from db/db Mice Treated with Sodium Butyrate Attenuates Ischemic Stroke Injury. *Microbiol Spectr*. 2021; 9 (2): e0004221.
27. Huang Y, Wang Z, Ye B, Ma JH, Ji S, Sheng W, Ye S, Ou Y, Peng Y, Yang X, Chen J, Tang S. Sodium butyrate ameliorates diabetic retinopathy in mice via the regulation of gut microbiota and related short-chain fatty acids. *J Transl Med*. 2023; 21 (1): 451.
28. Liu L, Chen Y, Wu Q, Shu A, Sun J. Sodium Butyrate Attenuated Diabetes-Induced Intestinal Inflammation by Modulating Gut Microbiota. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022; 2022: 4646245.
29. Yu Y, Jia YY, Li HJ. Sodium butyrate improves mitochondrial function and kidney tissue injury in diabetic kidney disease via the AMPK/PGC-1 α pathway. *Ren Fail*. 2023; 45 (2): 2287129.
30. Kushwaha V, Rai P, Varshney S, Gupta S, Khandelwal N, Kumar D, Nilkanth Gaikwad A. Sodium butyrate reduces endoplasmic reticulum stress by modulating CHOP and empowers favorable anti-inflammatory adipose tissue immune-metabolism in HFD fed mice model of obesity. *Food Chem (Oxf)*. 2022; 4: 100079.
31. Hu S, Kuwabara R, de Haan BJ, Smink AM, de Vos P. Acetate and Butyrate Improve β -cell Metabolism and Mitochondrial Respiration under Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (4): 1542.
32. Prause M, Pedersen SS, Tsonkova V, Qiao M, Billestrup N. Butyrate Protects Pancreatic Beta Cells from Cytokine-Induced Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (19): 10427.

33. Mayorga-Ramos A, Barba-Ostria C, Simancas-Racines D, Guamán LP. Protective role of butyrate in obesity and diabetes: New insights. *Front Nutr.* 2022; 9: 1067647.
34. Pedersen SS, Prause M, Sørensen C, Størling J, Moritz T, Mariño E, Billestrup N. Targeted Delivery of Butyrate Improves Glucose Homeostasis, Reduces Hepatic Lipid Accumulation and Inflammation in db/db Mice. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (5): 4533.
35. Wang S, Yuan M, Zhang L, Zhu K, Sheng C, Zhou F, Xu Z, Liu Q, Liu Y, Lu J, Wang X, Zhou L. Sodium butyrate potentiates insulin secretion from rat islets at the expense of compromised expression of β cell identity genes. *Cell Death Dis.* 2022; 13 (1): 67.
36. de Groot PF, Nikolic T, Imangaliyev S, Bekkering S, Duinkerken G, Keij FM, Herrema H, Winkelmeijer M, Kroon J, Levin E, Hutten B, Kemper EM, Simsek S, Levels JHM, van Hoorn FA, Bindraban R, Berkvens A, Dallinga-Thie GM, Davids M, Holleman F, Hoekstra JBL, Stroes ESG, Netea M, van Raalte DH, Roep BO, Nieuwdorp M. Oral butyrate does not affect innate immunity and islet autoimmunity in individuals with longstanding type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2020; 63 (3): 597-610.
37. van Deuren T, Blaak EE, Canfora EE. Butyrate to combat obesity and obesity-associated metabolic disorders: Current status and future implications for therapeutic use. *Obes Rev.* 2022; 23 (10): e13498.
38. Zhang S, Zhang Y, Li J, Wang X, Zhang M, Du M, Jiang W, Li C. Butyrate and Propionate are Negatively Correlated with Obesity and Glucose Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024; 17: 1533-1541.
39. Zhao T, Gu J, Zhang H, Wang Z, Zhang W, Zhao Y, Zheng Y, Zhang W, Zhou H, Zhang G, Sun Q, Zhou E, Liu Z, Xu Y. Sodium Butyrate-Modulated Mitochondrial Function in High-Insulin Induced HepG2 Cell Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 1904609.
40. Turchi R, Sciarretta F, Ceci V, Tiberi M, Audano M, Pedretti S, Panebianco C, Nesci V, Paziienza V, Ferri A, Carotti S, Chiurchiù V, Mitro N, Lettieri-Barbato D, Aquilano K. Butyrate prevents visceral adipose tissue inflammation and metabolic alterations in a Friedreich's ataxia mouse model. *iScience.* 2023; 26 (10): 107713.
41. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, Jafarabadi MA, Hedayati M, Ghavami A, Alipour S, Alamdari NM, Barati M, Ostadrahimi A. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2

Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res.* 2017; 49 (11): 886-891.

42. Arora T, Tremaroli V. Therapeutic Potential of Butyrate for Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 761834.

