

PUNTO DE VISTA

¿ES LA DIABETES UNA ENFERMEDAD IATROGÉNICA?

Este punto de vista cuestiona si tanto la insulina como la diabetes no insulínica (DT1 y DM2 respectivamente) son enfermedades iatrogénicas, causadas principalmente por antibióticos. Tanto la diabetes tipo 1 como la diabetes tipo 2 han alcanzado proporciones epidémicas a nivel internacional y los aumentos a lo largo de las décadas imitan el consumo de antibióticos. Este artículo explicará el mecanismo por el cual puede ocurrir la destrucción de las células beta del páncreas que producen insulina, y por qué los antibióticos son los principales culpables. También describirá los factores que explican por qué los estudios pueden no encontrar un vínculo.

Alguna vez se pensó que la diabetes era una enfermedad familiar, luego se culpó a un virus, después de lo cual surgió la hipótesis de la higiene y ahora se trata del microbioma. Sin embargo, la variación en la incidencia de la diabetes Tipo 1 y la diabetes tipo 2 y los enormes aumentos rápidos a nivel internacional desde 1965, apuntan a que los factores ambientales son los causantes. Bach y Chatenoud² afirmaron que el aumento de la frecuencia puede explicarse por una disminución de las infecciones, ya que tenemos una mejor calidad de vida.

Si esta mejor calidad de vida o las diferencias en el microbioma fueran las culpables, ¿por qué los países con niveles de vida similares tendrían tasas diferentes? Si nos fijamos en la diabetes Tipo 1 en niños, en 2013 la incidencia por cada 100.000 habitantes en Singapur con un nivel de vida excelente fue de 2,5, lo que lo sitúa en el puesto 67 del mundo. En comparación, Suecia, que también tiene un excelente nivel de vida y ocupa el segundo lugar, solo superado por Finlandia, tiene una incidencia de 43,1. La mejora en el nivel de vida probablemente también se había estabilizado en 1980, pero la diabetes Tipo 1 ha seguido aumentando en el Reino Unido, Estados Unidos y Australia, así como en otros países. Sin embargo, el aumento de la incidencia tanto de la diabetes tipo 1 como de la diabetes tipo 2 en muchos países se corresponde con un aumento del consumo de productos farmacéuticos, especialmente antibióticos.

Si nos fijamos en la estructura química de los fármacos, muchos contienen un grupo carbonilo (C=O) que consiste en un átomo de carbono (C) doblemente unido a un átomo de oxígeno (O). Los electrones en el doble enlace son atraídos hacia el oxígeno debido a la mayor afinidad del oxígeno por los electrones que están cargados negativamente. Esto le da al oxígeno una carga negativa. Un grupo nitroso (N = O) consiste en un nitrógeno (N) doblemente unido al oxígeno, con el oxígeno como el de un grupo carbonilo que tiene una carga negativa. La carga negativa en el ion oxígeno, como se le llama ahora, debido a su carga negativa, le permite unirse a iones metálicos cargados positivamente, como los cationes de zinc (Zn^{2+}) que se unen a la insulina en las células beta del páncreas.

Dos sustancias químicas diabetogénicas, el aloxano (fig. 1) y la estreptozotocina, un antibiótico (fig. 2), se han utilizado durante más de sesenta años para hacer que los roedores sean diabéticos para estudiar la diabetes. El aloxano tiene cuatro grupos carbonilo y la estreptozotocina tiene un grupo carbonilo y un grupo nitroso. En la taquigrafía química, el símbolo del carbono se omite en los dibujos químicos.

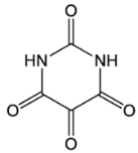


Fig.1 Estructura química del aloxano que se descubrió que era diabetogénico en 1942.

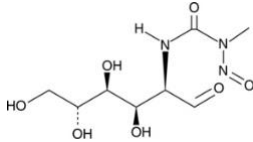


Fig.2 Estructura química del antibiótico estreptozotocina diabetogénico descubierto en 1963.

Dado que la estreptozotocina también se usa en humanos para tratar ciertos cánceres de los islotes de Langerhans

Debido a que *destruye las células beta* del páncreas que producen insulina, parece justo postular que el aloxano también podría hacer que los humanos sean diabéticos, si los iones de oxígeno cargados negativamente están involucrados en la destrucción de las células beta. En el páncreas, la insulina se une al zinc, y se ha demostrado que los antibióticos pueden unirse a iones metálicos como el zinc²⁺. A continuación se describe el apoyo a la afirmación de que los medicamentos pueden unirse al zinc.

