



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cambios en el microbioma intestinal observados en la diabetes tipo 2 y en la nefropatía diabética

Changes in the gut microbiome seen in type 2 diabetes and diabetic nephropathy

Rogelio F. Jiménez-Ortega* y Emma López-Espinosa

Departamento de Ciencias de la Acupuntura, Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, Ecatepec de Morelos, Mor., México

RESUMEN

La nefropatía diabética (ND) es una de las principales complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (DM) y una de las principales causas de enfermedad renal terminal. En los últimos años diferentes estudios han revelado el papel del microbioma intestinal en el desarrollo de la enfermedad renal crónica y la DM. Los metabolitos producidos por el microbioma intestinal tales como los lipopolisacáridos, ácidos grasos de cadena corta y el N-óxido de trimetilamina se han identificado como mediadores de la diafonía microbiana. La desregulación del microbioma resulta en la deficiencia de estos metabolitos y otros subproductos derivados del metabolismo, lo cual favorece el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas, incluida la ND. Sin embargo, actualmente no está del todo claro si los cambios que se observan en el microbioma intestinal son causales o tienen asociación con estas enfermedades, tampoco se sabe con precisión qué microbioma muestra efectos protectores en humanos. Por lo que el objetivo de esta revisión es abordar la posible contribución del microbioma intestinal en la patogenia de la ND y su papel como diana terapéutica.

Palabras clave: Diabetes. Microbioma. Nefropatía diabética.

ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DN) is one of the main chronic complications of diabetes mellitus (DM) and one of the main causes of end-stage renal disease. In recent years, different studies have revealed the role of the intestinal microbiome in the development of chronic kidney disease and DM. Metabolites produced by the gut microbiome such as lipopolysaccharides, short-chain fatty acids, and trimethylamine N-oxide have been identified as mediators of microbial crosstalk. Dysregulation of the microbiome results in deficiency of these metabolites and other by-products derived from metabolism, which favors the development of chronic degenerative diseases, including DN. However, it is currently not entirely clear whether the changes observed in the intestinal microbiome are causal or associated with these diseases, nor is it precisely known that the microbiome shows protective effects in humans. Therefore, the objective of this review is to address the possible contribution of the intestinal microbiome in the pathogenesis of ND and its role as a therapeutic target.

Keywords: Diabetes. Microbiome. Diabetic nephropathy.

*Correspondencia:

Rogelio F. Jiménez-Ortega
E-mail: rfrankjo@gmail.com

Fecha de recepción: 26-11-2022

Fecha de aceptación: 11-01-2023

DOI: 10.24875/ALAD.22000029

Disponible en internet: 11-05-2023

Rev ALAD. 2022;12:152-66

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) se caracteriza por la pérdida de función renal causada por la DM. La proteinuria, hipertensión y reducciones progresivas de la función renal son las complicaciones más comunes de esta enfermedad y la principal causa de ERC. Factores de riesgo, como la disminución en la tasa de filtración glomerular, altos niveles de glucosa en sangre, hipertensión arterial, perfiles lipídicos alterados y un aumento progresivo en la excreción de albúmina (A1-300 mg/g), favorecen el desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) y permiten la formación de anomalías estructurales, como el engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión mesangial con acumulación de matriz extracelular, modificaciones en células epiteliales glomerulares (podocitos), ensanchamiento, glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial^{1,2}. Estudios epidemiológicos sugieren que factores genéticos pueden estar asociados con el desarrollo de la ND, ya que incluso pacientes con un buen control glucémico llegan a desarrollar ERC, sugiriendo que la susceptibilidad genética puede desempeñar un papel fundamental en la patogenia de la DM³. Por otro lado, tratamientos dirigidos a inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona en combinación con nuevos medicamentos han demostrado eficiencia en la reducción de síntomas de la DM asociada con comorbilidad cardiovascular y desaceleración de la progresión de ERC de pacientes que viven con DM2. Sin embargo, el riesgo de desarrollar ERCA sigue siendo elevado, por lo que se requieren nuevos enfoques para el tratamiento de esta enfermedad⁴. En este sentido, la modulación de la inflamación renal y el eje intestino-riñón pueden representar un nuevo blanco terapéutico en el tratamiento de la ND por medio del estudio del microbioma intestinal. El microbioma intestinal se refiere a la población total de microorganismos con sus metabolitos y genes que colonizan el tracto gastrointestinal, además en

los últimos años el microbioma se ha reconocido por su asociación con diferentes enfermedades metabólicas, como la obesidad⁵, enfermedades cardiovasculares⁶ y diabetes⁷. El tracto gastrointestinal humano alberga cientos de especies bacterianas, que en conjunto comprenden de 10-100 billones de microorganismos, que codifican aproximadamente 150 veces más proteínas que el genoma humano. Muchos estudios han demostrado que el microbioma intestinal modula la inmunidad y el metabolismo, tanto local como sistémico por medio de inducción de inflamación crónica y por alteración del metabolismo microbiano y el microambiente⁸. La evidencia ha demostrado que cambios en la composición y proporción del microbioma intestinal se relacionan con un aumento en el riesgo de desarrollar DM2 y otras complicaciones asociadas⁹. Así mismo, la mejora del microbioma intestinal ha demostrado disminuir los síntomas de la DM, mejora en la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina en pacientes que viven con DM2^{10,11}. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el microbioma intestinal y su potencial en el metabolismo del huésped humano, así como su asociación con el desarrollo de la ND y otras enfermedades metabólicas.

MICROBIOMA INTESTINAL

En la última década muchos estudios epidemiológicos, fisiológicos y ómicos validados en modelos animales y líneas celulares han demostrado que la influencia ambiental en la salud humana y el riesgo de enfermedad puede estar mediado o influenciado por comunidades microbianas. Estas comunidades de microorganismos han sido denominadas colectivamente como «microbiota» e incluyen una gran cantidad de bacterias, arqueas, bacteriófagos, virus y hongos que coexisten e interactúan en las superficies humanas y en todas las cavidades

corporales, los cuales en su mayoría son microorganismos comensales o mutualistas¹². Los genes microbianos (el microbioma) de un individuo representan un repertorio genético mayor a un orden de magnitud que el mismo genoma humano y la mayoría de estos microorganismos residen en los intestinos, donde están influenciados por factores biológicos, como el modo de nacimiento, la alimentación infantil, el estilo de vida, el consumo de fármacos y la genética del huésped. Las funciones del microbioma intestinal son importantes y variadas, como el entrenamiento de la inmunidad del huésped, digestión de los alimentos, regulación de la función endocrina intestinal, señalización neurológica, modificación de la acción y metabolismo de los fármacos y eliminación de toxinas¹³. Actualmente se sabe que el microbioma intestinal funciona como un modulador central que influye en la homeostasis y metabolismo del huésped. La interrupción de la homeostasis del huésped inducida por ciertas bacterias aumenta la posibilidad de un estado de enfermedad que provoca toxicidad sistémica a partir de subproductos bacterianos¹⁴. En los humanos adultos, aproximadamente 100 billones de microorganismos se encuentran colonizando predominantemente el tracto gastrointestinal y la población más grande reside en el colon¹⁵. Actualmente el proyecto Microbioma humano busca obtener una mayor comprensión de las comunidades bacterianas «normales» y de su fisiología por medio de estudios a nivel poblacional¹⁶. El estudio del microbioma se realiza mediante la taxonomía, la cual permite identificar la estructura de un microbioma particular dentro de varios grupos de microorganismos, basándose en la similitud mutua o relación evolutiva. Los rangos (niveles) más utilizados en orden ascendente son especies, géneros, familias, ordenes, clases, filos y dominios¹⁷. La distribución relativa de bacterias intestinales y arqueas es exclusiva para cada individuo debido a diferentes factores, como la diversidad a nivel cepa,