43. Han W, Wang J, Yan X, Liu C, Huang J, Zhang L, Zhang Y, Zhao Y, Hou Y, Zheng W, Li G. Butyrate and iso-butyrate: a new perspective on nutrition prevention of gestational diabetes mellitus. *Nutr Diabetes.* 2024; 14 (1): 24.

44. Kieler IN, Osto M, Hugentobler L, Puetz L, Gilbert MTP, Hansen T, Pedersen O, Reusch CE, Zini E, Lutz TA, Bjørnvad CR. Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 4822.

45. Noureldein MH, Bitar S, Youssef N, Azar S, Eid AA. Butyrate modulates diabetes-linked gut dysbiosis: epigenetic and mechanistic modifications. *J Mol Endocrinol.* 2020; 64 (1): 29-42.

46. Xu J, Wang R, Liu W, Yin Z, Wu J, Yu X, Wang W, Zhang H, Li Z, Gao M, Zhu L, Zhan X. The specificity of ten non-digestible carbohydrates to enhance butyrate-producing bacteria and butyrate production *in vitro* fermentation. *Food Science and Human Wellness.* 2023; 12 (6): 2344-2354.

47. Fagundes RR, Belt SC, Bakker BM, Dijkstra G, Harmsen HJM, Faber KN. Beyond butyrate: microbial fiber metabolism supporting colonic epithelial homeostasis. *Trends Microbiol.* 2024; 32 (2): 178-189.

48. Wang SY, Li JY, Xu JH, Xia ZS, Cheng D, Zhong W, Lai Y, Yu T, Chen QK. Butyrate suppresses abnormal proliferation in colonic epithelial cells under diabetic state by targeting HMGB1. *J Pharmacol Sci.* 2019; 139 (4): 266-274.

49. Xu F, Zhu L, Qian C, Zhou J, Geng D, Li P, Xuan W, Wu F, Zhao K, Kong W, Qin Y, Liang L, Liu L, Liu X. Impairment of Intestinal Monocarboxylate Transporter 6 Function and Expression in Diabetic Rats Induced by Combination of High-Fat Diet and Low Dose of Streptozocin: Involvement of Butyrate-Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Activation. *Drug Metab Dispos.* 2019; 47 (6): 556-566.

50. Huang S, Chen J, Cui Z, Ma K, Wu D, Luo J, Li F, Xiong W, Rao S, Xiang Q, Shi W, Song T, Deng J, Yin Y, Tan C. *Lachnospiraceae*-derived butyrate mediates protection of high fermentable fiber against placental inflammation in gestational diabetes mellitus. *Sci Adv.* 2023; 9 (44): eadi7337.
51. Ge X, Zheng M, Hu M, Fang X, Geng D, Liu S, Wang L, Zhang J, Guan L, Zheng P, Xie Y, Pan W, Zhou M, Zhou L, Tang R, Zheng K, Yu Y, Huang XF. Butyrate ameliorates quinolinic acid-induced cognitive decline in obesity models. *J Clin Invest.* 2023; 133 (4): e154612.
52. Min HK, Na HS, Jhun J, Lee SY, Choi SS, Park GE, Lee JS, Um IG, Lee SY, Seo H, Shin TS, Kim YK, Lee JJ, Kwok SK, Cho ML, Park SH. Identification of gut dysbiosis in axial spondyloarthritis patients and improvement of experimental ankylosing spondyloarthritis by microbiome-derived butyrate with immune-modulating function. *Front Immunol.* 2023; 14: 1096565.
53. Yao Y, Sun S, Gu J, Ni H, Zhong K, Xu Q, Zhou D, Wang X, Gao L, Zhu X. Roux-en-Y reconstruction alleviates radical gastrectomy-induced colitis via down-regulation of the butyrate/NLRP3 signaling pathway. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104347.
54. Cheng X, Zhou T, He Y, Xie Y, Xu Y, Huang W. The role and mechanism of butyrate in the prevention and treatment of diabetic kidney disease. *Front Microbiol.* 2022; 13: 961536.
55. Cui J, Ramesh G, Wu M, Jensen ET, Crago O, Bertoni AG, Gao C, Hoffman KL, Sheridan PA, Wong KE, Wood AC, Chen YI, Rotter JI, Petrosino JF, Rich SS, Goodarzi MO. Butyrate-Producing Bacteria and Insulin Homeostasis: The Microbiome and Insulin Longitudinal Evaluation Study (MILES). *Diabetes.* 2022; 71 (11): 2438-2446.
56. Siptroth J, Moskalenko O, Krumbiegel C, Ackermann J, Koch I, Pospisil H. Variation of butyrate production in the gut microbiome in type 2 diabetes patients. *Int Microbiol.* 2023; 26 (3): 601-610.
57. McMurdie PJ, Stoeva MK, Justice N, Nemchek M, Sieber CMK, Tyagi S, Gines J, Skennerton CT, Souza M, Kolterman O, Eid J. Increased circulating butyrate and ursodeoxycholate during probiotic intervention in humans with type 2 diabetes. *BMC Microbiol.* 2022; 22 (1): 19.
58. Stoeva MK, Garcia-So J, Justice N, Myers J, Tyagi S, Nemchek M, McMurdie PJ, Kolterman O, Eid J. Butyrate-producing human gut symbiont, *Clostridium butyricum*, and its role in health and disease. *Gut Microbes.* 2021; 13 (1): 1-28.