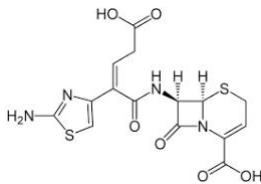


Fig.3 Estructura química del antibiótico ceftibuten.

Se encontró que la concentración plasmática de ceftibuten (fig. 3), una cefalosporina, había disminuido después de la administración intrainestinal en presencia de zinc⁴. Esto demuestra que puede unirse a cationes de zinc cargados positivamente. El ceftibuten, al igual que el aloxano, tiene cuatro oxígenos cargados negativamente.

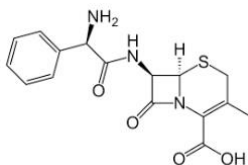


Fig.4 Estructura química de la cefalexina comercializada por primera vez en 1969.

Ding⁵ et al encontraron una interacción significativa entre el zinc y la cefalexina (fig. 4), otra cefalosporina. Los voluntarios sanos a los que se les administró sulfato de zinc junto con cefalexina habían disminuido significativamente las concentraciones séricas máximas de cefalexina. La administración de zinc tres horas *antes de* la cefalexina también disminuyó el nivel sérico máximo, por lo que es probable que el zinc en los alimentos y bebidas también se una a la cefalexina.

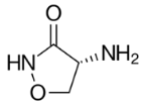


Fig.5 La clícserina, un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis, tiene un grupo carbonilo.

La cicloserina (fig.5) fue encontrada por Niebergal en 19666 en complejo con el zinc. Las cinco sustancias químicas que se muestran arriba tienen oxígenos cargados negativamente como parte de un grupo carbonilo (C = O) o nitroso (N = O).

Además, Tadros et al 7 y Yang y Cherian⁸ y otros han informado que la suplementación con zinc previene la diabetes inducida por aloxanos. La suplementación con zinc mediante inyección subcutánea o intraperitoneal, agua potable y alimentos dietéticos han demostrado ser eficaces en la prevención de la diabetes en roedores⁹.

También se ha demostrado que las sustancias químicas diabetogénicas que pueden unirse al zinc son capaces de penetrar las membranas y formar complejos con el zinc en las células. Se cree que pueden entrar en las células beta pancreáticas, lo que solubiliza los agregados de zinc-insulina y cambia la acidez de las células, haciendo que se hinchen y se rompan¹⁰. Como resultado, las células beta ya no son capaces de producir insulina. Maske en 1952¹¹ mostró que el análisis histoquímico de las células beta pancreáticas expuestas al aloxano habían perdido zinc, lo que es una prueba de que estallaron.

Los científicos han demostrado que los animales no se vuelven diabéticos si se les alimenta con ciertos alimentos que pueden unirse a los antibióticos. Gangagobinda ha demostrado en 1953¹² que los azúcares manosa y fructosa protegen a los roedores de la diabetes, al igual que los oligoelementos^{7,13,14}. Dado que estos azúcares y los oligoelementos zinc, cobalto, hierro, cobre y manganeso pueden proteger contra la diabetes inducida por aloxanos, cualquier estudio que busque un vínculo entre los antibióticos y la diabetes necesitaría saber qué alimentos se comieron antes, con o después de tomar un antibiótico. Hay muchos alimentos que contienen estos oligoelementos y la fórmula infantil está fortificada con hierro y algunos oligoelementos, por lo que la alimentación es un factor muy importante que debe tenerse en cuenta.

Todos los oligoelementos hierro, zinc, cobalto y manganeso pueden existir como iones positivos. El hierro puede existir como Fe²⁺, el cobalto como Co²⁺, el cobre como Cu²⁺, el manganeso como Mn²⁺ y el zinc como Zn²⁺. Su carga positiva les permite unirse a iones de oxígeno cargados negativamente presentes en penicilinas y cefalosporinas y otros fármacos.

Muchos medicamentos tienen un grupo carbonilo, pero menos del 5% tienen dos o más grupos carbonilo.