diferencias en las tasas de crecimiento microbiano¹⁸, variantes estructurales de los genes microbianos¹⁹, influencia de la variación interindividual a estímulos ambientales y por la genética del huésped. En general, existe una gran diversidad de taxones que incluyen una gran cantidad de genes microbianos y núcleos de microbiomas estables que caracterizan a las comunidades microbianas sanas en el intestino. Sin embargo, es importante señalar que una tasa elevada de diversidad y riqueza de microorganismos no debe considerarse como indicador imparcial de un microbioma saludable, debido a que el tiempo de tránsito intestinal afecta a la riqueza microbiana, por ejemplo, un tiempo de tránsito prolongado puede resultar en una mayor riqueza, pero no en un microbioma intestinal saludable²⁰.

PÉRDIDA DE LA DIVERSIDAD MICROBIANA INTESTINAL

Hoy en día se sabe que la composición del microbioma está relacionada con diversas enfermedades, lo que motiva a los investigadores a identificar potenciales biomarcadores basados en el microbioma intestinal con fines diagnósticos y clínicos. Sin embargo, la composición del microbioma entre poblaciones de individuos sanos lo dificulta. Por ejemplo, poblaciones con estilos de vida moderna, que están expuestas a múltiples agentes antimicrobianos comparadas con poblaciones rurales muestran una diversidad microbiana intestinal reducida. La urbanización, el alcantarillado, estándares de vivienda más altos y la mejora de la higiene en general ha conducido a una disminución en la abundancia de los géneros *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Desulfovibrio* y *Oxalobacter* en el microbioma intestinal²¹. Esta disminución en la diversidad del microbioma se correlaciona con un aumento en la prevalencia de trastornos metabólicos crónicos frecuentes. De

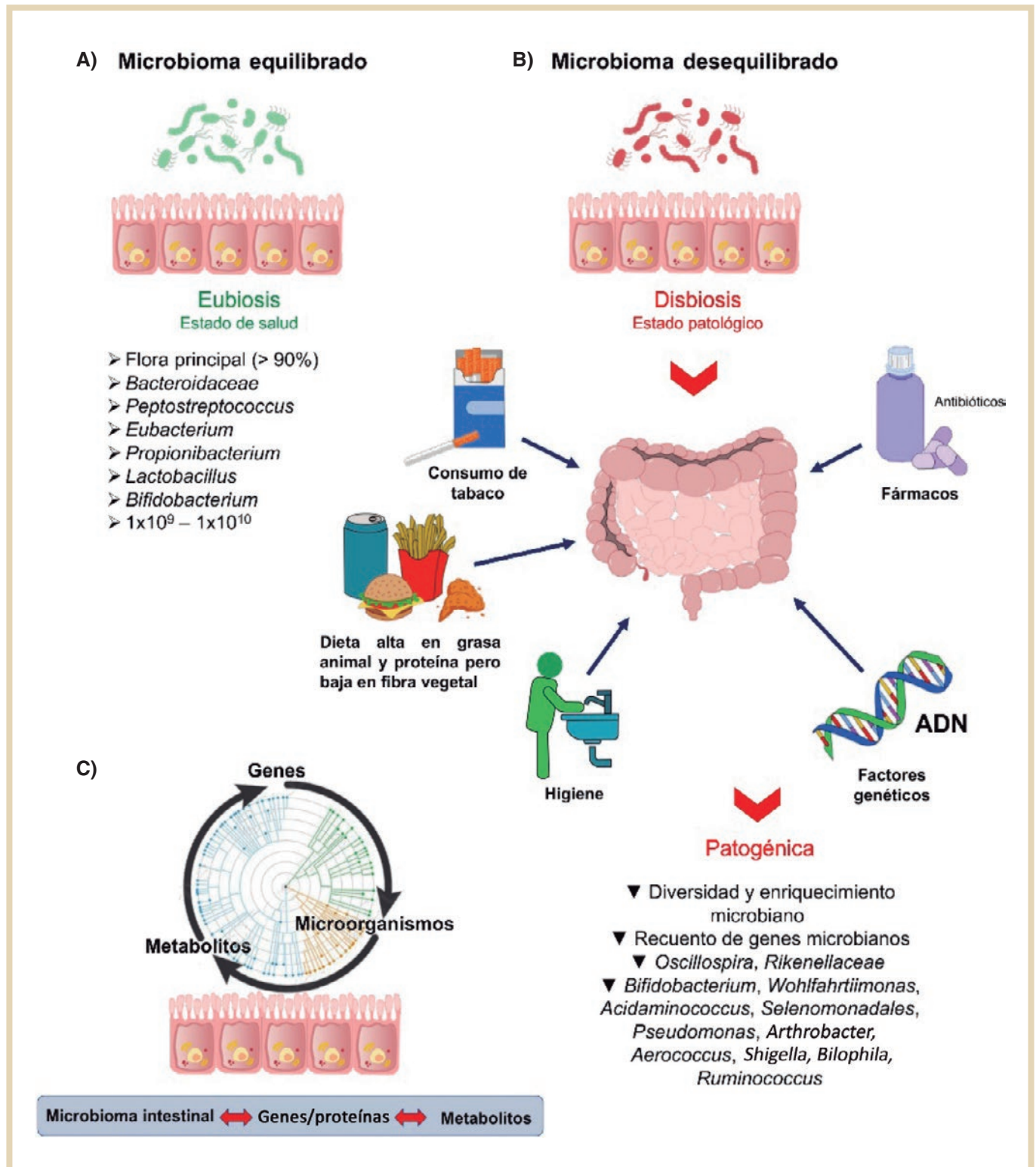


FIGURA 1. Relación del microbioma intestinal humano en estado de eubiosis/disbiosis y el riesgo de desarrollo de nefropatía diabética (ND). **A:** se muestra el estado de eubiosis con un microbioma equilibrado que refleja un buen estado de salud. **B:** estado de disbiosis, microbioma alterado afectado por factores ambientales que favorecen la pérdida de géneros bacterianos necesarios para un buen estado de salud, conduciendo al desarrollo de ND. **C:** interacción entre microbioma intestinal, genes/proteínas y metabolitos.