59. Pedersen SS, Prause M, Williams K, Barrès R, Billestrup N. Butyrate inhibits IL-1 β -induced inflammatory gene expression by suppression of NF- κ B activity in pancreatic beta cells. *J Biol Chem*. 2022; 298 (9): 102312.



Facultad de Farmacia

Universidad de La Laguna

60. 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 Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2020; 12 (11): 3239.

61. Letchumanan G, Abdullah N, Marlini M, Baharom N, Lawley B, Omar MR, Mohideen FBS, Addnan FH, Nur Fariha MM, Ismail Z, Pathmanathan SG. Gut Microbiota Composition in Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Observational Studies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 943427.

62. Abuqwider J, Corrado A, Scidà G, Lupoli R, Costabile G, Mauriello G, Bozzetto L. Gut microbiome and blood glucose control in type 1 diabetes: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1265696.

63. Zhou H, Zhao X, Sun L, Liu Y, Lv Y, Gang X, Wang G. Gut Microbiota Profile in Patients with Type 1 Diabetes Based on 16S rRNA Gene Sequencing: A Systematic Review. *Dis Markers*. 2020; 2020: 3936247.

64. Li J, Wang M, Ma S, Jin Z, Yin H, Yang S. Association of gastrointestinal microbiome and obesity with gestational diabetes mellitus-an updated globally based review of the high-quality literatures. *Nutr Diabetes*. 2024; 14 (1): 31.

Anexos

Anexo 1. Características principales de los resultados obtenidos.

Primer autor, año	Tipo de estudio	Muestra	Propósito de la investigación	Resultados
Wang <i>et al.</i> , 2021 (26)	Experimentación animal (modelo ratón). Casos-contrroles.	37 humanos que sufrieron ictus agudo isquémico y con DM2. 37 humanos que sufrieron ictus agudo isquémico pero sin DM2. Población de ratones no declarada.	Establecer si la modificación de la MI con butirato sódico en roedores con DM disminuye el daño ante un accidente cerebrovascular isquémico agudo.	El tratamiento con butirato sódico en ratones: ↓ glucosa en sangre en ayunas. ↓ triglicéridos. = colesterol. ↓ Inflamación sistémica. ↑ expresión de proteínas de unión estrecha: ZO-1, Occludina-4. = diversidad microbiana. ↑ abundancia de bacterias productoras de butirato. Tratamiento con FMT en ratones: = glucosa en sangre en ayunas. = triglicéridos. = peso corporal. Tratamiento con FMT en ratones tratados con BS: ↑ expresión de proteínas de unión estrecha: ZO-1, Occludina-4 (mejor preservación de la barrera intestinal).
De Groot <i>et al.</i> , 2020 (36)	Ensayo controlado aleatorio. Experimentación animal (modelo ratón).	30 personas con DM1 de larga duración (15 tomaron 4g de butirato sódico al día y 15 tomaron placebo).	Estudiar el efecto del butirato oral frente al placebo sobre la regulación de la glucosa y las variables inmunes en participantes humanos con diabetes tipo 1 de larga duración.	Tratamiento con butirato oral: = glucosa en sangre en ayunas. = hemoglobina A1c (HbA1c). = sensibilidad a la insulina. = marcadores inflamatorios. = células T CD8 específicas de IA-2.
Xu <i>et al.</i> , 2023 (46)	Experimentación <i>in vitro</i> .	Muestras fecales de 7 donantes sanos y 11 con DM2.	Conocer la especificidad de 10 fibras dietéticas para el aumento en la producción de butirato.	No hay datos sobre glucemia.