Es solo que los antibióticos como la amoxicilina y la cefalexina, que tienen tres grupos carbonilo, se encuentran entre los medicamentos más recetados en el Reino Unido, EE. UU. y Australia. Por lo tanto, es más probable que se descubra una enfermedad resultante de la exposición a antibióticos, en lugar de otros medicamentos recetados con menos frecuencia.

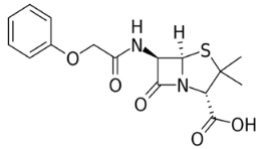


Fig.6 La ampicilina disponible desde 1961 tiene tres grupos carbonilo (C=O).

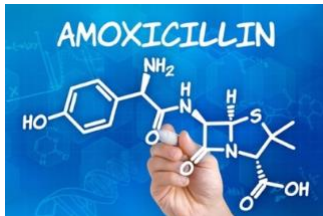


Fig.7 La amoxicilina disponible desde 1972 también tiene tres grupos carbonilo (C=O).

Dado que los niveles plasmáticos de amoxicilina son de 2 a 3 veces más altos que los de la ampicilina, es probable que sea más diabetogénica que la ampicilina, a menos que la dosis se haya ajustado para permitir este aumento. La dosis de ampicilina en el BNF de marzo a septiembre de 2023 para un niño de 5 a 11 años es de 500 mg x4pd, mientras que la dosis de amoxicilina para un niño de la misma edad es de 500 mg x3pd. Por lo tanto, la dosis diaria total de ampicilina es de 2.000 mg y de 1.500 mg de amoxicilina, lo que no tiene en cuenta la diferencia en los niveles plasmáticos.

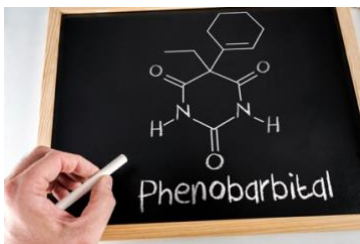


Fig.8 El fenobarbital utilizado para el insomnio y las convulsiones tiene similitud estructural con el fármaco diabetogénico aloxano.

En mis estudios de niños diabéticos en Inglaterra, tuve un niño que fue diagnosticado a los 4 años que solo había estado expuesto al fenobarbital en el útero y había estado expuesto a solo otro medicamento ampicilina, tomado 11 días antes del diagnóstico de diabetes Tipo 1. Es fácil aceptar que el fenobarbital puede ser diabetogénico debido a su similitud estructural química con el aloxano. En apoyo de esto, se ha demostrado que dos modificaciones químicas diferentes del aloxano, mediante la adición de un grupo lateral a la estructura del anillo, también produjeron diabetes en roedores¹⁵.

Ahora para las cesáreas. Un metaanálisis de 20 estudios en todo el mundo informó en 2008¹⁶ que las cesáreas están relacionadas con la diabetes Tipo 1 en niños. El fármaco oxitocina se usa de forma rutinaria para las cesáreas para promover la contracción uterina y también se usa para las inducciones. En mi estudio, que capturó a los 36 niños diabéticos diagnosticados antes de los 12 años, el 40% de ellos habían sido inducidos. La oxitocina tiene 11 grupos carbonilo.

Cuando pedí una aclaración al Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Londres sobre si la oxitocina se administra durante o después de una cesárea, no respondieron a la pregunta. Les informé que hay muchos informes que vinculan las cesáreas con el inicio de la diabetes Tipo 1.

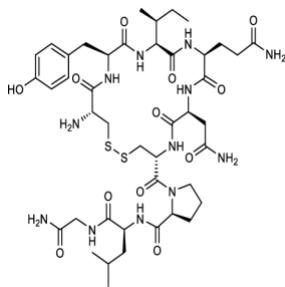


Fig.9 La oxitocina se utiliza en inducciones y tiene once grupos carbonilo.

Por lo tanto, cualquier estudio que busque un vínculo entre los antibióticos y la diabetes también debe preguntar si se administró algún medicamento durante el trabajo de parto. Si se administró oxitocina, también es necesario registrar la dosis, ya que variará según la duración del trabajo de parto. Dado que los antibióticos se administran antes de una cesárea para tratar de prevenir una infección, esto también debe documentarse.

