

Intestinal dysbiosis, obesity and type 2 diabetes. Scoping review

Disbiosis intestinal, obesidad y diabetes tipo 2. Una revisión de alcance

Autores:

Ortiz-Mejía, Pedro Fernando
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Médico
Egresado de la Maestría de Obesidad y sus comorbilidades
Cuenca-Ecuador



pedrokepa1993@gmail.com



<https://orcid.org/0000-0001-8067-1389>

Peña-Cordero, Susana Janeth
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Doctora en Medicina y Cirugía
Especialista en Medicina Interna, PhD en Ciencias Médicas
Tutora de la Maestría de Obesidad y sus comorbilidades
Cuenca-Ecuador



spena@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-6526-2437>

Salazar-Torres, Zoila Katherine
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Doctora en Medicina y Cirugía
Especialista en Obstetricia y Ginecología
PhD en Ciencias Médicas
Cuenca-Ecuador



zsalazart@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-7663-8049>

Fechas de recepción: 02-JUN-2024 aceptación: 07-JUN-2024 publicación: 15-JUN-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

Introducción: La microbiota intestinal está formada por bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos. Una alteración en su composición y funciones (disbiosis) produce inflamación crónica, resistencia a la insulina y otros trastornos fisiopatológicos. En este marco planteamos la pregunta: ¿Existe relación entre disbiosis intestinal (DI) con la diabetes tipo 2 (DM2) y obesidad?

Objetivo: Analizar la relación entre DI con DM2 y obesidad, mediante una revisión de la evidencia disponible.

Métodos: La búsqueda en las bases bibliográficas PubMed, EBSCO y SCIELO se limitó a publicaciones originales en inglés y español, de los últimos cinco años, involucrando participantes de cualquier edad donde se describiera disbiosis, obesidad y DM2. El análisis se basó en la declaración PRISMA adaptada.

Resultados: Diecisiete artículos cumplieron los criterios de inclusión. En la obesidad se encontró DI en diversidad alfa, filo y género. En la DM2 también se observó DI a nivel de filo y género, con disminución de bacterias antiinflamatorias y probióticas, y abundancia de Firmicutes. La DI se correlaciona con inflamación crónica, alteraciones de la glucosa, lípidos en sangre, presión arterial y el IMC; pero no hay evidencia sobre la fisiopatología de la relación entre la DI con la obesidad y la DM2.

Conclusiones: Aunque la mayoría de las personas con obesidad y DM2 presentan DI, no se encontró evidencia suficiente para establecer si la DI causa estas patologías. Tampoco se ha identificado un patrón de microbiota en personas con DM2 y obesidad. Las intervenciones para revertir la DI podrían contribuir al control de la obesidad y la DM2.

Palabras clave: Disbiosis intestinal; Obesidad; Diabetes tipo 2; Microbioma intestinal



Abstract

Introduction: The intestinal microbiota is made up of bacteria, fungi, archaea, viruses and parasites. An alteration in its composition and functions (dysbiosis) produces chronic inflammation, insulin resistance and other pathophysiological disorders. In this framework we pose the following question: Is there a relationship between intestinal dysbiosis, type 2 diabetes (DM2) and obesity?

Objective: To analyze the relationship between intestinal dysbiosis with DM2 and obesity, through a review of the available evidence.

Methods: The search in the bibliographic databases PubMed, EBSCO and SCIELO was limited to original publications in English and Spanish, from the last five years, involving participants of any age where dysbiosis, obesity and DM2 were described. The analysis was based on the adapted PRISMA statement.

Results: Seventeen articles met the inclusion criteria. In obesity, intestinal dysbiosis was found in alpha diversity, phylum and genus. In DM2, dysbiosis was also observed at the phylum and genus level, with a decrease in anti-inflammatory and probiotic bacteria, and an abundance of Firmicutes. Intestinal dysbiosis is correlated with chronic inflammation, alterations in blood glucose and lipids, blood pressure and BMI. No pathophysiological mechanism was found to explain the relationship between intestinal dysbiosis with obesity and DM2.

Conclusions: Although the majority of people with obesity and DM2 present intestinal dysbiosis, insufficient evidence was found to establish whether intestinal dysbiosis causes these pathologies. A microbiota pattern has also not been identified in people with DM2 and obesity. Interventions to reverse intestinal dysbiosis could contribute to the control of obesity and DM2.

Keywords: Gut dysbiosis; Obesity; Type 2 diabetes; Gut microbiome



Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente de los 422 millones de personas con diabetes tipo 2 (DM2) en todo el mundo, 62 millones residen en las Américas, la mayoría vive en países de ingresos bajos y medios, y las 244 084 muertes (1,5 millones en todo el mundo) se atribuyen directamente a la diabetes cada año. Tanto la incidencia como la prevalencia de la diabetes han aumentado en las últimas décadas. El sobrepeso/obesidad y la inactividad física son los principales factores de riesgo. La diabetes mal controlada aumenta las posibilidades de ceguera, insuficiencia renal, ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, amputaciones de miembros inferiores y mortalidad prematura (Organización Panamericana de la Salud, 2023). Actualmente, se ha sugerido que los productos microbianos, que forman parte de la microbiota, son capaces de provocar procesos inflamatorios y desempeñan un papel vital en el desarrollo de la obesidad y la DM2 (Chen & Devaraj, 2018; Salazar et al., 2020); los mecanismos se explican a continuación.

El microbioma es el conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un nicho ecológico determinado, mientras que la microbiota se refiere a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado, como es el intestino humano. En este contexto, el microbioma intestinal constituye un ecosistema complejo formado por una comunidad de microorganismos que incluye billones de microorganismos que comprenden al menos 1.000 especies diferentes (D'Argenio & Salvatore, 2015), el 90% de las cuales están conformadas por dos filotipos, tales como: bacteroides y firmicutes; y el 10% restante lo conforman las proteobacterias, actinobacterias, fusobacterias y verrucomicrobias junto con algunas especies del dominio arcaico, también levaduras, virus fagos y protistas. Los bacteriófagos son dominantes en el componente viral (Matijašić et al., 2020; Richard & Sokol, 2019; Sutton & Hill, 2019).

La disbiosis intestinal es conceptualizada en algunos estudios como una alteración en la estructura de la comunidad microbiana intestinal, que se desvía de lo que se considera una microbiota sana y diversa. Sin embargo, dado que no hay evidencia de una microbiota intestinal normal universal, considerando la influencia de diversos factores extrínsecos (carga microbiana del medio ambiente), hábitos diarios (dieta, medicamentos) y factores intrínsecos (como la composición genética o la fisiología individual), es necesario incluir el impacto en la salud del huésped como parte del concepto de disbiosis intestinal.

La disbiosis intestinal se caracteriza principalmente por una disminución de la diversidad y abundancia de bacterias y hongos, especialmente aquellos asociados con disfunción y patologías diversas (Jayasudha et al., 2020) que se relacionan con trastornos metabólicos, inmunológicos, cardiovasculares y neuronales (Mazloom et al., 2019) a través de la influencia del metabolismo de los ácidos biliares, el estado inflamatorio, la resistencia a la insulina y la secreción de incretinas. Esto puede conducir al desarrollo de obesidad (Mar Rodríguez et al., 2015), síndrome metabólico y DM2 (Pataky et al., 2009; Zorena et al.,



2016) a través de una disminución de la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina (Marchesi et al., 2016). El microbioma intestinal es un factor importante en la inflamación sistémica crónica secundaria a la endotoxemia causada por la liberación de endotoxinas después de la muerte bacteriana (Sabico et al., 2017) Aunque varios estudios se han centrado en la fisiopatología de la obesidad y la diabetes, muy pocos han investigado el papel del microbioma intestinal en estas patologías.