Huang <i>et al.</i> , 2023 (27)	Experimentación animal (modelo ratón).	3 grupos de ratones: Grupo de control, grupo diabetico, grupo diabetico + suplementación con butirato. Periodo de tratamiento 12 semanas.	Establecer si el butirato mejora la retinopatía diabética.	Tratamiento con butirato sódico por sonda en ratones con DM: ↓ glucosa en sangre después de 12 semanas de tratamiento. ↓ consumo de agua. ↓ consumo de alimentos. Expresión de proteínas de unión estrecha: ↑ ZO-1. ↑ Ocludina.
Kieler <i>et al.</i> , 2019 (44)	Experimentación animal (modelo gato).	Muestras fecales de 82 gatos de Dinamarca y Suiza. 23 con DM y 15 con Obesidad y 24 con Linfoma de Hodgkin.	Confirmar que gatos diabéticos tenían una MI alterada y disminución en bacterias productoras de butirato.	No hay datos sobre glucemia. Los gatos con DM tienen: ↓ diversidad microbiana. ↓ bacterias productoras de butirato.
Pedersen <i>et al.</i> , 2023 (34)	Experimentación <i>in vitro</i> Experimentación animal (modelos de ratón).	Se aislaron islotes pancreáticos de ratones db/db macho de 9 y 13 semanas de edad. Ratones db/db macho de cinco semanas de edad.	Demostrar que la suplementación con butirato mejora la homeostasis de la glucosa, acumulación de lípidos y marcadores de inflamación.	No hay datos sobre glucemia. El butirato en ratones con DM: ↑ secreción de insulina en islotes. ↑ expresión de genes relacionados con los islotes. ↓ muerte de los islotes.
Liu <i>et al.</i> , 2022 (28)	Experimentación animal (modelo ratón).	3 grupos de ratones con DM. Grupo control, grupo modelo (administración solución salina al 0,9%) y grupo tratamiento (administración 1000 mg de SB/kg/d).	Investigar cómo el butirato de sodio (SB) controla la microbiota intestinal para reducir la inflamación intestinal provocada por la diabetes.	Tratamiento con butirato intragástrico 1000 mg/kg/d en ratones con DM: ↓ glucosa en sangre en ayunas. ↓ peso. ↓ consumo de agua. ↓ consumo de alimentos.
Prause <i>et al.</i> , 2021 (32)	Experimentación <i>in vitro</i> .	Islotes pancreáticos de ratones.	Demostrar que el butirato protege las células beta del páncreas respecto a la inflamación inducida por citocinas.	No hay datos sobre glucemia.

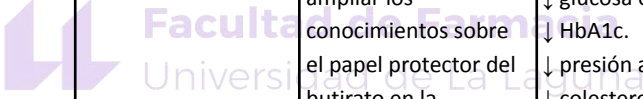
Fagundes <i>et al.</i> , 2024 (47)	Revisión bibliográfica.		Estudiar cómo el metabolismo de la fibra produce butirato y como este favorece a la homeostasis epitelial del colon.	No hay datos sobre glucemia.
Han <i>et al.</i> , 2024 (43)	Casos-contróles.	99 mujeres embarazadas (49 con DMG y 50 control).	Aclarar la asociación del butirato y el isobutirato con la DMG.	<p>No hay datos sobre glucemia.</p> <p>Niveles altos de butirato en sangre: ↓ riesgo de DMG tanto en el primero como en el segundo trimestre.</p> <p>La asociación entre el butirato y la DMG se mantuvo significativa incluso después de ajustar por factores de riesgo clínicos.</p> <p>Niveles altos de isobutirato en sangre en el segundo trimestre: ↑ riesgo de DMG.</p> <p>Las mujeres con DMG tienen: ↓ niveles de butirato tanto en el primero como en el segundo trimestre. ↑ niveles de isobutirato tanto en el primero como en el segundo trimestre. = relación butirato/isobutirato en el grupo de DMG.</p>
Huang <i>et al.</i> , 2023 (50)				<p>No hay datos sobre glucemia.</p> <p>Las mujeres con DMG tienen: ↑ niveles TNF alfa en placenta. ↑ niveles TNF alfa en suero de la vena umbilical. ↑ niveles de TNF alfa en suero de la arteria umbilical.</p>