Por lo tanto, cualquier estudio de la etiología de la diabetes debe recopilar datos sobre todos los medicamentos a los que el niño estuvo expuesto en el útero y durante el parto, así como la dosis, los medicamentos tomados después del nacimiento hasta el diagnóstico de diabetes y la cantidad y el tipo de alimentos y bebidas que el niño tomó durante aproximadamente 2 horas antes y después de tomar antibióticos. Esto es imposible para cualquier estudio retrospectivo y demasiado exigente para cualquier estudio prospectivo, ya que habría que calcular la concentración de oligoelementos y azúcares en los alimentos y bebidas consumidos, por las razones explicadas anteriormente.

Los estudios que reportan un vínculo entre los antibióticos y la DM1, como se muestra en la tabla 1, son pocos y son muchos los que afirman que no existe un vínculo¹⁷. Si los estudios registraron antibióticos tomados por la madre durante el embarazo^{18,16}, no tomaron nota de ningún otro medicamento tomado durante el embarazo ni de ningún remedio a base de hierbas. Y ningún estudio, que yo sepa, ha preguntado si el niño fue inducido.

Año	País	Conclusión
2006	Finlandia	El uso de Pen-V o quinolona antes del embarazo se asocia con un mayor riesgo de diabetes en el niño. El riesgo es mayor cuando los macrólidos son utilizados tanto por la madre antes del embarazo como por el niño ¹⁹ .
2015	Reino Unido	Tratamiento con 2-5 ciclos de antibióticos asociados al aumento del riesgo diabético de penicilina, cefalosporinas, macrólidos y quinolonas ²⁰ .
2016	Dinamarca	La redención de antibióticos de amplio espectro durante la infancia se asocia con un mayor riesgo de DM1 infantil en niños nacidos por cesárea ²¹ .
2020	Suecia	Los antibióticos en el primer año de vida se asocian con un mayor riesgo de diabetes Tipo 1 antes de los 10 años, sobre todo en los niños nacidos por cesárea ²² .

Tabla 1. Publicaciones que informan sobre un vínculo entre los antibióticos y la diabetes Tipo 1.

Pen-V tiene tres grupos carbonilo, los macrólidos también pueden tener tres y las quinolonas tienen dos.

Tabla 2. muestra algunas publicaciones que reportan un vínculo entre los antibióticos y la DM2 en adultos.

Año	País	Conclusión
2015	Dinamarca	Los resultados apoyan la posibilidad de que la exposición a antibióticos aumente el riesgo de DT22.
2019	Estados Unidos	Cualquier exposición repetida a ciertos antibióticos puede aumentar el riesgo de diabetes ²⁴ .
2020	Estados Unidos	Mayor duración del uso de antibióticos asociado con riesgo de DM2 en mujeres ²⁵ .
2021	Corea	Las personas que usaron antibióticos durante 90 días tuvieron un mayor riesgo de diabetes ²⁶ .
2022	Finlandia	Cada ciclo de antibióticos durante la edad adulta temprana se asoció con un aumento del 2-4% en el riesgo de desarrollar DT2D ²⁷ .

Tabla 2. Publicaciones que han reportado un vínculo entre los antibióticos y la diabetes tipo 2.

Las estatinas, al igual que los antibióticos, también se han relacionado con la diabetes, esta vez con diabetes tipo 2D^{28,29}. La atorvastatina (Lipitor), que fue el medicamento recetado con más frecuencia en Inglaterra, EE. UU. y Australia alrededor de 2022, tiene dos grupos carbonilo. Algunos pacientes pueden progresar de la diabetes tipo 2 a la diabetes tipo 1, y considero que la diabetes tipo 2 es un caso en el que hay un número suficiente de células beta funcionales para que el paciente no requiera insulina. Como se muestra a continuación, hubo un efecto dependiente de la duración y la dosis, por lo que con el uso continuado el paciente puede llegar a necesitar insulina. La dieta y el peso son factores que afectarán el tiempo necesario para pasar de la diabetes tipo 2 a la diabetes tipo 1.

La diabetes tipo 2, que solía llamarse diabetes de inicio en la madurez (MOD), que ocurre principalmente después de los cuarenta años de edad, ahora se acepta que existe en los niños y ha ido aumentando a lo largo de las décadas. Considero que este aumento se debe a que los médicos son más conscientes de la diabetes en los niños y, por lo tanto, analizan los niveles de azúcar en la sangre.