La evidencia actual respalda el papel que desempeña el microbioma intestinal en el metabolismo humano y, en consecuencia, en la obesidad y la DM2. Es probable que el microbioma intestinal afecte el metabolismo del huésped a través de varias vías que implican la extracción de energía, la integridad de la barrera intestinal, la producción de metabolitos que afectan la saciedad, la resistencia a la insulina, el metabolismo de los ácidos biliares y los cambios posteriores en la señalización metabólica (Lee et al., 2020).

El objetivo de este trabajo fue analizar la evidencia sobre la relación entre la disbiosis intestinal con la obesidad y la DM2, así como los factores que influyen en esta relación. Sobre esta base, será posible comprender mejor los factores relacionados con la diversidad y composición de la microbiota intestinal para formular estrategias dirigidas a inhibir la formación de un microbioma adverso. Además, es probable que los resultados de esta revisión sean útiles para realizar investigaciones futuras.

Materiales y métodos

Para el desarrollo de este trabajo se formó un equipo de tres profesionales de la salud. Pedro Ortiz-Mejía (PO), médico general egresado de la Maestría en Obesidad, trabaja en el Hospital del Seguro Social local. Susana Peña-Cordero, médica con doble especialización en Medicina Interna y Docencia Universitaria, tiene una maestría en Endocrinología Avanzada y es docente en el campo médico. Katherine Salazar-Torres, especialista en Ginecología y Obstetricia, tiene una maestría en Investigación en Salud y enseña en el campo médico. Los aportes de los autores fueron los siguientes: conceptualización, metodología, análisis formal, elaboración del borrador original por PO; redacción: revisión y edición por SP; supervisión y revisión del análisis de datos por parte de KT. Todos los autores han leído y aprobado la versión publicada del manuscrito.

Protocolo y registro

No se ha publicado un protocolo de revisión para el presente estudio. Esta revisión de alcance se preparó de acuerdo con la declaración PRISMA (Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis) (Tricco et al., 2018).

Criterio de elegibilidad



La búsqueda se limitó a publicaciones de investigación originales y estudios secundarios, en inglés y español, desde enero de 2018 hasta junio de 2023, con participantes de cualquier edad descritos con obesidad y DM2, tanto a nivel comunitario como de atención hospitalaria. Se excluyeron revisiones de literatura, tesis, guías de práctica, editoriales, estudios de casos, cartas, notas/resúmenes de conferencias, carteles y presentaciones orales. La selección también se limitó a estudios en humanos y se excluyeron los realizados en modelos animales, para mantener la relevancia para la práctica clínica.

Para la selección de estudios observacionales como estudios transversales, longitudinales y de casos y controles, se realizó una evaluación basada en la declaración STROBE, que comprende una lista de verificación de 22 puntos que cubre el título, resumen, introducción, métodos, resultados y discusión de cada artículo. En el caso de los estudios experimentales, previo a la selección se aplicó una lista de verificación de 22 ítems para evaluar aspectos relacionados con el título, resumen, introducción; en métodos: participantes, intervenciones, objetivos, resultados, tamaño de muestra, aleatorización, cegamiento, análisis estadístico; en resultados: flujo de participantes, reclutamiento, datos iniciales, números analizados, resultados, análisis de subgrupos, eventos adversos y comentarios. Para la evaluación de las revisiones sistemáticas se aplicó la lista de verificación PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que permitió evaluar el título, el resumen, la introducción, los métodos, los resultados, la discusión, las conclusiones y la financiación.

Fuentes de información

Para identificar documentos potencialmente relevantes, se realizaron búsquedas de los últimos cinco años en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, EBSCO y SCIELO. Las estrategias de exploración se desarrollaron a través de la discusión entre los autores. Los resultados finales de la ubicación de los artículos se exportaron a la aplicación de referencia bibliográfica Zotero.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó mediante una combinación de las siguientes palabras clave: "disbiosis", "microbiota", "obesidad", "diabetes tipo 2", "diabetes mellitus" y los términos booleanos "y", "o" y "no".

Selección de fuentes de evidencia.

Los títulos y resúmenes fueron examinados por el grupo de investigadores con el fin de seleccionar los documentos que cumplieran con los criterios de inclusión. Los autores seleccionaron artículos de texto completo potencialmente elegibles. Se han eliminado las publicaciones duplicadas. Los desacuerdos sobre la selección de los estudios se resolvieron mediante discusión.



Graficación de datos

Los datos requeridos se extrajeron de los artículos seleccionados, los cuales se colocaron en una tabla diseñada por los autores. Al finalizar el registro, la información fue revisada por un experto externo (KS).

Artículos analizados

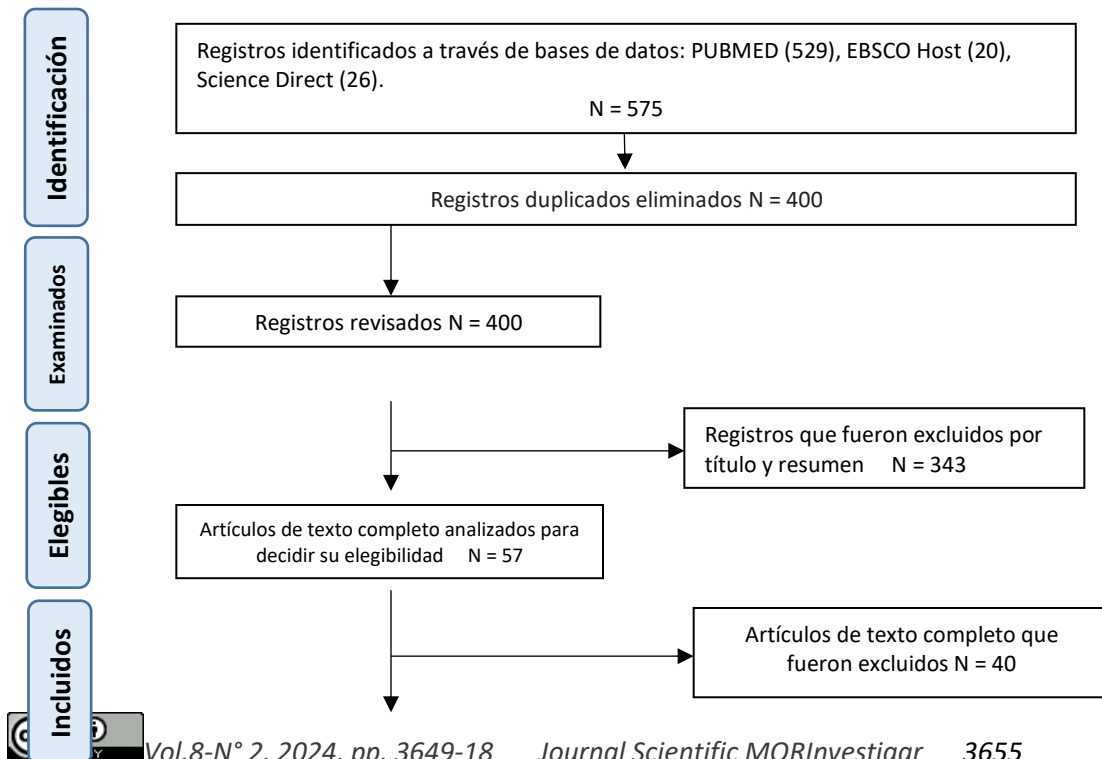
Los datos extraídos incluyeron, en la Tabla 1: diseño del estudio, referencia, país, objetivos y patología abordada; Tabla 2, captura la información relevante de los estudios seleccionados teniendo en cuenta el diseño, autor, año de publicación, población o unidades de análisis, intervención o exposición (según el tipo de estudio), patología y resultados en torno a la relación entre la disbiosis o la microbiota, con obesidad o DM2. Los datos fueron extraídos por un solo autor (PO) y verificados por el coautor (SP). Las discrepancias en los datos extraídos se resolvieron mediante discusión entre los dos autores, con el apoyo de un experto externo (KS).

Resumen de Resultados

Luego del registro completo de la información, se elaboraron dos tablas para sintetizar los datos que permitieron analizar la relación entre la disbiosis con la obesidad y con la DM2, luego se resumió narrativamente.