este modo, tanto en personas delgadas como en personas con obesidad se observa una disminución en la riqueza de genes microbianos que se relaciona con un aumento relativo del tejido adiposo, resistencia a la insulina, inflamación y dislipidemia²². Las causas precisas que conducen a la disminución de la riqueza de genes y diversidad microbiana en países desarrollados son poco claras. Sin embargo, aunado a las condiciones de vida antes mencionadas, es posible que el uso de antibióticos para combatir enfermedades infecciosas pueda estar asociado con el desarrollo de estas comorbilidades²³. Recientes estudios han demostrado que el uso de antibióticos durante el embarazo y en la primera infancia podría modificar la composición del microbioma intestinal de los niños, incluso se ha observado un incremento en la incidencia de la obesidad en etapas tempranas. Por otro lado, el tratamiento en jóvenes y adultos sanos con antibióticos de amplio espectro conduce a la eliminación de bacterias comensales y mutualistas²⁴. Sin embargo no existe evidencia contundente que demuestre que el uso de antibióticos sea la causa principal de alteraciones del microbioma intestinal y el dismetabolismo, ya que los efectos de los antibióticos sobre el microbioma intestinal y el metabolismo también pueden depender de la genética del huésped y otros factores ambientales como la alimentación, la higiene y el consumo de tabaco, entre otros (Fig. 1)²⁵. La ausencia de intervenciones clínicamente controladas, dirigidas a restaurar la riqueza y diversidad de las comunidades microbianas intestinales que se asocian con trastornos crónicos, no se puede evaluar con facilidad, ya que no se sabe si la microbiota intestinal es parte de la causalidad de la enfermedad o una adaptación secundaria en estados de enfermedades crónicas no transmisibles. La evidencia ha demostrado que en personas con obesidad, por medio de intervenciones dietéticas se puede restaurar la baja riqueza de genes microbianos y el metabolismo del huésped²⁶.

MICROBIOMA INTESTINAL Y EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS

Los mecanismos mediante los cuales el microbioma intestinal influye en el desarrollo de enfermedades metabólicas aún están en desarrollo. Diferentes estudios en modelos animales se han enfocado en la relación microorganismo-huésped, lo que ha permitido analizar el impacto de las intervenciones del microbioma en la patogenia de enfermedades como la obesidad y DM2. Estudios en modelos murinos libres de gérmenes (LG) han mostrado características que indican resistencia al desarrollo de obesidad inducida por el consumo de una dieta alta en calorías, sugiriendo que el microbioma intestinal juega un papel fundamental como agente causal²⁷. En un estudio realizado por Bäckhed et al. en 2004 con ratones convencionales (C57BL/6) y ratones LG que tuvieron acceso a comida ilimitada, estos observaron que los ratones LG mostraron menos grasa corporal (42%) con respecto a los ratones convencionales a pesar de ingerir un consumo diario del 29% más comida. También se observó que el grupo de ratones LG pesaban significativamente menos y eliminaban el doble de calorías en sus heces con respecto al grupo de ratones convencionales, demostrando que los ratones LG obtienen menos energía de sus dietas, lo que sugiere que la presencia del microbioma intestinal aumenta la obtención de energía²⁸. Por otro lado, Turnbaugh et al., en 2006, realizaron un trasplante de microbioma extraído de un grupo de ratones obesos y un grupo de ratones delgados el cual fue transferido a dos grupos de ratones LG (delgados), los cuales recibieron cantidades iguales de comida durante 14 días. Los resultados mostraron que el grupo de ratones LG que recibió la microbiota «obesa» había aumentado su peso corporal total, mientras que el grupo de ratones que recibió la microbiota «delgada» permaneció delgado. Además, se analizó el genoma de los ratones obesos y

descubrieron un incremento significativo de los genes β -galactosidasa (*Glb1*), α -galactosidasa (*melA*), α -glucosidasa (*Gaa*) y 6-fosfofructocinasa (*Pfkl*), que codifican a enzimas involucradas en la degradación de polisacáridos dietéticos que de otro modo no serían digeribles²⁹. En otros estudios se ha analizado la relación entre los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el microbioma intestinal. Los AGCC son pequeños ácidos monocarboxílicos orgánicos que constituyen los principales metabolitos microbianos, se producen durante la fermentación anaerobia de carbohidratos en el intestino y se han asociado con reducciones en el peso corporal y adiposidad³⁰. Se ha observado que ratones LG también carecen de AGCC, lo que sugiere la importancia del microbioma intestinal en la producción de estas moléculas³¹. Los AGCC se dirigen a las vías de señalización del metabolismo del huésped por medio del acoplamiento con receptores asociados a la proteína G (GPR41, GPR43, GPR119, GPR109A), que abundan en células del sistema inmunitario, células epiteliales y adipocitos. El acoplamiento de *GPR41* tiene la capacidad de iniciar la expresión de leptina en tejido adiposo, mientras que en ratones deficientes de *GPR41* se observó que los niveles de leptina eran considerablemente más bajos comparados con ratones convencionales. La leptina actúa sobre el hipotálamo, reduciendo la ingesta de alimentos mediante la inhibición del neuropéptido Y, posiblemente porque estimula la liberación de melanocortina y de la hormona liberadora de corticotropina, cuya función principal es participar en la regulación del apetito (principalmente de la saciedad), por lo que en modelos murinos la desregulación de la leptina puede conducir al incremento de grasa corporal³². Por otro lado, los ácidos biliares (AB) son metabolitos derivados del colesterol, sintetizados por el hígado y conjugados a partir de glicina y taurina. Aproximadamente el 95% de los AB alcanzan la circulación enterohepática tras su absorción en el íleon terminal. Los ácidos quenodesoxicólico (AQDC)

y cólico (AC) son ácidos primarios, esenciales para la digestión y absorción de lípidos/vitaminas. Bajas cantidades de AB arriban al colon, donde el microbioma intestinal los convierte en metabolitos secundarios por medio de procesos de desconjugación, deshdroxilación y reconjugación, por ejemplo, el ácido desoxicólico (ADC), ácido ursodesoxicólico y el ácido litocólico (ALC). Una vez en el colon, el AQDC y AC son desconjugados y deshdroxilados en la posición 7 α para la formación de ácidos biliares secundarios (ADC y ALC), este proceso es catalizado por actividad enzimática de hidrolasas de sales biliares (HSB) que se encuentran en el microbioma, principalmente por los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter*, *Bacteroidetes* y *Clostridium*³³. La actividad enzimática de la HSB microbiana se encarga de mejorar la actividad de reabsorción intestinal de los AB, promoviendo la colonización intestinal y proporcionando una fuente de azufre, nitrógeno y carbono. Por otro lado, la enzima 7 α / β deshdroxilasa es producida únicamente por los géneros *Clostridium* y *Eubacterium*, que participan en la conversión de AB primarios a secundarios³⁴. Por lo tanto, alteraciones en el microbioma intestinal pueden afectar el metabolismo de los AB conduciendo a una falla en la conversión de AB primarios y resultando en su acumulación. Los AB primarios y los secundarios ejercen efectos biológicos por medio de la activación de receptores, como el receptor X farnesoide nuclear (FXR) o el receptor acoplado a proteína G (TGR5), los cuales son receptores nucleares y de membrana plasmática que controlan la síntesis y el metabolismo de los AB. Los AB primarios son moléculas que se unen al receptor FXR y los secundarios al receptor TGR5, esta interacción activa cascadas de señalización y la activación de genes implicados en la regulación de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, el gasto energético y la inflamación³⁴. La inflamación es un proceso que se asocia con múltiples enfermedades metabólicas entre las que se encuentra la obesidad,