Año	País	Conclusión
2013	Canadá	El tratamiento con Lipitor y Zocor podría estar asociado a un mayor riesgo de diabetes ³⁰ .
2013	Irlanda	El uso de estatinas se asoció con un mayor riesgo de diabetes con una duración y un efecto de dosis significativos ³¹ .
2015	Escocia	Los pacientes en tratamiento con estatinas tenían un riesgo un 46% mayor de DM2. Depende de la dosis para Lipitor y Zocor ³² .
2017	Australia	El uso de estatinas se asocia con un mayor riesgo de diabetes. El riesgo aumentó con el aumento de la dosis ³³ .
2017	Estados Unidos	El uso de estatinas se asocia con un mayor riesgo de diabetes ³⁴ .

2020	Corea	El uso de estatinas se asoció significativamente con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 de nueva aparición. También encontramos una relación dosis-respuesta en cuanto a la duración del uso de estatinas y la dosis ³⁵ .
------	-------	--

Tabla 3. Algunas publicaciones que informan de una relación entre el consumo de estatinas y la diabetes tipo 2.

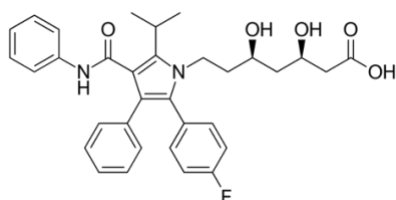


Fig.10 Estructura química de la atorvastatina que tiene dos grupos carbonilo (C=O).

Siete de las nueve estatinas disponibles actualmente tienen dos grupos carbonilo y dos tienen un grupo carbonilo (C = O) y un grupo sulfonilo que también tiene iones de oxígeno cargados negativamente.

En conclusión, actualmente se considera que la diabetes insulino dependiente es una enfermedad autoinmune y se ha planteado la hipótesis de que los cambios en el microbioma intestinal que consisten en microorganismos que incluyen bacterias, hongos y virus causan diabetes, como resultado de la alteración del microbioma que afecta al sistema inmunológico³⁶ y causa diabetes.

Considero que este argumento es erróneo porque el microbioma se ve afectado por las infecciones y la dieta³⁷, por lo que cualquier estudio que culpe al microbioma de una enfermedad, necesitaría información sobre lo que se comió y qué medicamentos tomaron los sujetos del estudio, ya que ambos afectan a la composición del microbioma.

Además, es poco probable que cualquier estudio fecal para identificar y cuantificar las bacterias en el intestino dé resultados precisos, ya que solo se examina una fracción de la muestra y no sería representativa de los 100 billones de células bacterianas³⁸

reportado en el intestino. En cuanto a las células del sistema inmunitario que se ven afectadas por un cambio en la microbiota, se sabe que los antibióticos betalactámicos interfieren en el metabolismo de las células T³⁹, por lo que cualquier estudio necesitaría saber qué fármacos se han tomado y cuándo. También se sabe que los conservantes, que son omnipresentes en los alimentos en estos días, afectan a la microbiota.

Por lo tanto, en mi opinión, la ruptura de las células beta del páncreas, que puede surgir de la ingestión de drogas que contienen oxígenos cargados negativamente, se considera extraña al cuerpo. Y que esto hace que el sistema inmune produzca autoanticuerpos dirigidos contra las células beta. Estos autoanticuerpos se forman en respuesta a la formación de células beta rotas.

Las sustancias químicas diabetogénicas destruyen la capacidad de producción de insulina de las células beta del páncreas de forma dosis-dependiente, como se muestra en los animales y como se desprende de la información

de los cuadros 2 y 3. Por lo tanto, es solo cuando uno ha estado expuesto a una cantidad suficiente de un medicamento diabotogénico que los síntomas de la diabetes insulino dependiente se hacen evidentes.

Como resultado de los hechos descritos anteriormente, creo que tanto la insulina como la diabetes no insulino dependiente son enfermedades iatrogénicas. La iatrogenia es el resultado de la exposición a una variedad de medicamentos, en particular antibióticos, ya que se encuentran entre los más recetados en el Reino Unido. También soy de la opinión de que otras enfermedades que se clasifican como autoinmunes son, de hecho, iatrogénicas.