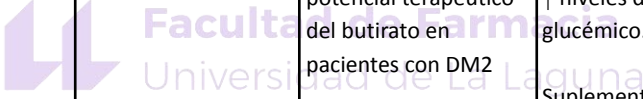
Turchi <i>et al.</i> , 2023 (40)	Experimentación animal (modelo ratón).	4 ratones macho.	Analizar los efectos de la ataxia de Friedreich sobre el tejido adiposo blanco visceral y, también, su relación con la producción de butirato por la microbiota intestinal.	<p>No hay datos sobre glucemia.</p> <p>Suplementación dietética con butirato: Mejora el metabolismo sistémico y del tejido adiposo blanco visceral (ratones KIKO).</p> <p>Los ratones FA presentan disbiosis intestinal (menor abundancia de bacterias productoras de butirato).</p> <p>Tejido adiposo blanco visceral (ratones FA) muestra expresión alterada de genes inflamatorios y angiogénicos.</p>
Hu <i>et al.</i> , 2020 (31)	Experimentación <i>in vitro</i> .	5 donantes cadavéricos (1 hombre y 4 mujeres) y líneas celulares comerciales.	Analizar los efectos del butirato y el acetato sobre las células beta de los islotes de Langerhans.	<p>No hay datos sobre glucemia.</p> <p>En condiciones normales, el acetato y el butirato: ↑ viabilidad de las células beta y los islotes.</p> <p>En presencia de un estresor metabólico (estreptozotocina) el acetato y el butirato: ↓ apoptosis celular. ↑ viabilidad de las células beta y los islotes. ↓ sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y de óxido nítrico.</p>
Zhao <i>et al.</i> , 2020 (39)	Experimentación <i>in vitro</i> .	<p>Las células HepG2 (línea celular de hepatocitos).</p> <p>Las células se cultivaron en medio MEM con alto contenido de glucosa (Gibco) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 % y penicilina-estreptomina al 1 % a 37° C en una incubadora de células con 95 % de aire/5 % de CO₂.</p>	Investigar la influencia y el mecanismo subyacente del butirato en la biogénesis y función de las mitocondrias dentro de los hepatocitos con alto contenido de insulina.	<p>No hay datos sobre glucemia.</p> <p>El butirato de sodio usado en mitocondrias de hepatocitos: ↓ expresión de 35 genes (regulación negativa). ↑ expresión de 19 genes (regulación positiva). ↑ efecto protector contra el estrés oxidativo en las mitocondrias de los hepatocitos. ↑ oxidación de ácidos grasos. ↑ acetilación de histonas. ↑ expresión de <i>GPR43</i> en células hepatocitos.</p>

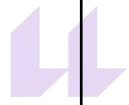
Wang <i>et al.</i> , 2019 (48)	<p>Experimentación animal (modelo ratón).</p> <p>Experimentación <i>in vitro</i>.</p>	<p>24 ratones y se dividieron en 4 grupos: Grupo control, grupo control butirato, grupo DM, grupo DM + butirato.</p> <p>Células del epitelio del colon humano.</p>	<p>Investigar la expresión de <i>HMGB1</i> y <i>RAGE</i>, y su asociación con la hiperproliferación del epitelio colónico en estado diabético.</p>	<p>No hay datos sobre glucemia.</p> <p>Tratamiento con butirato al 5% (en dieta estándar):</p> <p>↓ expresión de ARNm ↓ proteínas de <i>HMGB1</i> ↓ <i>RAGE</i></p> <p>En células del epitelio del colon humano:</p> <p>↓ expresión de ARNm ↓ proteínas de <i>HMGB1</i> ↓ <i>RAGE</i></p>
Kushwaha <i>et al.</i> , 2022 (30)	<p>Experimentación animal (modelo ratón).</p>	<p>2 grupos de ratones obesos:</p> <p>-Grupo tratado con butirato de sodio - Grupo de control sin tratamiento.</p>	<p>Investigar el efecto del butirato de sodio sobre el estrés y la inflamación en el retículo endoplasmático en un modelo de ratones.</p>	<p>Los ratones db/db tratados con butirato de sodio:</p> <p>↑ mejor tolerancia a la glucosa. ↑ sensibilidad a la insulina. ↑ expresión de proteínas de unión estrecha: ZO-1 , Occludina-4 (relacionadas con una menor permeabilidad intestinal) ↓ permeabilidad intestinal. ↓ peso corporal. ↓ ingesta de alimentos. ↓ peso del tejido adiposo blanco. ↓ masa grasa. = masa magra ↓ niveles de la enzima hepática AST. = niveles de la enzima hepática ALT.</p>
Pedersen <i>et al.</i> , 2022 (34)	<p>Experimentación <i>in vitro</i>.</p>	<p>Cultivo celular y aislamiento de islotes de ratón.</p>	<p>Investigar los mecanismos por los cuales el butirato ejerce actividad antiinflamatoria en las células beta.</p>	<p>No hay datos sobre glucemia.</p> <p>El tratamiento con butirato:</p> <p>↓ expresión de genes inflamatorios inducida por IL-1β. ↓ producción de NO.</p>
Xu <i>et al.</i> , 2019 (49)	<p>Experimentación animal (modelo ratón).</p>	<p>Población de ratones no declarada.</p>	<p>Investigar si la diabetes regula negativamente la función y expresión de <i>MCT6</i> intestinal y el posible mecanismo en ratones diabéticos inducido por una combinación de una dieta rica en grasas y dosis bajas de estreptozocina.</p>	<p>No hay datos sobre glucemia.</p>