Selección de fuentes de evidencia

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de los estudios.



Artículos incluidos en la síntesis
N = 17

La Figura 1 muestra un diagrama de flujo del proceso de selección de estudios. Se identificaron un total de 575 registros mediante búsquedas en bases de datos. Después de eliminar los duplicados, se examinaron 400 registros y, tras la exclusión de 343 según títulos y resúmenes, se evaluó la elegibilidad de 57 artículos de texto completo. De los 57 estudios, 40 fueron excluidos, quedando 17 publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados

Los artículos (n= 17) que fueron seleccionados tienen diferentes diseños de estudio y muestras variadas, se agruparon en dos categorías, aquellos en los que se discute la relación entre la disbiosis con la obesidad y otros con la DM2. La tabla No. 1 muestra las características generales de los manuscritos seleccionados. Se incluyeron diecisiete estudios: uno de Austria, Francia (junto con Alemania y Dinamarca), Alemania, Arabia Saudita, Irán, Polonia, Suiza, Taiwán y Estados Unidos; y dos de China, España, India y Corea respectivamente. Los estudios fueron dos revisiones sistemáticas (12%), siete ensayos clínicos controlados (41%) y ocho estudios observacionales (47%).

En nueve de 17 estudios se investigó la relación entre disbiosis intestinal y obesidad (ver tabla N° 2), mientras que en las ocho publicaciones restantes se analizó el vínculo con la DM2 (ver tabla N° 3). Además, se consideraron diversos factores que facilitan o inhiben la disbiosis, como el sexo, los medicamentos, la dieta y la administración de microorganismos externos. Esto se hizo con la intención de proponer intervenciones dirigidas a mejorar la DM2 y la obesidad, apoyadas en modificaciones del microbioma o corrección de la disbiosis intestinal.

En cuanto a la relación entre disbiosis y obesidad, que se expone en la tabla N° 2, se consideraron los siguientes aspectos: la composición de la microbiota intestinal diferenciada por género, cambios en el estilo de vida, calidad de la dieta, ingesta de medicamentos, vías metabólicas comprometidas, compuestos orgánicos y procesos inflamatorios.

Microbioma intestinal diferenciado por género y dieta

Los cambios relacionados con la pérdida de peso en la composición del microbioma intestinal y el perfil funcional ocurren de manera relacionada con el género y la dieta, lo que demuestra que las mujeres y los hombres podrían beneficiarse de manera diferente al consumir dietas moderadamente altas en proteínas (MHP) o bajas en grasas (LF). No se encontraron cambios bacterianos coincidentes entre los grupos de hombres y mujeres asignados a cada dieta (Cuevas-Sierra et al., 2019).



Tabla 1. Descripción general de los manuscritos incluidos

Diseño	Autor	País	Objetivos	Patología/s
Estudio observacional transversal.	(Al-Disi et al. 2020)	Arabia Saudita	Evaluar el impacto agudo de una comida rica en glucosa sobre la endotoxemia y otros parámetros clínicos en mujeres con diversos grados de glucemia.	DM2*
Estudio observacional longitudinal	(Cho, 2021)	Corea	Evaluar los cambios microbianos intestinales después del cambio de peso mediante asesoramiento individual sobre educación nutricional y actividad física. La secuenciación del amplicón del gen 16S rRNA se realizó utilizando una plataforma Illumina. MiSeq	Obesidad
Ensayo clínico controlado	(Cuevas-Sierra et al. 2021)	España	Evaluar el efecto de dos dietas de adelgazamiento sobre la composición y perfil funcional de la microbiota intestinal.	Obesidad
Estudio observacional transversal.	(Das et al.2021)	India	Identificar los microbiomas intestinales de personas con DM** y RD***, compararlos con los microbiomas de individuos sanos y evaluar si la disbiosis del microbioma está asociada en personas con RD	DM2
Revisión sistemática con metanálisis.	(Dehghan et al.2020)	Irán	Resumir la evidencia relacionada con la asociación del N-óxido de trimetilamina circulante con el riesgo de obesidad, incluido el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura y la relación cintura-cadera, en metaanálisis de estudios observacionales.	Obesidad
Ensayo clínico controlado	(Guo et al.2021)	China	Examinar los efectos del ayuno intermitente sobre los factores de riesgo cardiometabólico y la microbiota intestinal en pacientes con síndrome metabólico y obesidad.	Síndrome metabólico y obesidad.
Ensayo clínico controlado	(Horvath et al.2020)	Austria	Probar los efectos de un simbiótico multiespecífico (una combinación de probióticos y prebióticos) sobre el metabolismo de la glucosa, la microbiota intestinal, la permeabilidad intestinal, la función de los neutrófilos y la calidad de vida en pacientes diabéticos previamente tratados.	DM2
Estudio observacional transversal.	(Hung et al.2021)	Taiwán	Investigar la relación entre la composición corporal y ocho taxones cuyas abundancias se han relacionado con la DM2, incluidos los filos firmicutes y bacteroides, el grupo <i>C. leptum</i> , los géneros bacteroides, bifidobacterium, <i>A. muciniphila</i> , <i>E. coli</i> y <i>F. prausnitzii</i> , en pacientes con DM2.	DM2
Ensayo clínico controlado	(Janczy et al.2020)	Polonia	Determinar si la reducción de masa corporal con dieta y simbióticos en una persona adulta con exceso de masa corporal influye sobre la microbiota intestinal y la concentración de zonulina.	Obesidad



Estudio observacional transversal.	(Jayasudha et al.2020)	India	Demostrar la presencia de disbiosis en los microbiomas intestinales en personas con diabetes tipo 2 y retinopatía diabética en comparación con controles sanos.	DM2
Ensayo clínico controlado	(Kim et al.2021)	Corea	Efectos antihiper glucemiantes de la metformina.	DM2
Estudio observacional transversal.	(Little et al.2022)	EE.UU	Examinar las asociaciones entre la calidad general de la dieta, el estado de peso y la microbiota intestinal en una muestra racialmente equilibrada de mujeres adultas.	Obesidad
Estudio observacional transversal.	(MetaCardis Consortium et al., 2020)	Francia, Alemania y Dinamarca	Analizar si existe asociación entre el tratamiento con estatinas con la prevalencia de disbiosis de la microbiota intestinal.	Obesidad
Revisión sistemática con metanálisis.	(Pinart et al.2021)	Alemania	Evaluar la composición del microbioma intestinal mediante secuenciación de alto rendimiento en adultos obesos y no obesos.	Obesidad
Estudio observacional transversal.	(Rohm et al.2021)	suizo	Caracterizar los macrófagos intestinales humanos en sujetos obesos y no obesos en diferentes ubicaciones anatómicas a lo largo del tracto gastrointestinal. Determinar si la composición corporal, los diferentes estilos de vida (nutrición y actividad física) y las variables de la enfermedad afectan la inmunidad innata intestinal y cómo.	Obesidad
Ensayo clínico controlado	(Santos-Marcos et al., 2019)	España	Evaluar las diferencias en la microbiota intestinal en pacientes con síndrome metabólico según el sexo, y si el consumo de dos dietas saludables, mediterránea y baja en grasas, puede modificar la disbiosis de la microbiota intestinal según el sexo.	Síndrome metabólico y DM2
Ensayo clínico controlado	(Su et al.2022)	China	Evaluar la capacidad de mejorar la salud considerando los niveles de glucosa en sangre y la presión arterial después de la administración de una dieta especialmente diseñada y la dieta combinada con trasplante de microbiota fecal, a través de cambios en la comunidad microbiana intestinal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	DM2

*DM2: diabetes tipo 2. DM**: Diabetes Mellitus. RD***: retinopatía diabética.



Cambios en el estilo de vida y la microbiota

Se observaron alteraciones significativas en la composición, riqueza y perfiles funcionales esperados de la microbiota intestinal con la pérdida de peso después de modificaciones en el estilo de vida (Cho, 2021).