REFERENCIAS

1. Norris J, Johnson R, Stene L. Diabetes tipo 1: orígenes de la vida temprana y epidemiología cambiante. *Lancet* 2020; **8**(3): 226–238.
2. Bach J-F, Chatenoud L. Una explicación para el aumento de la frecuencia de la diabetes insulino dependiente. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; **2**(2): A007799.
3. diabetes.org.uk. Lista de países por incidencia de diabetes tipo 1 de 0 a 14 años.
4. Okamura M, Terada T, Katsura T, Inui K-I. Efecto inhibitor del zinc sobre la absorción del antibiótico betalactámico ceftibuten a través de los transportadores peptídicos en ratas. *Farmacokinet Metab* 2008; **23**(6): 464–8.
5. Ding Y, Jia Y-Y, Li F et al. Efecto de la administración escalonada de sulfato de zinc sobre la farmacocinética de la cefalexina oral. *Br J Clin Pharmacol* 2012; **73**(3): 422–427.
6. Niebergall P, Hussar D, Cressman W, Sugita E, Doluisio J. Tendencias de unión de metales de varios antibióticos. *Revista de Farmacia y Farmacología* 1966; **18**(11).
7. Tadros W, Awadallah R, Doss H, Khalifa K. Efecto protector de los oligoelementos (Zn, Mn, Cr, Co) en la diabetes inducida por aloxanos. *Indio J Exp Biol* 1982; **20**(1): 93–4.
8. Yang J, Cherian M. Efectos protectores de la metalotioneína en la diabetes inducida por estreptozotocina en ratas. *Ciencias de la Vida* 1994; **55**(1): 43–51.
9. Nutrición Molecular y Diabetes 2016. Editor: Didac Mauricio. Capítulo 14. Metales en la Diabetes: Homeostasis del Zinc en el Síndrome Metabólico y la Diabetes. Páginas 169-182. Wang S, Liu G, Wintergerst K, Cai L.

10. R M Epand, A R Stafford, M Tyers, E Nieboer. Mecanismo de acción de los agentes quelantes diabetogénicos del zinc. Estudios de sistemas modelo. *Mol Pharmacol* 1985; **27**(3): 366–74.
11. Maske H et al. Beobachtungen über den zinkstoffwechsel beim alloxan diabetes (Observaciones sobre el metabolismo del zinc en la diabetes aloxano). *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1952; **216**: 457-472.
12. Gangagobinda B. Protección contra la diabetes aloxana por manosa y fructosa. *Ciencia* 1953; **117**(3035): 230-231.
13. Lazarow A. Protección contra la diabetes aloxana con cobalto, zinc y hierro ferroso. *Anat Record* 1951; **109**: 377.
14. Cvijan B, Jačić J, Bajčetić M. El impacto de los iones de cobre en la actividad de los antibióticos. *Moléculas* 2023; **28**(13): 5133.
15. Poje M, Rocic B. Acción diabetogénica de los derivados similares a los aloxanos del ácido úrico. *Experientia* 1980; **36**: 78-79.
16. Cardwell C, Carson D, Patterson C. No hay asociación entre las infecciones registradas de forma rutinaria en los primeros años de vida y el riesgo posterior de diabetes tipo 1 de inicio en la infancia: un estudio de casos y controles emparejado utilizando la Base de Datos de Investigación de Práctica General del Reino Unido. *Diabet Med* 2008; **25**(3): 261–7.
17. Mikkelsen KH, Knop FK, Vilsbøll T, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Uso de antibióticos en la infancia y riesgo de diabetes tipo 1: un estudio de casos y controles basado en la población. *Diabet Med* 2017; **34**(2): 272–277.
18. Hviid A, Svanström. El uso de antibióticos y la diabetes tipo 1 en la infancia. *American J of Epidemiology* 2009; **169**(9): 1079-1084.
19. Kilkkinen A, Virtanen S, Klaukka T et al. Uso de antimicrobianos y riesgo de diabetes tipo 1 en una cohorte maternoinfantil basada en la población. *Diabetología* 2006; **49**(1): 66–70.
20. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yu-Xiao Yang. El efecto de la exposición pasada a antibióticos en el riesgo de diabetes. *Revista Europea de Endocrinología* 2015; **172**: 639-648.
21. Clausen T, Bergholt T, Bouaziz O. Tratamiento con antibióticos de amplio espectro y posterior diabetes tipo 1 infantil: un estudio de cohorte danés a nivel nacional. *PLoS One*, 25 de agosto de 2016.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161654>