debido a que la expresión y producción de muchos mediadores inflamatorios se encuentran alterados. Actualmente, se sabe que el tejido adiposo es capaz de expresar el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y se ha observado que en tejido adiposo de ratones la expresión de TNF- α se intensifica³⁵. En este sentido, el microbioma intestinal puede agravar la inflamación por medio de la actividad de los lipopolisacáridos (LPS), un componente esencial de las paredes celulares de las bacterias gramnegativas. Se ha observado que los géneros *Fusobacterium*, *Escherichia-Shigella*, *Pseudomonas* y *Campylobacter* prevalecen en el fenotipo obeso. Por otro lado, los LPS de miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y *Desulfovibrionaceae* presentan una actividad enzimática de endotoxinas de hasta 1,000 veces mayor que los LPS de *Bacteroidaceae*³⁶. La grasa que se consume en la dieta se incorpora en los triglicéridos para formar quilomicrones, que son necesarios para el transporte sistémico y tienen alta afinidad por los LPS. Por lo tanto, la absorción intestinal de la grasa promueve el transporte directo de los LPS a la circulación sistémica. Una vez que los LPS están disponibles en la circulación sistémica, son reconocidos por la respuesta innata y local para subsecuentemente liberar moléculas proinflamatorias como TNF- α , interleucina [IL] 1, IL-6 y la enzima óxido-nítrico-sintasa inducible, además se cree que los LPS también desempeñan un papel en el desarrollo de resistencia a la leptina por parte de huésped, lo que provoca hiperfagia y aumento de peso, lo que a su vez produce mayor consumo de grasas, aumento de los LPS y mayor inflamación³⁷. Estudios en grupos de ratones obesos han mostrado niveles significativamente mayores de LPS en plasma e inflamación sistémica con respecto a grupos de ratones delgados. Tras la inyección subcutánea de LPS de *Escherichia coli* en roedores *wild type* que fueron alimentados con comida estándar, desarrollaron inflamación, obesidad, glucemia e insulinemia en ayunas. Un dato interesante es que en un grupo de

ratones *knockout* de CD-14 donde el sistema innato no puede reconocer los LPS, se observó una reducción o incluso falta total de desarrollo de la mayoría de las características de las enfermedades metabólicas inducidas por alimentos altos en calorías o inyección de LPS³⁸.

MICROBIOMA INTESTINAL Y NEFROPATÍA DIABÉTICA

Actualmente se sabe que existe una relación entre la DM2 y alteraciones en el microbioma intestinal. La evidencia de experimentos en modelos humanos y animales sugiere que el microbioma intestinal de pacientes que viven con DM se encuentra significativamente alterada a medida que incrementa el estado de DM y sus complicaciones. En cuanto a la composición del microbioma intestinal de pacientes que viven con DM2 se ha observado una mayor proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes* que se han correlacionado positivamente con un incremento de glucosa plasmática y el desarrollo de trastornos metabólicos. La abundancia de *Enterobacterias*, *Collinsella*, *Streptococos*, *Lactobacillus* y *Lachnospiraceae* es significativamente mayor en pacientes que viven con DM en comparación con pacientes sanos, además previamente estas bacterias se han asociado con inflamación de bajo grado y pueden inducir la resistencia a la insulina. Un dato interesante es que bacterias productoras de AGCC entre las que se incluyen *Bacteroides*, *Prevotella*, *Lachnospira*, *Roseburia* y *Faecalibacterium* disminuyen su abundancia considerablemente en pacientes que viven con DM con respecto a personas sanas. Uno de los AGCC que actúa como fuente de energía para las células epiteliales del colon es el butirato. Algunos análisis del microbioma intestinal de pacientes que viven con DM2 han revelado una disminución considerable de bacterias productoras de este AGCC, entre las que se encuentran *Akkermansia*, *Bacteroides* y

Faecalibacterium, las cuales participan en la regulación del metabolismo de la glucosa³⁹. Por lo tanto, la disminución de bacterias productoras de butirato puede asociarse con el desarrollo de la patogénesis de la DM. Por otro lado, se ha observado que en una población japonesa que viven con DM2, miembros del género *Blautia* disminuyeron significativamente en comparación con un grupo control. Estos resultados mostraron que el género *Blautia* produce AGCC, cuya abundancia se correlaciona negativamente con la hemoglobina glucosilada y niveles de glucosa plasmática en ayunas⁴⁰. La disminución del microbioma intestinal en la DM suele manifestarse como una disminución de bacterias beneficiosas y un aumento de bacterias perjudiciales. En este sentido, la función del microbioma también cambia en cierta medida. Otros estudios muestran que las funciones microbianas intestinales como la producción de butirato y tirosina se encuentran alterados en la DM2 con respecto a grupos controles. Algunos medicamentos antidiabéticos pueden prevenir la progresión de la DM o aliviar los síntomas mediante la regulación del microbioma y la reducción de la inflamación mediada por endotoxinas y microorganismos. Medicamentos como la metformina pueden controlar la DM por medio de la regulación de la estructura y función del microbioma intestinal, ya que pueden fortalecer las conexiones positivas entre los géneros microbianos, donde se ha observado una disminución de *Intestinibacter* y un aumento en la abundancia de *Escherichia*, *Bifidobacterium* y *Akkermansia muciniphila*. Las *Bifidobacteriaceae* actúan como probióticos y se encargan de mejorar la endotoxemia y la tolerancia a la glucosa, mientras que *Akkermansia muciniphila* disminuye los síntomas de la DM2 al reducir el estrés oxidativo y la inflamación⁴¹. La dapagliflozina es un fármaco que puede mejorar los efectos de la DM2 por medio del ajuste del microbioma intestinal. En modelos murinos se ha observado una disminución en los niveles de glucosa en sangre después del tratamiento con