Una dieta saludable se asoció con la diversidad alfa de la microbiota intestinal entre las mujeres adultas. La abundancia de filos que se han relacionado con el estado de peso (bacteroides y firmicutes) se asoció positivamente con la calidad de la dieta (Little et al., 2022).

Algunos estudios muestran una diversidad alfa significativamente menor (índice de Shannon) en adultos obesos versus no obesos, mientras que otros estudios revelaron una diferencia media no significativa. A nivel de filo, se observaron significativamente más firmicutes y menos bacteroides en adultos obesos que en adultos no obesos. A nivel de género, se encontraron proporciones relativas más bajas de bifidobacterium y eggerthella y más acidaminococcus, anaerococcus, catenibacterium, dialister, dorea, escherichia-shigella, eubacterium, fusobacterium, megasphera, prevotella, roseburia, streptococcus y sutterella en adultos obesos versus no obesos; sin embargo, debido a la heterogeneidad observada entre los estudios, no hay respuestas claras sobre las características de la microbiota en pacientes obesos (Pinart et al., 2021).

Ingesta de drogas

La composición cuantitativa y cualitativa de la microbiota intestinal puede verse afectada por numerosos factores, incluidos los fármacos. Así tenemos, por ejemplo, que el tratamiento con estatinas se relaciona con una menor prevalencia de un tipo de comunidad microbiana proinflamatoria en individuos obesos. La prevalencia de Bact 2 (alta proporción de bacteroides, baja proporción de faecalibacterium y bajas densidades de células microbianas) se correlaciona con el índice de masa corporal (IMC), más en obesos. Los niveles de inflamación sistémica son mayores según el grado de obesidad (MetaCardis Consortium et al., 2020).

Vías metabólicas comprometidas, compuestos orgánicos y procesos inflamatorios.

El Metabolito Óxido de N-trimetilamina (TMAO, por sus siglas en inglés) como metabolito producido por la microbiota intestinal ha atraído mucha atención recientemente debido a su posible papel en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas, incluida la obesidad. Los metabolitos de TMAO son abundantes en alimentos ricos en carnitina, colina y lecitina, incluidas yemas de huevo, leche, productos lácteos, vísceras y músculos y mariscos, como moluscos, crustáceos y pescado. El aumento de TMAO se asoció con un mayor riesgo de obesidad de forma dosis dependiente; además, los individuos con valores elevados de TMAO tenían un IMC más alto. En conjunto, el aumento de las concentraciones de TMAO aumenta el riesgo de obesidad, aunque se necesitan más estudios de intervención con diseños longitudinales prospectivos para dilucidar mejor la causalidad (Dehghan et al., 2020) En la obesidad existen componentes inflamatorios que se evidencian por la presencia de niveles



circulatorios alterados de citoquinas inflamatorias, como IL-6, TNF α , proteína C reactiva (PCR), IL-18, resistina y visfatina que provocan alteraciones inmunes. En un estudio que incluyó sujetos obesos y no obesos para colonoscopia y gastroscopia, se encontró que el número de macrófagos del tejido adiposo aumenta en la obesidad y participa en las vías inflamatorias que se activan en los tejidos adiposos de los individuos obesos. La exposición a antígenos derivados de los alimentos y de la microbiota intestinal hace que los macrófagos se establezcan en el tejido adiposo como actores principales del proceso inflamatorio; sin embargo, una respuesta inflamatoria en el intestino parece preceder a la inflamación del tejido adiposo en la obesidad inducida por la dieta (Rohm et al., 2021) (ver tabla N° 2).

Relación entre disbiosis y DM2

En la Tabla 3 se expone una síntesis de los resultados relevantes sobre los siguientes aspectos: la composición de la microbiota intestinal en la DM2, la influencia de la dieta y los fármacos sobre la microbiota, las variaciones de la microbiota en las complicaciones de la DM2 y los tratamientos de disbiosis.

Composición de la microbiota intestinal en DM2.

Se observó disbiosis a nivel de filo y género en personas con diabetes tipo 2, en comparación con personas sanas. Los microbiomas de las personas con DM2 también fueron significativamente diferentes, mostrando una disminución de bacterias antiinflamatorias, probióticas y otras que podrían ser patógenas, en comparación con las personas sanas (Das et al., 2021).

Tabla 2. Relación entre disbiosis y obesidad

Diseño	Autores	Año	Población	Intervención o exposición	Resultados
Estudio observacional longitudinal	Cho	2021	Se clasificaron 36 participantes de 7 a 18 años de edad en dos grupos: 17 con pérdida de grasa y 19 con ganancia de grasa.	Estilo de vida y su relación con la microbiota y la pérdida de peso.	Alteraciones significativas en la composición, riqueza y perfiles funcionales de la microbiota intestinal con pérdida de peso tras modificaciones del estilo de vida (Cho, 2021).
Ensayo clínico controlado	Cuevas-Sierra et al.	2021	55 hombres y 124 mujeres con IMC > 25 kg/m ² .	Una dieta moderadamente alta en proteínas o baja en grasas y su efecto sobre la microbiota y la pérdida de peso, diferenciada por sexo.	Los cambios relacionados con la pérdida de peso en la composición del microbioma intestinal y el perfil funcional ocurren de manera relacionada con el sexo y la dieta alta en proteínas o baja en grasas, de manera diferente entre hombres y mujeres (Cuevas-Sierra et al., 2019).
Revisión sistemática con metanálisis	Dehghan et al.	2020	12 estudios observacionales de cohortes, casos y controles, casos y controles anidados y estudios transversales analíticos que incluyeron a 17.628 participantes.	Asociación entre la concentración sérica del metabolito TMAO derivado de la microbiota intestinal circulante con el riesgo de obesidad.	El aumento de TMAO * derivado de la microbiota intestinal se asoció con un mayor riesgo de obesidad de forma dosis dependiente; además, los individuos en la categoría más alta de TMAO tenían un IMC más alto. En conjunto, el aumento de las concentraciones de TMAO aumenta el riesgo de obesidad. (Dehghan et al., 2020).
Ensayo clínico controlado	Guo et al.	2021	39 adultos con síndrome metabólico, de 30 a 50 años de edad.	Intervención con ayuno intermitente.	Comunidad microbiana intestinal y vías funcionales asociadas con factores de riesgo cardiometabólico (Guo et al., 2021).
Ensayo clínico controlado	Janczy et al.	2020	44 hombres y 12 mujeres ancianas 40.8 ± 14 años, con IMC ≥25 kg/m ² .	La dieta reductora y el uso de simbióticos determinan cambios en la microbiota y en la concentración de zonulina.	Cambios positivos en el número de géneros bacterianos intestinales seleccionados que componen la microbiota intestinal y mejoraron la estanqueidad de la barrera intestinal, lo que se relacionó con la disminución de la concentración de zonulina en muestras fecales de pacientes del grupo simbiótico (Janczy et al., 2020).