22. Wernwroth ML, Fall K, Svennblad B. El tratamiento con antibióticos en la primera infancia para la otitis media y otras infecciones del tracto respiratorio se asocia con el riesgo de diabetes tipo 1: un estudio nacional basado en registros con análisis de hermanos. *Cuidado de la Diabetes* 2020; **43**(5): 991–999.
23. Mikkelsen K, Knop F, Frost M, Hallas J, Pottegard A. Uso de antibióticos y riesgo de diabetes tipo 2: un estudio de casos y controles basado en la población. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**(10): 3633–40.
24. Davis P, Mengling L, Alemi F. Exposición previa a antibióticos y riesgo de diabetes tipo 2 entre los veteranos. *Prim Care Diabetes* 2019; **13**(1): 49–56.
25. Yuan J, Hu Y, Zheng J. Uso a largo plazo de antibióticos y riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres: un estudio de cohorte prospectivo. *Int J Epidemiol* 2020; **49**(5): 1572-1581.
26. Park SJ, Park YJ, Chang J. Asociación entre el uso de antibióticos y la incidencia de diabetes en una cohorte retrospectiva representativa a nivel nacional entre los coreanos. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 21681.
27. Nuotio J, Niiranen T, Laitinen T. Uso de antibióticos y riesgo de diabetes tipo 2, sobrepeso y obesidad: el estudio sobre el riesgo cardiovascular en jóvenes finlandeses y el estudio nacional FINRISK. *BMC Trastornos Endocrinos* 2022; **22**(284).
28. diabetes.co.uk. Diabetes inducida por medicamentos 15 de enero de 2019.
29. Shen L, Shah B, Reyes E. Papel de los diuréticos, betabloqueantes y estatinas en el aumento del riesgo de diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa: reanálisis de los datos del estudio NAVIGATOR. *BMJ* 2013; **347**: F6745.
30. Carter A, Gomes T, Camacho X, Juurlink D, Shah B, Mamdani M. Riesgo de diabetes incidente entre pacientes tratados con estatinas: estudio basado en la población. *BMJ* 2013; **346**: F2610.
31. Zaharan N, Williams D, Bennett K. Estatinas y riesgo de diabetes incidente tratada en una población de atención primaria. *Hno. J Clin Pharmacol* 2013; **75**(4): 1118–1124.
32. Cederberg H, Stančáková, Yaluri N. El aumento del riesgo de diabetes con el tratamiento con estatinas se asocia con un deterioro de la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina: un estudio de seguimiento de 6 años de la cohorte METSIM. *Diabetología* 2015; **58**: 1109-1117.
33. Jones M, Tett S, Peeters G. Diabetes de nueva aparición después de la exposición a estatinas en mujeres mayores: el estudio longitudinal australiano sobre la salud de la mujer. *Drogas y Envejecimiento* 2017; **34**: 203-209.

34. Crandall J, Mather K, Raipathak S. Uso de estatinas y riesgo de desarrollar diabetes: resultados del Programa de Prevención de la Diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; **5**(1): E000438.
35. Na E, Cho S, Kim D, Choi J, Han E. Efecto variable en el tiempo y dependiente de la dosis del uso de estatinas a largo plazo sobre el riesgo de diabetes tipo 2: un estudio de cohorte retrospectivo. *Cardiovasc Diabetol* 2020; **19**(1): 67.
36. Li W-Z, Stirling K, Yang J-J, Zhang L. Microbiota intestinal y diabetes: de la correlación a la causalidad y el mecanismo. *World J Diabetes* 2020; **11**(7): 293–308.
37. Hrnair T. Disbiosis de la microbiota intestinal: desencadenantes, consecuencias, opciones diagnósticas y terapéuticas. *Microorganismos* 2022; **10**(3): 578.
38. Guinane CM, Cotter PD. Papel de la microbiota intestinal en la salud y las enfermedades gastrointestinales crónicas: comprensión de un órgano metabólico oculto. *Ther Adv Gastroenterol* 2013; **6**(4): 295-308.
39. Franz T, Negele J, Bruno P. Efectos pleiotrópicos de los antibióticos en el metabolismo de las células T y la inmunidad mediada por células T. *Frente. Microbiol* 18 de octubre de 2022; **13**.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.975436>.