<p>Yu <i>et al.</i>, 2023 (29)</p>	<p>Experimentación animal (modelo ratón).</p> <p>Experimentación <i>in vitro</i>.</p>	<p>32 ratones: - 16 ratones db/db. - 16 ratones db/m.</p> <p>Cultivo y tratamiento celular (riñón humano).</p>	<p>Investigar el mecanismo por el cual el butirato de sodio (NaBut) mejora la función mitocondrial y la lesión del tejido renal en la enfermedad renal diabética (ERD) a través de la vía AMPK/PGC-1α.</p>	<p>Tratamiento con 1000 mg/kg/d de butirato sódico en ratones db/db: ↓ glucosa en sangre. ↓ peso corporal.</p> <p>Tratamiento con 1000 mg/kg/d de butirato sódico en ratones db/m: = metabolismo renal. = tolerancia a la glucosa. = resistencia a la insulina.</p>
<p>Ge <i>et al.</i>, 2023 (51)</p>	<p>Casos-controles (humanos).</p> <p>Experimentación animal (modelos de ratón).</p> <p>Experimentación animal (<i>C. elegans</i>).</p> <p>Experimentación <i>in vitro</i>.</p>	<p>84 pacientes con DB2. 42 obesos y 42 normopeso.</p> <p>40 ratones.</p>	<p>Observar los efectos del butirato sobre el ácido quinolínico. Posible disminución del ácido quinolínico que conlleva una disminución de la disfunción cognitiva asociada a este.</p>	<p>No hay datos sobre glucemia.</p> <p>Suplementación con butirato: ↑ crecimiento neurítico y ↓ disfunción cognitiva asociada al ácido quinolínico (en ratones obesos). ↑ crecimiento neurítico y ↓ disfunción cognitiva asociada al ácido quinolínico (en <i>C. elegans</i>). ↓ parámetros asociados a disfunción cognitiva (en modelo celular).</p>
<p>Min <i>et al.</i>, 2023 (52)</p>	<p>Casos-controles (humanos).</p>	<p>Heces de: - 33 pacientes con espondiloartritis axial (EspAax). - 20 pacientes sanos (control).</p>	<p>Investigar las diferencias en la microbiota intestinal de pacientes con EspAax con respecto a un grupo de pacientes sanos (controles).</p>	<p>No hay datos sobre glucemia.</p> <p>Los pacientes con EspAax tuvieron: ↓ diversidad microbiana. ↑ especies Bacteroides y Streptococcus. ↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (bacteria productora de butirato).</p>

Yao <i>et al.</i> , 2022 (53)		Heces de 102 pacientes. Ratones.	Analizar los efectos de la derivación gástrica en Y de Roux (Y-R) sobre la ruta metabólica butirato/NLRP3.	No hay datos sobre glucemia. Microbiota procedente de pacientes Y-R: Inhibe el desarrollo de colitis en ratones. ↓ colitis inducida por dextro sulfato sódico en ratones. Mayor cantidad de variedades productoras de butirato en el grupo Y-R. Solo el grupo Y-R disminuyó la colitis inducida por dextro sulfato sódico en ratones.
Wang <i>et al.</i> , 2022 (35)	Experimentación <i>in vitro</i> .	Islotes del páncreas de ratas.	Investigar el impacto de los AGCC en la función de las células beta pancreáticas.	No hay datos sobre glucemia Los AGCC produjeron: ↑ secreción de insulina. = cantidad total de insulina almacenada en las células. No hubo efectos tóxicos en las células beta.
Xi <i>et al.</i> , 2022 (54)	Artículo de revisión.		Resumir la literatura existente sobre el tratamiento de la DKD con butirato en modelos animales y experimentos de cultivos celulares.	No hay datos sobre glucemia.

<p>Mayorga- Ramos <i>et al.</i>, 2022 (33)</p>	<p>Artículo de revisión.</p>		<p>Revisar la literatura actual con el fin de ampliar los conocimientos sobre el papel protector del butirato en la obesidad y en la DM.</p>	<p>Tratamiento oral con butirato en humanos con DM: ↓ glucosa en sangre. ↓ HbA1c. ↓ presión arterial. ↓ colesterol total. ↓ triglicéridos.</p> <p>Otros estudios con suplementación oral con butirato en humanos: = glucosa en sangre. = sensibilidad a la insulina.</p> <p>En niños con DM1 se encontró: ↓ población de bacterias productoras de butirato.</p> <p>Suplementación crónica con butirato de sodio a través de los alimentos o como suplemento oral en ratones : ↓ aumento de peso. ↓ masa grasa. ↓ la ingesta de alimentos</p> <p>Inyección de butirato intraperitoneal en ratones: ↓ aumento de peso</p> <p>Butirato en los islotes humanos: ↓ estrés oxidativo y mitocondrial. ↑ la supervivencia de células beta pancreáticas.</p> <p>En ratones obesos la administración de butirato: ↓ los niveles de insulina en ayunas.</p> <p>El butirato demostró efectos similares a la metformina para reducir la resistencia a la insulina en animales con DM2</p>
--	----------------------------------	--	--	---