Estudio observacional transversal	Pequeño y col.	2022	Estudio de análisis secundario de datos derivados de un estudio transversal de 71 mujeres ≥ 19 años, voluntarias sanas.	Asociación entre la calidad de la dieta con la diversidad alfa de la microbiota intestinal y su efecto sobre el peso corporal.	Una mayor diversidad alfa (<i>diversidad de especies locales</i>) se asoció con una mayor puntuación de calidad de la dieta, pero no se relacionó con el estado de peso. La diversidad beta (<i>relación entre diversidad alfa y diversidad a nivel regional o gamma</i>) no difirió según el estado de peso o la calidad de la dieta. (Little et al., 2022).
Estudio observacional transversal	Consortio MetaCardis et al.	2020	888 personas de hospitales de Francia, Alemania y Dinamarca.	Influencia de la terapia con estatinas en la microbiota Bact2 y su correlación con los niveles de inflamación y el IMC.	La terapia con estatinas se asocia con una menor prevalencia de un tipo de comunidad microbiana proinflamatoria en individuos obesos. La prevalencia de Bact2 (<i>alta proporción de bacteroides, baja proporción de faecalibacterium y bajas densidades microbianas</i>) se correlaciona con el IMC, más aún en pacientes obesos. Los niveles de inflamación sistémica son mayores según el grado de obesidad. (MetaCardis Consortium et al., 2020).
Revisión sistemática con metanálisis	Pinart et al.	2021	32 estudios transversales, que incluyen 13.186 muestras de heces de hombres y mujeres para análisis de microbioma. Diez estudios fueron de América del Norte y del Sur (Canadá, n=1; México, n=1; EE.UU., n=6; Brasil, n=1; Colombia, n=1), nueve fueron de países de Asia y el Pacífico (Australia, n=1; Bangladesh, n=1; China, n=1; India, n=1; Corea, n=1; n=2; Alemania, n=1; Italia, n=2; Países Bajos, n=1; Reino Unido, n=1), dos de África (Egipto, n=1; Sudáfrica,	La composición del microbioma intestinal en adultos obesos y no obesos.	Una diversidad alfa significativamente menor en adultos obesos versus no obesos en nueve de 22 estudios, y el metanálisis de siete estudios reveló una diferencia media no significativa. A nivel de filo (<i>similitud entre las secuencias de ADN del gen 16S</i>), se observaron significativamente más firmicutes y menos bacteroides en adultos obesos versus no obesos en seis de diecisiete y cuatro de dieciocho estudios, respectivamente. Los metanálisis de seis estudios revelaron firmicutes significativamente más altos y bacteroides no significativamente más bajos. A nivel de género, se encontraron proporciones relativas más bajas de bifidobacterium y eggerthella y más acidaminococcus, anaerococcus, catenibacterium, dialister, dorea, escherichia-shigella, eubacterium, fusobacterium, megasphera, prevotella, roseburia, streptococcus y sutterella en adultos obesos versus no obesos; sin embargo,



n=1). 1), y cuatro se llevaron a cabo en varios países.

debido a la heterogeneidad observada entre los estudios no hay respuestas claras. (Pinart et al., 2021).

Estudio observacional transversal	Röhm et al.	2021	47 personas: 23 para colonoscopia (13 no obesos y 10 obesos); 24 para gastroscopia (12 no obesos y 12 obesos).	La microbiota alimentaria e intestinal se correlaciona con factores de riesgo cardiovascular.	El número de macrófagos del tejido adiposo aumenta en la obesidad y participa en vías inflamatorias que se activan en los tejidos adiposos de los individuos obesos. La exposición a antígenos derivados de los alimentos y de la microbiota intestinal hace que los macrófagos se establezcan en el tejido adiposo como actores principales del proceso inflamatorio; sin embargo, una respuesta inflamatoria en el intestino parece preceder a la inflamación del tejido adiposo en la obesidad inducida por la dieta. (Rohm et al., 2021).
-----------------------------------	-------------	------	--	---	---

TMAO *: Metabolito óxido de N-trimetilamina



Tabla 3. Relación entre disbiosis y diabetes mellitus tipo 2

Diseño	Autores	Año	Población	Intervención o exposición	Resultados
Estudio observacional transversal	Al-Disi et al.	2020	Mujeres sauditas premenopáusicas: 14 delgadas y 16 con sobrepeso sin DM2*; 34 con DM2 y obesidad.	Efecto de una comida rica en glucosa sobre la endotoxemia y otros parámetros clínicos en mujeres con diversos grados de glucemia.	Una carga alta aguda de glucosa promueve la endotoxemia entre sujetos con sobrepeso y exacerba la disbiosis. Este efecto no se observa entre pacientes con DM2 que toman metformina ni entre pacientes no obesos o con DM2 (Al-Disi et al., 2020).
Estudio observacional transversal	Das et al.	2021	83 personas: 30 controles sanos (17 hombres y 13 mujeres, 25 con DM2 sin RD** (14 hombres y 11 mujeres y 28 con DM2 y RD (21 hombres y 7 mujeres).	Disbiosis asociada a DM2 y a RD.	Disbiosis en personas con DM2, en comparación con personas sanas. Los microbiomas en DM2 mostraron una disminución de bacterias antiinflamatorias, probióticas y otras que podrían ser patógenas, en comparación con las personas sanas (Das et al., 2021).
Ensayo clínico controlado	Horvath y cols.	2020	26 pacientes con diabetes con IMC*** de 30 a 40 kg/m2, HbA1c > 6,5%, tratamiento antidiabético estable durante > 6 meses.	Una dosis diaria de un probiótico multiespecie y un prebiótico (o un placebo) durante 6 meses sobre el metabolista de la glucosa.	El metabolismo de la glucosa como resultado primario no cambió durante la intervención con un simbiótico multiespecífico en pacientes con DM2 y obesidad. Sin embargo, los simbióticos mejoraron algunos síntomas y biomarcadores de la DM2 y aspectos de la calidad de vida. (Horvath et al., 2020).
Estudio observacional transversal	Hung et al.	2021	179 pacientes con DM2.	Correlación entre la microbiota intestinal específica con la composición corporal.	La composición corporal del índice de tejido magro y del índice de tejido graso está relacionada con la abundancia del filo firmicutes y la relación filo firmicutes/ bacteroides F/B en la DM2. (Hung et al., 2021).
Estudio observacional transversal	Jayasudha et al.	2020	83 muestras fecales, de las cuales 30 de controles sanos, 25 de personas con DM2 y 28 de personas con RD.	El microbioma difiere en los controles sanos, la DM2 y la retinopatía diabética.	Se pueden discriminar micobiomas en controles sanos, en DM2 y en RD (Jayasudha et al., 2020).



Ensayo clínico controlado	Kim y cols.	2021	De 15 personas con DM2, 9 completaron el estudio. 123 mujeres y 123 hombres, categorizados según la presencia o ausencia de síndrome metabólico. Cada mujer fue emparejada individualmente con un hombre según el síndrome metabólico, la DM2 y el tratamiento.	Microbioma y efecto antihiper glucémico de la metformina.	Efecto antihiper glucémico de la metformina después de la coadministración con vancomicina, sin cambios en la farmacocinética de la metformina (Kim et al., 2021).
Ensayo clínico controlado	Santos-Marcos et al.	2019	16 pacientes entre 41 y 76 años de edad, con diagnóstico de DM2 12 meses antes, sin antecedentes de tabaquismo ni abuso de alcohol.	El microbioma intestinal inducido por la dieta y el síndrome metabólico.	Se demostró una relación entre el microbioma intestinal y la enfermedad metabólica, la disbiosis asociada al síndrome metabólico parece depender del género y la alteración de la microbiota intestinal de normobiosis a disbiosis puede ser diferente en mujeres y hombres. (Santos-Marcos et al., 2019). El TMF junto con la intervención dietética aceleraron el efecto de pérdida de peso en DM2. Las bacterias beneficiosas, como las bifidobacterias, aumentaron y se correlacionaron negativamente con la glucosa en sangre, la presión arterial, los lípidos en sangre y el IMC. Las bacterias reductoras de sulfato (BRS), bilophila y desulfovibrio, disminuyeron significativamente después del tratamiento, mostrando una correlación positiva con los índices de glucosa en sangre. (Su et al., 2022).
Ensayo clínico controlado	Su et al.	2022		Dieta más TMF**** y pérdida de peso en DM2.	

DM2*: diabetes tipo 2. RD**: retinopatía diabética. IMC***: índice de masa corporal. TMF ****: trasplante de microbiota fecal.



La composición corporal de los índices de tejido magro y graso, determinada mediante el monitor de composición corporal, se relaciona con la abundancia del filo firmicutes y la relación filo firmicutes/ bacteroides F/B en DM2 (Hung et al., 2021).

Influencia de la dieta en la microbiota.