dapagliflozina y metformina, los resultados muestran que después de un tratamiento con dapagliflozina los géneros dominantes del microbioma fueron *Ruminococcaceae* y *Desulfovibrionaceae* (proteobacteria), además se observó una disminución de *Bacteroidetes/Proteobacteria* y de *Actinobacteria* y *Spirochaetes* en comparación con el tratamiento con metformina, donde se encontró una mayor abundancia de *Ruminococcaceae* y *Muribaculaceae*. Curiosamente, en un estudio realizado con ratas obesas con diabetes se observó que la cirugía gástrica en Y de Roux (CGYR) y la gastrectomía en manga mejoraron considerablemente los perfiles de glucosa y aumentaron la diversidad del microbioma con respecto a grupos con cirugías simuladas. Sin embargo, también se observó que el grupo con CGYR dio como resultado una mayor abundancia de *Proteobacteria*, *Gammaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Fusobacteria* y *Clostridium* con respecto a un grupo control y una disminución de los niveles de insulina sérica⁴². Actualmente existen algunos estudios sobre cambios en el microbioma intestinal en la ND. Sin embargo, la relación causa-consecuencia entre las alteraciones de la microbiota intestinal y la enfermedad renal es compleja y difícil de diseccionar, distintos mecanismos están implicados por la alteración de la barrera intestinal y modificaciones en la composición del microbioma; por ejemplo, el factor dietario, ya que se sabe que contribuye sustancialmente en las modificaciones de la composición y el metabolismo del microbioma intestinal. Se ha observado que algunas de las restricciones típicas dietéticas, antes consideradas como obligatorias en el tratamiento conservador de la ND, son la causa del empeoramiento de la disbiosis intestinal. La fibra dietética es el principal sustrato para la fermentación bacteriana colónica. Sin embargo, los pacientes con ND suelen tener una ingesta baja de fibras dietéticas, debido principalmente a la necesidad de controlar la ingesta de potasio. Las principales fuentes de potasio y fibra en la dieta son frutas y

verduras, que según reportes son bajas en la dieta de pacientes con ND. La ingesta reducida de fibras, además de otros factores asociados con el tratamiento de la ND, estilo de vida y comorbilidades, pueden prolongar el tiempo de tránsito gastrointestinal, lo que conduce a un mayor tiempo de fermentación de carbohidratos en los segmentos proximales del intestino, reduciendo la disponibilidad de carbohidratos para las bacterias del colon. Además, la digestión y la absorción de proteínas parecen verse afectadas en pacientes con ND, debido a alteraciones en la motilidad del tracto gastrointestinal, hipoclorhidria y sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, lo que aumenta la cantidad de proteína intacta disponible para las bacterias proteolíticas en el colon. Algunos estudios recientes sobre el manejo nutricional de la ND están ampliando la visión de lo que se conoce como «matrices alimentarias», es decir, asociaciones complejas de diferentes categorías de alimentos a menudo nutracéuticos (antioxidantes, fibras, proteínas, vitaminas, etc.) que se encuentran juntos en un mismo alimento. Algunas de estas matrices alimentarias pertenecen a lo que se le conoce como dieta mediterránea y son especialmente ricas en componentes nutracéuticos, por lo que se está replanteando este esquema dietético como adecuado para este tipo de pacientes⁴³.

CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL ASOCIADOS CON NEFROPATÍA DIABÉTICA

La ND también presentan cambios anormales en el microbioma intestinal. En un estudio realizado en población asiática se reclutaron pacientes diagnosticados con ND por biopsia renal, pacientes con DM2 sin enfermedad renal y un grupo control de pacientes sanos. De cada grupo se obtuvieron muestras

fecales para analizar la composición de su microbioma intestinal, los resultados mostraron que los pacientes con DM presentaron mayor abundancia de *Firmicutes* y *Proteobacterias* con respecto al grupo control y ND. De acuerdo con los autores, las proteobacterias aumentan el nivel de LPS circulantes, lo que conduce a una inflamación persistente⁴⁴. La riqueza del microbioma intestinal está basada en la unidad taxonómica operacional y se refiere al grupo de microorganismos en estudio y permite agrupar organismos por similitud. La riqueza identificada en las muestras procedentes de pacientes con ND fue significativamente menor que en pacientes con DM2 y pacientes del grupo control. *Escherichia-Shigella* aumentaron significativamente en el grupo con ND, *Prevotella* disminuyó y la riqueza de los dos géneros permite una distinción entre pacientes con ND y DM. Adicionalmente, el microbioma intestinal promueve el desarrollo de la ND al inducir o agravar procesos inflamatorios. La evidencia sugiere que durante la ND la barrera de la mucosa intestinal se vuelve más permeable debido a anomalías, alteraciones y funciones estructurales, lo cual puede ocurrir incluso antes de la DM. Las bacterias intestinales son capaces de atravesar la barrera intestinal permeable y actuar como patógenos dietarios o antígenos que inducen una respuesta inmunitaria. Un trabajo realizado por Cani et al. en 2008 utilizó ratones db/db que fueron alimentados con una dieta rica en grasas con el fin de alterar su microbioma intestinal y reducir la expresión de proteínas epiteliales que inducen la adhesión intracelular (ZO-1 y ocludina). Estos cambios aumentan la permeabilidad intestinal y mejoran la absorción de LPS, promoviendo la inflamación del tejido adiposo visceral, el estrés oxidativo y la infiltración de macrófagos⁴⁵. En humanos ocurre un proceso similar, donde las señales bacterianas pueden influir en el tono inflamatorio sistémico permitiendo la infiltración de macrófagos y aumentando la inflamación local en el intestino, lo que lleva a una respuesta inflamatoria