<p>Arora <i>et al.</i>, 2021 (42)</p>	<p>Artículo de revisión.</p>		<p>Revisar la literatura actual sobre el potencial terapéutico del butirato en pacientes con DM2</p>	<p>Suplementación con butirato + inulina en personas con DM2: ↑ niveles de GLP-1 y mejora el estado glucémico.</p> <p>Suplementación con 4 g de butirato de sodio durante 4 semanas en personas con y sin síndrome metabólico: ↑ sensibilidad a la insulina tanto periférica como hepática en los individuos sin síndrome metabólico. ↑ estado inflamatorio en personas con síndrome metabólico.</p> <p>Estudios en diferentes poblaciones han encontrado: ↓ en las bacterias productoras de butirato (como <i>Roseburia</i> y <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>) en personas con DM2 ↓ otros comensales intestinales (<i>Akkermansia</i>, <i>Bifidobacterium</i> y <i>Bacteroides</i>) en personas con DM2.</p> <p>En ratones con DM2: ↓ butirato intestinal y ↑ actividad HDAC.</p> <p>Suplementación con butirato en ratones: ↑ beta oxidación. ↓ actividad HDAC.</p> <p>Suplementación oral con 400 mg/kg de butirato en ratones con obesidad inducida: ↑ tolerancia a la glucosa.</p> <p>Revirtió parte de la MI alterada.</p> <p>Suplementación con butirato al 5% en ratones: ↑ gasto energético. ↑ sensibilidad a la insulina.</p> <p>Suplementación con probióticos (<i>Lactobacillus</i>) en humanos : ↑ sensibilidad a la insulina y mejora hiperglucemia</p> <p>Suplementación con probióticos (<i>Eubacterium hallii</i>) en humanos con resistencia a la insulina:</p>
---------------------------------------	------------------------------	--	--	--



				<p>↑ sensibilidad a la insulina solo en personas con MI específica.</p> <p>Suplementación con probióticos (<i>Clostridium butyricum</i>) en ratones con DM que carecían del receptor de leptina:</p> <p>↑ tolerancia oral a la glucosa. ↑ niveles de insulina. ↑ abundancia de bacterias productoras de butirato.</p> <p>Suplementación con probióticos (<i>Eubacterium hallii</i>) en ratones con DM que carecían del receptor de leptina:</p> <p>↑ niveles de insulina. ↑ gasto energético.</p> <p>Suplementación con fibra dietaria en humanos con DM2:</p> <p>Mejóro parámetros glucémicos. ↑ abundancia de bacterias productoras de butirato y acetato. ↑ niveles fecales de butirato y acetato.</p> <p>Suplementación con probióticos (<i>E. hallii</i>, <i>Clostridium beijerinckii</i> y <i>C. butyricum</i>) + otras bacterias comensales (<i>A. muciniphila</i> y <i>Bifidobacterium infantis</i>) + inulina en humanos con DM2:</p> <p>↓ hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) ↑ niveles de butirato. Mejóro la tolerancia a la glucosa oral.</p> <p>Suplementación con butirato de sodio en cápsulas + inulina en personas con DM2:</p> <p>↓ glucosa en ayunas. ↓ circunferencia abdominal.</p> <p>Trasplante de microbiota fecal (FMT) en humanos con resistencia a la insulina:</p> <p>↑ sensibilidad a la insulina a las 6 semanas. = sensibilidad a la insulina a las 18 semanas.</p>
--	--	--	--	--