Una carga aguda alta de glucosa promueve la endotoxemia entre sujetos con sobrepeso y exacerba la disbiosis. Este efecto no se observa entre los pacientes con DM2 que toman metformina ni entre los sujetos (Al-Disi et al., 2020).

La microbiota y las drogas

El microbioma intestinal incluso influye en el efecto de la metformina, ya que en un estudio se observó una disminución del efecto antihiper glucemiante tras la administración concomitante con vancomicina, sin cambios en la farmacocinética de la metformina, por lo que el efecto antihiper glucemiante podría correlacionarse con la abundancia relativa de varios géneros de bacterias, esto sugiere que el efecto de la metformina se atribuye en parte al microbioma intestinal (Kim et al., 2021).

Variaciones de la microbiota en las complicaciones de la DM2.

En un estudio se demuestra que los microbiomas intestinales de controles sanos y pacientes con DM2 y retinopatía diabética son diferentes; estos hallazgos podrían ayudar a desarrollar nuevas terapias para el tratamiento de la DM2 y la retinopatía diabética basadas en los atributos funcionales de los hongos discriminatorios. La investigación que ayude a descubrir las funciones de géneros de hongos discriminatorios a través de diseños longitudinales y muestreos interétnicos fortalecería los intentos de utilizar hongos como agentes terapéuticos (Jayasudha et al., 2020).

Tratamientos de disbiosis

El metabolismo de la glucosa como resultado primario no se modificó durante la intervención con un simbiótico multiespecífico en pacientes con DM2 y obesidad; sin embargo, los simbióticos mejoraron algunos síntomas y biomarcadores de la DM2 y aspectos de la calidad de vida (Horvath et al., 2020).

En un estudio piloto aleatorizado, doble ciego, de 6 meses de duración, se demostró que los simbióticos no podían mejorar el metabolismo de la glucosa en pacientes con obesidad y diabetes tipo 2; sin embargo, el simbiótico podría mejorar los criterios de valoración secundarios, incluida la permeabilidad intestinal y la calidad de vida, lo que hace que la suplementación con simbiótico sea un complemento valioso para el tratamiento de dichas patologías (Horvath et al., 2020).



El trasplante de microbiota fecal junto con la intervención dietética aceleraron el efecto de la pérdida de peso en la DM2. Las bacterias beneficiosas, como las bifidobacterias, aumentaron durante todo el estudio y se correlacionaron negativamente con la glucosa en sangre, la presión arterial, los lípidos en sangre y el IMC. Las bacterias reductoras de sulfato (BRS), bilophila y desulfovibrio, disminuyeron significativamente después del tratamiento, mostrando una correlación positiva con los niveles de glucosa en sangre (Su et al., 2022).

Según los resultados de los estudios antes mencionados, parece probable que la manipulación microbiana nos proporcione una estrategia novedosa para respaldar un tratamiento eficaz para la obesidad y la DM2.

Discusión

En esta revisión de alcance se identificaron 17 artículos sobre disbiosis intestinal y su relación con la obesidad (n = 9) y la DM2 (n = 8). Aunque la literatura es cada vez mayor en este campo, no se han identificado suficientes publicaciones, particularmente ensayos clínicos, que permitan establecer si la disbiosis intestinal puede explicar su papel en la obesidad y la DM2. Dentro de los estudios incluidos, no fue posible identificar ningún patrón consistente del microbioma presentado de manera similar en estudios sobre obesidad y DM2.

En cuanto a la configuración del microbioma intestinal en la obesidad y la DM2, aunque algunos estudios incluidos en esta revisión encontraron más firmicutes y menos bacteroides en adultos obesos versus no obesos, otros estudios previos identificaron firmicutes significativamente más altos y no bacteroides significativamente más bajos (Davis, 2016; Kasai et al., 2015). A nivel de género, se encontraron proporciones relativas más bajas de bifidobacterium y eggerthella y más acidaminococcus, anaerococcus catenibacterium, dialister, dorea, escherichia-shigella, eubacterium, fusobacterium, megasphera, prevotella, roseburia, streptococcus y sutterella en adultos obesos versus no obesos, esto significa que no hay respuestas claras (Gao et al., 2018; Oduaran et al., 2020). Aunque no se encontraron suficientes estudios publicados para determinar si la disbiosis intestinal puede explicar el mayor riesgo de obesidad y diabetes, estudios previos sugieren que es razonable investigar el microbioma intestinal como un posible factor implicado en la evolución de estas patologías.

En otros informes que revelaron cambios microbianos en personas con obesidad, se plantearon las siguientes consecuencias: un aumento de escherichia y shigella, lo que provoca una alteración en los ácidos grasos de cadena corta, lo que afecta el metabolismo, la respuesta inmune y la permeabilidad de la barrera intestinal (Gao et al., 2018; Oduaran et al., 2020; Yasir et al., 2015); un aumento de prevotellaceae resulta en una respuesta inflamatoria profunda y desfavorable para el paciente³⁵; y un aumento de bacteroides vulgates que provoca una posterior reducción de los niveles de ácido glicodesoxicólico y tauroursodesoxicólico (Gallè et al., 2020; Patil et al., 2012; Wilkins et al., 2019; Yasir et al.,



2015). Los hallazgos han sido inconsistentes: algunos estudios encontraron una mayor abundancia relativa de firmicutes en comparación con bacteroides en personas obesas que en personas no obesas, mientras que otros no encontraron tales asociaciones (Davis, 2016; Gallè et al., 2020; Gao et al., 2018; Kasai et al., 2015; Ley et al., 2006; Oduaran et al., 2020; Patil et al., 2012; Wilkins et al., 2019; Yasir et al., 2015). Las diferencias en la población de estudio (p. ej., edad, sexo, región geográfica) o subgrupos específicos relacionados con la salud (p. ej., estado metabólico en individuos obesos) podrían explicar la alta variación interindividual en la comunidad microbiana de la microbiota intestinal (Zeng et al., 2021), que excluye la definición de un microbioma de referencia en salud y enfermedad (Shreiner et al., 2015). Además, en la presente revisión, las diferencias en las características de los pacientes, así como un tamaño de muestra bajo para la mayoría de los estudios primarios que conducen a un poder estadístico bajo, pueden crear sesgo. Esto también puede explicar las diferencias en los hallazgos entre los estudios.

En esta revisión de alcance fue posible analizar la literatura existente en un intento de abordar el objetivo de la investigación sobre la relación entre disbiosis con obesidad y DM2. Aunque la literatura está creciendo en este campo, no encontramos suficientes estudios publicados que permitan una respuesta concluyente sobre la posible asociación. Esto destaca la necesidad de estudios sólidos destinados a investigar el papel de la disbiosis del microbioma intestinal en el desarrollo y la evolución de la obesidad y la DM2. Es importante destacar que dichos estudios deberían investigar el papel potencial de la disbiosis en la estimulación de los mecanismos implicados en la fisiopatología de la obesidad y la DM2.

En cuanto a la interacción entre el microbioma intestinal y los medicamentos, la evidencia nos muestra que, por un lado, los medicamentos pueden modificar el microbioma, por otro lado, el microbioma puede modificar su mecanismo de acción, pero también pueden ocurrir ambos efectos; en este marco, se ha demostrado que la interacción de la metformina con la microbiota intestinal analizada en esta revisión coincide con los resultados de varios estudios previos (Bryrup et al., 2019; Elbere et al., 2018; Wu et al., 2017).

Desde una perspectiva clínica, esta revisión muestra que las intervenciones para revertir la disbiosis mediante enfoques de reemplazo de microbiomas utilizando simbióticos y probióticos y trasplantes fecales podrían ser valiosas para reducir el desarrollo de la obesidad y la DM2, así como en otros estudios (Crovesy et al., 2021; Gundling et al., 2019; Mocanu et al., 2021), ya que es evidente que luego de la intervención, los cambios en la microbiota generada se correlacionaron negativamente con la glucosa y lípidos sanguíneos, la presión arterial y el IMC (Su et al., 2022). Aunque el objetivo de esta revisión no fue evaluar la eficacia de dichos tratamientos, los hallazgos nos permitieron identificar lagunas en la literatura y áreas para futuras investigaciones.