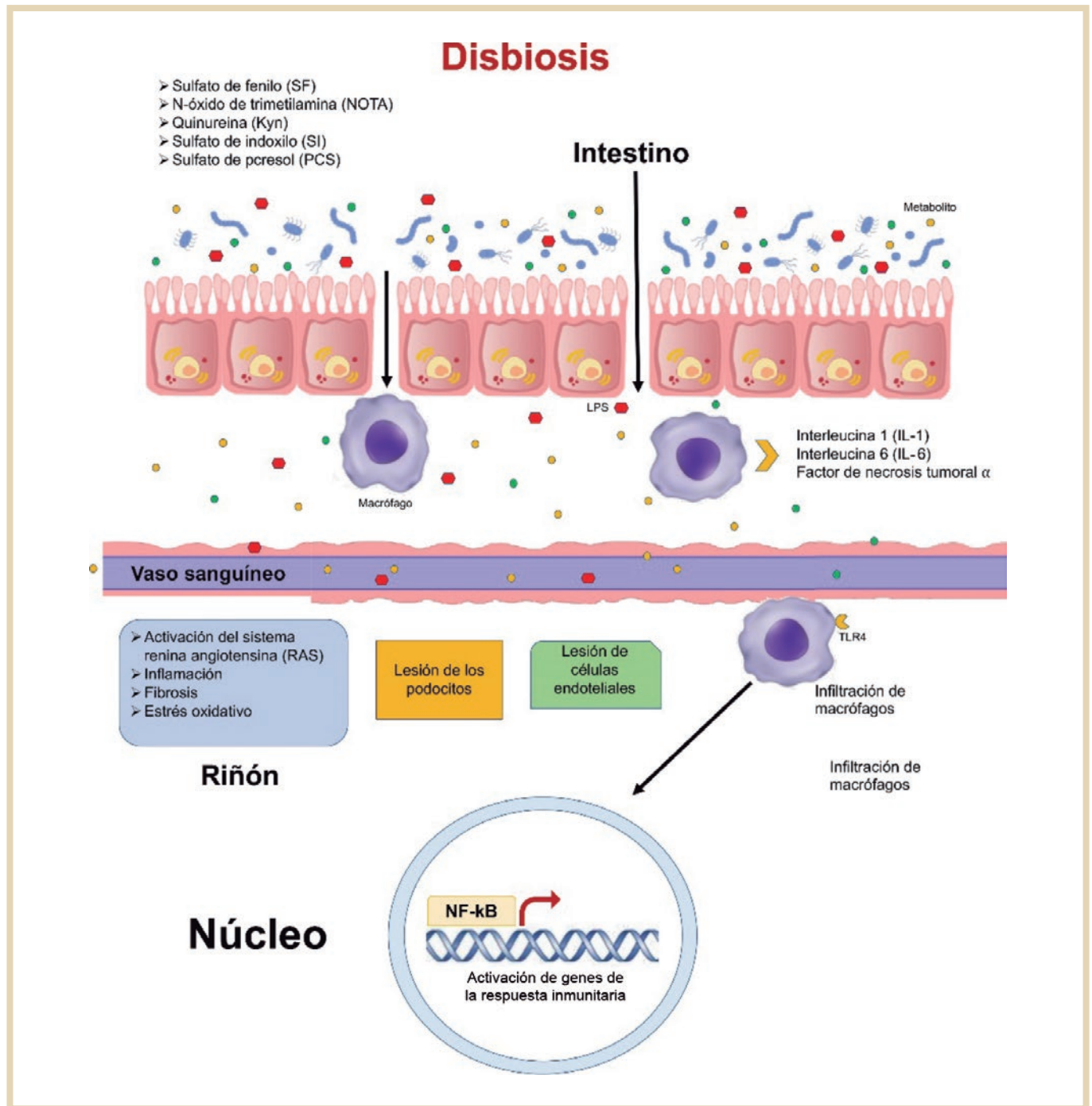


FIGURA 2. Asociación patogénica entre la disbiosis intestinal y el desarrollo de nefropatía diabética en el eje intestino-riñón. Las endotoxinas y las toxinas urémicas se acumulan debido a disbiosis de la microbiota intestinal y se filtran a la circulación sistémica a través de una barrera intestinal dañada, lo que produce inflamación y nefrotoxicidad. Por otro lado, la microbiota disbiótica da como resultado una disminución de la microbiota intestinal productora de AGCC. Los AGCC pueden activar los receptores acoplados a la proteína G transmembrana, que estimulan aún más la secreción del péptido 1 similar al glucagón. La estimulación directa de los macrófagos del tejido adiposo con LPS induce fibrosis dependiente de TLR4 y aumenta la expresión de IL-6 y TNF- α que podría anularse con la inhibición de NF- κ B. GCC: ácidos grasos de cadena corta; IL-6: interleucina 6; LPS: lipopolisacáridos; TLR4: receptor tipo *toll* 4; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; NF- κ B: factor nuclear κ B.

generalizada que llega a varios órganos del cuerpo, conduciendo a una inflamación excesiva y una resistencia exponencial a la insulina. Actualmente se sabe que el tejido adiposo, el hígado, el músculo, el tracto gastrointestinal, el páncreas, los riñones y el cerebro juegan un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina y sus secuelas relacionadas, este conjunto de tejidos forma el conocido octeto de DeFronzo, que contribuye al desarrollo de la intolerancia a la glucosa. Se ha sugerido que la inflamación crónica del tejido adiposo es un factor subyacente en la obesidad y la resistencia a la insulina. En los últimos años se ha demostrado que el colon es el primer órgano en responder a una dieta alta en grasas y contribuir a la inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina. Una dieta rica en grasas conduce a varios cambios morfológicos e inmunológicos en el colon, incluida una mayor infiltración de macrófagos acompañada de una mayor expresión de genes proinflamatorios, incluidos TNF- α e IL-1B. Los efectos directos de señales bacterianas actúan sobre los macrófagos del tejido adiposo con LPS, lo que induce fibrosis del tejido adiposo de manera dependiente del receptor tipo toll 4 (TLR4), aumentando la IL-6 y el TNF, que podría anularse con la inhibición del factor de transcripción NF-kB (Fig. 2). Estos cambios producidos por el microbioma pueden ser reversibles con el uso de antibióticos, incluso algunos agentes pueden mejorar la barrera de la mucosa intestinal, disminuir la permeabilidad intestinal, reducir la inflamación y reducir los síntomas de la ND⁴⁶. En otros estudios se ha evaluado el papel del microbioma intestinal modulado por patrones nutricionales sobre la ND. En un estudio realizado por Cai et al. en 2020, los autores evaluaron la administración oral del resveratrol sobre el microbioma intestinal de ratones db/db con ND. Demostraron que el resveratrol mejora la función de barrera intestinal y mejora la permeabilidad intestinal y la inflamación. La composición del microbioma intestinal presentó alteraciones significativas

comparada con la composición del microbioma intestinal de ratones control. Se observó que la disbiosis en ratones db/db caracterizada por bajos niveles de abundancia de los géneros *Bacteroides*, *Alistipes*, *Rikenella*, *Odoribacter*, *Parabacteroides* y *Alloprevotella* se revirtió con tratamiento de resveratrol, sugiriendo un papel potencial del microbioma en la progresión de la ND. Por otro lado, después de un trasplante fecal derivado de los ratones control tratados con resveratrol, se reestructuró la función renal, el reequilibrio del microbioma intestinal y la permeabilidad intestinal, así como la inflamación observada en los ratones db/db receptores. Estos resultados indican que los cambios en el microbioma intestinal mediados por el resveratrol desempeñan un papel importante, lo que proporciona evidencia de respaldo para el eje intestino-riñón en la ND⁴⁷. Por otro lado, Li et al. en 2020 exploraron el efecto de la fibra dietética sobre el microbioma intestinal de ratones C57BL/6 controles y ratones C57BL/6 *knockout* que carecían de los genes que codifican a los receptores acoplados a proteína G (GPR43A o GPR109A) que inducen un fenotipo de ND. Mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones se analizó el perfil metabólico y a través de secuenciación de ARNr 16 S se evaluó la composición del microbioma intestinal. Los resultados mostraron que los ratones con diabetes que fueron alimentados con una dieta alta en fibra presentaron menos probabilidad de desarrollar ND, expresando menor cantidad de albuminuria, hipertrofia glomerular, lesión de podocitos y fibrosis intersticial comparado con los ratones control, los cuales fueron alimentados con comida normal. Se observó que la fibra mejoró de manera benéfica la ecología microbiana intestinal y la disbiosis, promoviendo la expansión de bacterias productoras de AGCC de los géneros *Prevotella* y *Bifidobacterium*, lo que aumentó las concentraciones de AGCC fecales y sistémicas. La fibra redujo la expresión de genes que codifican citocinas inflamatorias, quimiocinas y