Peng <i>et al.</i> , 2023 (24)	Artículo de revisión.		Revisión de la literatura actual con el fin de actualizar los conocimientos que relacionan el butirato y la obesidad.	<p>La formación de butirato se ve afectada por la reducción del pH intestinal (64).</p> <p>↑ producción de butirato con altas concentraciones de hierro (65 ratones, 66 <i>in vitro</i>).</p> <p>La formación de gases influye en la producción de butirato.</p>
Coppola <i>et al.</i> , 2021 (15)	Artículo de revisión.		Revisión de los datos preclínicos y clínicos sobre los efectos del butirato en el contexto de la obesidad y las enfermedades metabólicas relacionadas como la DM2.	<p>↑ significativo en la concentración postprandial de GLP-1 después de la suplementación con butirato (en DM2) (167).</p> <p>Butirato oral no tuvo efectos sobre niveles plasmáticos y fecales de butirato, pero sí alteró otros SCFA tanto en plasma como en heces.</p> <p>Sólo en sujetos sanos y delgados se observó una mejora significativa en la sensibilidad a la insulina periférica y hepática.</p>
Zhang <i>et al.</i> , 2024 (38)		12 pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad y 8 individuos sanos de la misma edad y sexo con un IMC < 24 kg/m ²		<p>↑ concentración de butirato desde el inicio después de una pérdida de peso evidente.</p> <p>↓ propionato a mayor porcentaje de grasa corporal (PBF) la glucosa plasmática de 2 h (PG/2h).</p> <p>↓ butirato a mayor índice de masa corporal, área de grasa visceral, PBF y PG/2h.</p>
McMurdie <i>et al.</i> , 2022 (57)	Intervención en humanos. Experimentación <i>in vitro</i> .	76 pacientes con DM2	Investigar si una combinación probiótica presentaba beneficios en la producción de butirato y ursodesoxicolato.	<p>En personas con DM2 que tomaron WBF-011 (un compuesto que contiene <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 8506 y <i>Bifidobacterium bifidum</i> CECT 8507) se vio:</p> <p>↑ butirato en sangre.</p> <p>↑ ursodesoxicolato en sangre</p> <p>↓ HbAc1 en pacientes que no sulfonilureas (medicamentos para la diabetes).</p>

van Deuren <i>et al.</i> , 2022 (37)	Artículo de revisión.		Revisar la bibliografía más actualizada sobre el uso de butirato para combatir la obesidad y los trastornos metabólicos asociados.	<p>Efectos en animales del tratamiento con butirato:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ control del peso corporal. ↑ sensibilidad a la insulina. ↑ prevención de la obesidad. <p>Inconsistentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ Ingesta de alimentos/energía ↑ gasto energético. <p>Efectos en humanos:</p> <p>Modesta mejora de sensibilidad a la insulina en individuos delgados y sanos.</p>
Cui <i>et al.</i> , 2022 (55)	Casos-contróles (humanos)	352 personas (189 sin DM y 163 con DM y pre diabetes dentro del mismo grupo)	Analizar las asociaciones entre las bacterias productoras de butirato y medidas detalladas de la homeostasis de la insulina.	<p>Participantes con disglucemia se diferenciaron de aquellos con tolerancia normal a la glucosa en:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ edad. ↓ mujeres. ↑ IMC. ↓ sensibilidad a la insulina. ↓ índice de disposición. ↓ aclaramiento de insulina. <p>No se encontraron diferencias significativas en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raza. - Secreción de insulina. - Niveles de butirato.
Siptroth <i>et al.</i> , 2023 (56)	Casos-contróles (humanos).	946 personas (674 sin DM2 y 272 con DM2)	Investigar el microbioma intestinal en persona con DM2.	<p>Diferencias en la composición del microbioma intestinal:</p> <p>Personas con DM2 tienen un perfil de microbioma intestinal diferente a personas sanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ diversidad de bacterias en el intestino de personas con DM2. <p>Vías bacterianas importantes:</p> <p>Se identificaron seis vías bacterianas relacionadas con DM2, incluyendo la fermentación a butirato.</p> <p>Potencial para la detección de enfermedades:</p> <p>Las características del microbioma intestinal podrían usarse para identificar a personas con DM2.</p>

<p>Stoeva <i>et al.</i>, 2021 (58)</p>	<p>Revisión bibliográfica.</p>		<p>Resumir los estudios sobre la suplementación con <i>Clostridium butyricum</i> y su papel en la salud y la enfermedad.</p>	<p>Suplementación con <i>Clostridium butyricum</i> en ratones con DM2:</p> <p>Mejora las anomalías en el metabolismo del huésped:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ aumento de peso y acumulación de grasa. ↑ tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina. ↑ insulina sérica. ↓ fructosamina y la G-6-fosfatasa. ↑ índice de intercambio respiratorio (RER). <p>Promueve la función mitocondrial:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ marcadores del metabolismo mitocondrial en el tejido adiposo. <p>Activa el receptor gamma activado por el proliferador del peroxisoma hepático mediado por insulina (PPAR-γ).</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ inflamación sistémica y periférica. ↑ función de la barrera intestinal. <p>Modula la microbiota intestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ producción de ácidos grasos de cadena corta, particularmente butirato. ↑ expresión de genes microbianos de producción de butirato. ↑ niveles de ARNm de <i>GPR41</i> y <i>GPR43</i> del colon del huésped. <p>Suplementación con <i>Clostridium butyricum</i> en ratones con DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Retrasó aparición y ↓ incidencia de DM1. ↑ expresión de genes microbianos implicados en la producción de butirato.
--	--------------------------------	--	--	---