Limitaciones



En el desarrollo del estudio nos encontramos con las siguientes limitaciones: primero, la dificultad para definir la disbiosis surgió por la falta de evidencia sobre la microbiota normal; sin embargo, con base en el análisis bibliográfico, se propone que la definición de este término no sólo debe considerar la composición de la flora intestinal sino también las alteraciones en el funcionamiento y los efectos negativos en la salud del huésped, como consecuencia de procesos metabólicos, inmunológicos, trastornos cardiovasculares y neuronales.

En segundo lugar, en la abundante literatura, principalmente proveniente de estudios observacionales, los autores emplean diversas metodologías, poblaciones, técnicas de recolección, procesamiento y análisis de datos, lo que ha dificultado el análisis de la información para responder a la pregunta de investigación.

En tercer lugar, aunque existe evidencia suficiente en los estudios seleccionados que respalda la relación entre la disbiosis intestinal con DM2 y la obesidad, esta asociación no es concluyente, ya que el mecanismo fisiopatológico no está claramente explicado.

Conclusiones

La microbiota intestinal influye en las respuestas fisiológicas humanas y su alteración (disbiosis intestinal) podría provocar un estado inflamatorio crónico, resistencia a la insulina y otros trastornos fisiopatológicos, contribuyendo al desarrollo de obesidad y DM2; sin embargo, no existe evidencia suficiente para concluir sobre la asociación entre la disbiosis intestinal y estas patologías.

La disbiosis intestinal en personas obesas, dependiendo del microorganismo alterado, produce alteraciones fisiopatológicas que afectan al metabolismo, la respuesta inmune y la permeabilidad de la barrera intestinal.

Las intervenciones con simbióticos, probióticos y trasplantes fecales para revertir la disbiosis se correlacionan negativamente con la glucosa y los lípidos en sangre, la presión arterial y el IMC.

Referencias bibliográficas

Al-Disi, D., Ansari, M. G. A., Sabico, S., Wani, K., Hussain, S. D., Elshafie, M. M., McTernan, P., & Al-Daghri, N. M. (2020). High glucose load and endotoxemia among overweight and obese Arab women with and without diabetes: An observational study. *Medicine*, 99(46), e23211. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023211>



Bryrup, T., Thomsen, C. W., Kern, T., Allin, K. H., Brandslund, I., Jørgensen, N. R., Vestergaard, H., Hansen, T., Hansen, T. H., Pedersen, O., & Nielsen, T. (2019). Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: Results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*, 62(6), 1024-1035. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4848-7>

Chen, X., & Devaraj, S. (2018). Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 18(12), 129. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1104-3>

Cho, K. Y. (2021). Lifestyle modifications result in alterations in the gut microbiota in obese children. *BMC Microbiology*, 21(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02002-3>

Crovesy, L., El-Bacha, T., & Rosado, E. L. (2021). Modulation of the gut microbiota by probiotics and symbiotics is associated with changes in serum metabolite profile related to a decrease in inflammation and overall benefits to metabolic health: A double-blind randomized controlled clinical trial in women with obesity. *Food & Function*, 12(5), 2161-2170. <https://doi.org/10.1039/D0FO02748K>

Cuevas-Sierra, A., Ramos-Lopez, O., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., & Martinez, J. A. (2019). Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition*, 10, S17-S30. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy078>

D'Argenio, V., & Salvatore, F. (2015). The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta*, 451, 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.003>

Das, T., Jayasudha, R., Chakravarthy, S., Prashanthi, G. S., Bhargava, A., Tyagi, M., Rani, P. K., Pappuru, R. R., Sharma, S., & Shivaji, S. (2021). Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Scientific Reports*, 11(1), 2738. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82538-0>

Davis, C. D. (2016). The Gut Microbiome and Its Role in Obesity. *Nutrition Today*, 51(4), 167-174. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000167>

Dehghan, P., Farhangi, M. A., Nikniaz, L., Nikniaz, Z., & Asghari-Jafarabadi, M. (2020). Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Reviews*, 21(5). <https://doi.org/10.1111/obr.12993>



Elbere, I., Kalnina, I., Silamikelis, I., Konrade, I., Zaharenko, L., Sekace, K., Radovica-Spalvina, I., Fridmanis, D., Gudra, D., Pirags, V., & Klovinis, J. (2018). Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLOS ONE*, 13(9), e0204317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204317>

Gallè, F., Valeriani, F., Cattaruzza, M. S., Gianfranceschi, G., Liguori, R., Antinozzi, M., Mederer, B., Liguori, G., & Romano Spica, V. (2020). Mediterranean Diet, Physical Activity and Gut Microbiome Composition: A Cross-Sectional Study among Healthy Young Italian Adults. *Nutrients*, 12(7), 2164. <https://doi.org/10.3390/nu12072164>

Gao, X., Zhang, M., Xue, J., Huang, J., Zhuang, R., Zhou, X., Zhang, H., Fu, Q., & Hao, Y. (2018). Body Mass Index Differences in the Gut Microbiota Are Gender Specific. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1250. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01250>

Gundling, F., Roggenbrod, S., Schleifer, S., Sohn, M., & Schepp, W. (2019). Patient perception and approval of faecal microbiota transplantation (FMT) as an alternative treatment option for obesity: Obese patient perception of fecal transplantation. *Obesity Science & Practice*, 5(1), 68-74. <https://doi.org/10.1002/osp4.302>

Guo, Y., Luo, S., Ye, Y., Yin, S., Fan, J., & Xia, M. (2021). Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(1), 64-79. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa644>

Horvath, A., Leber, B., Feldbacher, N., Tripolt, N., Rainer, F., Blesl, A., Trieb, M., Marsche, G., Sourij, H., & Stadlbauer, V. (2020). Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *European Journal of Nutrition*, 59(7), 2969-2983. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02135-w>

Hung, W.-C., Hung, W.-W., Tsai, H.-J., Chang, C.-C., Chiu, Y.-W., Hwang, S.-J., Kuo, M.-C., Chen, S.-C., Dai, C.-Y., & Tsai, Y.-C. (2021). The Association of Targeted Gut Microbiota with Body Composition in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Medical Sciences*, 18(2), 511-519. <https://doi.org/10.7150/ijms.51164>

Jancy, A., Aleksandrowicz-Wrona, E., Kochan, Z., & Małgorzewicz, S. (2020). Impact of diet and synbiotics on selected gut bacteria and intestinal permeability in individuals with excess body weight – A Prospective, Randomized Study. *Acta Biochimica Polonica*. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5443



Jayasudha, R., Das, T., Kalyana Chakravarthy, S., Sai Prashanthi, G., Bhargava, A., Tyagi, M., Rani, P. K., Pappuru, R. R., & Shivaji, S. (2020). Gut mycobiomes are altered in people with type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Retinopathy. *PLOS ONE*, 15(12), e0243077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243077>

Kasai, C., Sugimoto, K., Moritani, I., Tanaka, J., Oya, Y., Inoue, H., Tameda, M., Shiraki, K., Ito, M., Takei, Y., & Takase, K. (2015). Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterology*, 15(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0330-2>

Kim, E., Kim, A. H., Lee, Y., Ji, S. C., Cho, J., Yu, K., & Chung, J. (2021). Effects of vancomycin-induced gut microbiome alteration on the pharmacodynamics of metformin in healthy male subjects. *Clinical and Translational Science*, 14(5), 1955-1966. <https://doi.org/10.1111/cts.13051>

Lee, C. J., Sears, C. L., & Maruthur, N. (2020). Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1461(1), 37-52. <https://doi.org/10.1111/nyas.14107>

Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
Little, R. B., Murillo, A. L., Van Der Pol, W. J., Lefkowitz, E. J., Morrow, C. D., Yi, N., & Carson, T. L. (2022). Diet Quality and the Gut Microbiota in Women Living in Alabama. *American Journal of Preventive Medicine*, 63(1), S37-S46. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.02.015>

Mar Rodríguez, M., Pérez, D., Javier Chaves, F., Esteve, E., Marin-Garcia, P., Xifra, G., Vendrell, J., Jové, M., Pamplona, R., Ricart, W., Portero-Otin, M., Chacón, M. R., & Fernández Real, J. M. (2015). Obesity changes the human gut mycobiome. *Scientific Reports*, 5(1), 14600. <https://doi.org/10.1038/srep14600>

Marchesi, J. R., Adams, D. H., Fava, F., Hermes, G. D. A., Hirschfield, G. M., Hold, G., Quraishi, M. N., Kinross, J., Smidt, H., Tuohy, K. M., Thomas, L. V., Zoetendal, E. G., & Hart, A. (2016). The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*, 65(2), 330-339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>

Matijašić, M., Meštrović, T., Čipčić Paljetak, H., Perić, M., Barešić, A., & Verbanac, D. (2020). Gut Microbiota beyond Bacteria—Mycobiome, Virome, Archaeome, and Eukaryotic



Parasites in IBD. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2668.
<https://doi.org/10.3390/ijms21082668>

Mazloom, K., Siddiqi, I., & Covasa, M. (2019). Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients*, 11(2), 258. <https://doi.org/10.3390/nu11020258>

MetaCardis Consortium, Vieira-Silva, S., Falony, G., Belda, E., Nielsen, T., Aron-Wisnewsky, J., Chakaroun, R., Forslund, S. K., Assmann, K., Valles-Colomer, M., Nguyen, T. T. D., Proost, S., Prifti, E., Tremaroli, V., Pons, N., Le Chatelier, E., Andreelli, F., Bastard, J.-P., Coelho, L. P., ... Raes, J. (2020). Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. *Nature*, 581(7808), 310-315. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2269-x>

Mocanu, V., Zhang, Z., Deehan, E. C., Kao, D. H., Hotte, N., Karmali, S., Birch, D. W., Samarasinghe, K. K., Walter, J., & Madsen, K. L. (2021). Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: A randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nature Medicine*, 27(7), 1272-1279. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01399-2>

Oduaran, O. H., Tamburini, F. B., Sahibdeen, V., Brewster, R., Gómez-Olivé, F. X., Kahn, K., Norris, S. A., Tollman, S. M., Twine, R., Wade, A. N., Wagner, R. G., Lombard, Z., Bhatt, A. S., & Hazelhurst, S. (2020). Gut microbiome profiling of a rural and urban South African cohort reveals biomarkers of a population in lifestyle transition. *BMC Microbiology*, 20(1), 330. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02017-w>

Organización Panamericana de la Salud. (2023). Diabetes. <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>

Pataky, Z., Bobbioni-Harsch, E., Hadengue, A., Carpentier, A., & Golay, A. (2009). [Gut microbiota, responsible for our body weight?]. *Revue Medicale Suisse*, 5(196), 662-664, 666.

Patil, D. P., Dhotre, D. P., Chavan, S. G., Sultan, A., Jain, D. S., Lanjekar, V. B., Gangawani, J., Shah, P. S., Todkar, J. S., Shah, S., Ranade, D. R., Patole, M. S., & Shouche, Y. S. (2012). Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. *Journal of Biosciences*, 37(4), 647-657. <https://doi.org/10.1007/s12038-012-9244-0>

Pinart, M., Dötsch, A., Schlicht, K., Laudes, M., Bouwman, J., Forslund, S. K., Pischon, T., & Nimsch, K. (2021). Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(1), 12. <https://doi.org/10.3390/nu14010012>



Richard, M. L., & Sokol, H. (2019). The gut mycobiota: Insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0121-2>

Rohm, T. V., Fuchs, R., Müller, R. L., Keller, L., Baumann, Z., Bosch, A. J. T., Schneider, R., Labes, D., Langer, I., Pilz, J. B., Niess, J. H., Delko, T., Hruz, P., & Cavelti-Weder, C. (2021). Obesity in Humans Is Characterized by Gut Inflammation as Shown by Pro-Inflammatory Intestinal Macrophage Accumulation. *Frontiers in Immunology*, 12, 668654. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.668654>

Sabico, S., Al-Mashharawi, A., Al-Daghri, N. M., Yakout, S., Alnaami, A. M., Alokail, M. S., & McTernan, P. G. (2017). Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: A randomized clinical trial. *Journal of Translational Medicine*, 15(1), 249. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1354-x>

Salazar, J., Angarita, L., Morillo, V., Navarro, C., Martínez, M. S., Chacín, M., Torres, W., Rajotia, A., Rojas, M., Cano, C., Añez, R., Rojas, J., & Bermudez, V. (2020). Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. *Nutrients*, 12(10), 3039. <https://doi.org/10.3390/nu12103039>

Santos-Marcos, J. A., Haro, C., Vega-Rojas, A., Alcala-Diaz, J. F., Molina-Abril, H., Leon-Acuña, A., Lopez-Moreno, J., Landa, B. B., Tena-Sempere, M., Perez-Martinez, P., Lopez-Miranda, J., Perez-Jimenez, F., & Camargo, A. (2019). Sex Differences in the Gut Microbiota as Potential Determinants of Gender Predisposition to Disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(7), 1800870. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800870>

Shreiner, A. B., Kao, J. Y., & Young, V. B. (2015). The gut microbiome in health and in disease: Current Opinion in Gastroenterology, 31(1), 69-75. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000139>

Su, L., Hong, Z., Zhou, T., Jian, Y., Xu, M., Zhang, X., Zhu, X., & Wang, J. (2022). Health improvements of type 2 diabetic patients through diet and diet plus fecal microbiota transplantation. *Scientific Reports*, 12(1), 1152. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05127-9>

Sutton, T. D. S., & Hill, C. (2019). Gut Bacteriophage: Current Understanding and Challenges. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 784. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00784>



Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467-473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>

Wilkins, L. J., Monga, M., & Miller, A. W. (2019). Defining Dysbiosis for a Cluster of Chronic Diseases. *Scientific Reports*, 9(1), 12918. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49452-y>

Wu, H., Esteve, E., Tremaroli, V., Khan, M. T., Caesar, R., Mannerås-Holm, L., Ståhlman, M., Olsson, L. M., Serino, M., Planas-Fèlix, M., Xifra, G., Mercader, J. M., Torrents, D., Burcelin, R., Ricart, W., Perkins, R., Fernández-Real, J. M., & Bäckhed, F. (2017). Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*, 23(7), 850-858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>

Yasir, M., Angelakis, E., Bibi, F., Azhar, E. I., Bachar, D., Lagier, J.-C., Gaborit, B., Hassan, A. M., Jiman-Fatani, A. A., Alshali, K. Z., Robert, C., Dutour, A., & Raoult, D. (2015). Comparison of the gut microbiota of people in France and Saudi Arabia. *Nutrition & Diabetes*, 5(4), e153-e153. <https://doi.org/10.1038/nutd.2015.3>

Zeng, Q., Yang, Z., Wang, F., Li, D., Liu, Y., Wang, D., Zhao, X., Li, Y., Wang, Y., Feng, X., Chen, J., Li, Y., Zheng, Y., Kenney, T., Gu, H., Feng, S., Li, S., He, Y., Xu, X., & Dai, W. (2021). Association between metabolic status and gut microbiome in obese populations. *Microbial Genomics*, 7(8). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000639>

Zorena, K., Kowalewska, B., Szmigiero-Kawko, M., Wąż, P., & Myśliwiec, M. (2016). Higher diversity in fungal species discriminates children with type 1 diabetes mellitus from healthy control. *Patient Preference and Adherence*, 591. <https://doi.org/10.2147/PPA.S97852>



Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.