proteínas promotoras de fibrosis en riñones de ratas con ND. Los autores concluyen que la fibra dietética protege contra la ND por medio de la modulación del microbioma intestinal, el enriquecimiento de bacterias productoras de AGCC y el aumento de la producción de AGCC⁴⁸. En estudios más recientes, Zhang et al. (2022) realizaron un análisis comparativo del microbioma intestinal entre un grupo de pacientes sanos y pacientes con DM2 con o sin ND, las muestras fueron analizadas mediante secuenciación metagenómica. Se estimaron las composiciones y funciones potenciales del microbioma intestinal. Aunque no se observaron diferencias en la diversidad de la microbiota intestinal α y β entre los grupos control, DM2 y ND, las abundancias relativas de bacterias productoras de butirato (*Clostridium*, *Escherichia* y *Roseburia intestinalis*) y probióticos potenciales (*Lachnospira* e *Intestinibacter*) se redujeron significativamente en pacientes con DM2 y ND. Además, *Bacteroides stercoris* se vio significativamente enriquecido en muestras fecales de pacientes con ND. Con respecto a las posibles funciones bacterianas de la microbiota intestinal, el ciclo del citrato, la reparación por escisión de bases, el metabolismo de histidina, el metabolismo del ácido lipóico y la biosíntesis de ácidos biliares fueron enriquecidos en pacientes con ND, mientras que el metabolismo del selenio y la biosíntesis de aminoácidos de cadena ramificada se redujeron en pacientes con ND⁴⁹. En otro estudio similar realizado por Cai et al. (2022), estos analizaron la composición del microbioma intestinal y los niveles séricos de AGCC por medio del análisis de ARNr 16 S y espectrometría de masas respectivamente. Los autores analizaron el microbioma intestinal de un grupo de ratas control y un grupo de ratas con ND inducida por estreptozotocina. Los resultados mostraron disbiosis microbiana en el grupo de ratas con diabetes y la disminución de AGCC en algunas ratas con ND comparadas con un grupo control. Las concentraciones de butirato sérico fueron más bajas en el

grupo de ratas con ND en comparación con el grupo de ratas control. Los niveles de butirato sérico se correlacionaron positivamente con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. El butirato de sodio aumentó los niveles de butirato sérico y fecal, mejorando el agrandamiento del área glomerular y las expresiones de fibronectina y colágeno IV en tejidos renales en ratas con ND. Los autores concluyen que la suplementación oral con butirato puede mejorar la lesión renal en ratas con ND, posiblemente al aumentar la autofagia por medio de la activación de la vía de señalización AMPK/mTOR⁵⁰. El resumen de los estudios descritos en este trabajo se muestra en la tabla 1.

CONCLUSIONES

El microbioma intestinal es un conjunto de microorganismos que viven en el tracto digestivo de los humanos, que presenta el mayor número de bacterias en el cuerpo comparado con otras regiones. Múltiples estudios se han centrado en investigar la relación entre la ND y el microbioma intestinal y han demostrado que el estado de disbiosis del microbioma juega un papel importante en la patogénesis y desarrollo de la ND, ya que como se ha revisado en este trabajo, algunas bacterias producen LPS que inducen procesos de activación o inhibición del apetito, así como procesos inflamatorios. En este sentido podemos concluir que el microbioma intestinal tiene una gran capacidad metabólica, ya que funciona como un modulador central que contribuye al desarrollo de múltiples enfermedades, incluida la ND. Los modelos animales, como los ratones libres de gérmenes o tratados con antibióticos, han sido útiles para examinar las interacciones del microbioma del huésped mediante el control de los efectos de las bacterias individuales o por medio de terapia bacteriana combinada; sin embargo, cada uno viene con advertencias

TABLA 1. Estudios donde se analiza el microbioma intestinal y su asociación con la nefropatía diabética (ND)

Tipo de estudio	Modelo de estudio	Tecnologías empleadas	Resultados obtenidos*	Referencias
Análisis de microbioma intestinal	Población asiática	Pacientes diagnosticados con biopsias renales Secuenciación ARNr 16 S	– <i>Firmicutes</i> , proteobacterias en pacientes con DM	Tao et al., 2019 ⁴⁴
Cambios en el microbioma intestinal inducidos por tratamiento con antibióticos	Ratones C57bl6/J ob/ob	RT-PCR cuantitativa Espectrometría de fluorescencia ELISA	– Intolerancia a la glucosa, inflamación, estrés oxidativo, expresión del ARNm – Peso corporal, desarrollo de masa grasa, permeabilidad intestinal	Cani et al., 2008 ⁴⁵
Evaluación del resveratrol sobre el microbioma intestinal.	Ratones db/db	Secuenciación ARNr 16 S Trasplante fecal	– <i>Bacteroides</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Rikenella</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Parabacteroides</i> y <i>Alloprevotella</i>	Cai et al., 2020 ⁴⁷
Efecto de la fibra dietética sobre el microbioma intestinal	Ratones C57BL/6	Secuenciación ARNr 16 S	– Disbiosis – <i>Prevotella</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Li et al., 2020 ⁴⁸
Análisis de microbioma intestinal	Población asiática	Secuenciación metagenómica	– <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> y <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Lachnospira</i> e <i>Intestinibacter</i>	Zhang et al., 2022 ⁴⁹
Análisis de microbioma intestinal y niveles séricos de AGCC	Ratas db/db	Secuenciación ARNr 16 S Espectrometría de masas	– Concentraciones de butirato – Agrandamiento del área glomerular – Expresión de fibronectina – Colágeno IV	Cai et al., 2022 ⁵⁰

* – aumento, – disminución.

AGCC: ácido graso de cadena corta; DM: diabetes mellitus; ELISA: enzoinmunoanálisis de adsorción; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa/en tiempo real.

importantes que a menudo impiden la generalización de los hallazgos a humanos. Se debe tener en consideración que las cepas bacterianas incluso de la misma cepa pueden diferir en hasta un 30% de su estructura genómica cuando se comparan mediante análisis taxonómico, por lo que el microbioma intestinal debe considerarse y analizarse como un sistema. De este modo, los metabolitos microbianos asociados con el microbioma intestinal, la ND y las complicaciones asociadas que actúan de forma sinérgica deben analizarse sus efectos. En este sentido es importante estudiar los cambios que se presentan en el perfil de composición y producción de subproductos metabólicos del microbioma intestinal antes, durante y después de la ND, así como sus complicaciones para determinar los cambios dinámicos durante la progresión de la enfermedad. Actualmente las bacterias que afectan

parámetros característicos de las complicaciones de la diabetes se encuentran en constante aumento y muy pocas se han estudiado con enfoques terapéuticos en estas patologías. Por lo que es necesario generar nuevos estudios enfocados en la identificación de firmas bacterianas y metabolitos que permitan la detección oportuna de riesgos de desarrollar la enfermedad, así como sus mecanismos involucrados, lo que permitirá personalizar la intervención terapéutica según las necesidades del individuo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, por las facilidades otorgadas en la elaboración de esta revisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Yu W, Shang J, Guo R, Zhang F, Zhang W, Zhang Y, et al. The gut microbiome in differential diagnosis of diabetic kidney disease and membranous nephropathy. *Ren Fail.* 2020;42(1):1100-10.
- He X, Sun J, Liu C, Yu X, Li H, Zhang W, et al. Compositional Alterations of Gut Microbiota in Patients with Diabetic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:755-65.
- Jeong KH, Kim JS, Woo JT, Rhee SY, Lee YH, Kim YG, et al. Representing KNOW-CKD Study Group and KNDP Study Group. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for diabetic nephropathy in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Genet.* 2019;96(1):35-42.
- Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J.* 2021;45(1):11-26.
- Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol.* 2020;11:571731.
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-96.
- Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020;51:102590.
- Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev.* 2017;279(1):70-89.
- Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Zhang Y, Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and fecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine.* 2019;66(3):526-37.
- Zhao F, Liu Q, Cao J, Xu Y, Pei Z, Fan H, et al. A sea cucumber (*Holothuria leucospilota*) polysaccharide improves the gut microbiome to alleviate the symptoms of type 2 diabetes mellitus in Goto-Kakizaki rats. *Food Chem Toxicol.* 2020;135:110886.
- Beli E, Prabakaran S, Krishnan P, Evans-Molina C, Grant MB. Loss of Diurnal Oscillatory Rhythms in Gut Microbiota Correlates with Changes in Circulating Metabolites in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Nutrients.* 2019;11(10):2310.
- Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(24):2369-79.
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71.
- Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: part III - convergence toward clinical trials. *Gut Pathog.* 2013;5(1):4.
- Harsch IA, Konturek PC. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into "Old" Diseases. *Med Sci (Basel).* 2018;6(2):32.
- Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 2019;569(7758):641-8.
- Parks DH, Chuvochina M, Waite DW, Rinke C, Skarshewski A, Chaumeil PA, et al. A standardized bacterial taxonomy based on genome phylogeny substantially revises the tree of life. *Nat Biotechnol.* 2018;36(10):996-1004.
- Korem T, Zeevi D, Suez J, Weinberger A, Avnit-Sagi T, Pompan-Lotan M, et al. Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples. *Science.* 2015;349(6252):1101-6.
- Zeevi D, Korem T, Godneva A, Bar N, Kurilshikov A, Lotan-Pompan M, et al. Structural variation in the gut microbiome associates with host health. *Nature.* 2019;568(7750):43-8.
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature.* 2018;555(7695):210-5.
- Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Front Microbiol.* 2017;8:1162.
- Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol.* 2019;4(2):293-305.
- Wilkins AT, Reimer RA. Obesity, Early Life Gut Microbiota, and Antibiotics. *Microorganisms.* 2021;9(2):413.
- Zhang M, Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Østbye T, Hoyo C, Mueller NT. Association of prenatal antibiotics with measures of infant adiposity and the gut microbiome. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18(1):18.
- Reijnders D, Goossens GH, Hermes GD, Neis EP, van der Beek CM, Most J, et al. Effects of Gut Microbiota Manipulation by Antibiotics on Host Metabolism in Obese Humans: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Cell Metab.* 2016;24(1):63-74.
- Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019;11(7):1613.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(3):979-84.

28. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718-23.
29. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
30. Cani PD. Metabolism in 2013: The gut microbiota manages host metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(2):74-6.
31. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):104-19.
32. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16767-72.
33. Shapiro H, Kolodziejczyk AA, Halstuch D, Elinav E. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *J Exp Med*. 2018;215(2):383-96.
34. Grüner N, Mattner J. Bile Acids and Microbiota: Multifaceted and Versatile Regulators of the Liver-Gut Axis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1397.
35. Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. *Nat Metab*. 2021;3(10):1302-12.
36. Lin S, Zhang H, Wang X, Lin T, Chen Z, Liu J, et al. Abundance of Lipopolysaccharide Heptosyltransferase I in Human Gut Microbiome and Its Association with Cardiovascular Disease and Liver Cirrhosis. *Front Microbiol*. 2021;12:756976.
37. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalef V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5887.
38. Wang J, Chen WD, Wang YD. The Relationship Between Gut Microbiota and Inflammatory Diseases: The Role of Macrophages. *Front Microbiol*. 2020;11:1065.
39. Song Y, Wu MS, Tao G, Lu MW, Lin J, Huang JQ. Feruloylated oligosaccharides and ferulic acid alter gut microbiome to alleviate diabetic syndrome. *Food Res Int*. 2020;137:109410.
40. Yang M, Shi FH, Liu W, Zhang MC, Feng RL, Qian C, et al. Dapagliflozin Modulates the Fecal Microbiota in a Type 2 Diabetic Rat Model. *Front Endocrinol*. 2020;11:635.
41. Zhang L, Qin Q, Liu M, Zhang X, He F, Wang G. Akkermansia muciniphila can reduce the damage of gluco/lipotoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pathog Dis*. 2018;76(4):1-15.
42. Guo Y, Liu CQ, Shan CX, Chen Y, Li HH, Huang ZP, et al. Gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: Increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3):e2857.
43. Montemurno E, Cosola C, Dalfino G, Daidone G, De Angelis M, Gobetti M, et al. What would you like to eat, Mr CKD Microbiota? A Mediterranean Diet, please! *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(2-3):114-23.
44. Tao S, Li L, Li L, Liu Y, Ren Q, Shi M, et al. Understanding the gut-kidney axis among biopsy-proven diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus and healthy controls: an analysis of the gut microbiota composition. *Acta Diabetol*. 2019;56(5):581-92.
45. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81.
46. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12(4):1082.
47. Cai TT, Ye XL, Li RR, Chen H, Wang YY, Yong HJ, et al. Resveratrol Modulates the Gut Microbiota and Inflammation to Protect Against Diabetic Nephropathy in Mice. *Front Pharmacol*. 2020;11:1249.
48. Li YJ, Chen X, Kwan TK, Loh YW, Singer J, Liu Y, et al. Dietary Fiber Protects against Diabetic Nephropathy through Short-Chain Fatty Acid-Mediated Activation of G Protein-Coupled Receptors GPR43 and GPR109A. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(6):1267-81.
49. Zhang L, Wang Z, Zhang X, Zhao L, Chu J, Li H, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients with Diabetic Nephropathy. *Microbiol Spectr*. 2022;10(4):e0032422.
50. Cai K, Ma Y, Cai F, Huang X, Xiao L, Zhong C, et al. Changes of gut microbiota in diabetic nephropathy and its effect on the progression of kidney injury. *Endocrine*. 2022;76(2):294-303.