

***Akkermansia muciniphila*, una bacteria contra la obesidad y su
relación con la dieta. Revisión sistemática**
***Akkermansia muciniphila*, a bacteria against obesity and its relationship with diet.
Systematic review**

Cintia Amaral Montesino

Universidad de Monterrey, Méjico (cintia.amaral@udem.edu) (<https://orcid.org/0000-0002-8119-6046>)

Andrea Abrego Sánchez

Universidad de Monterrey, Méjico (andrea.abrego@udem.edu) (<https://orcid.org/0000-0003-0846-0194>)

Mónica Alejandra Diaz Granados

Universidad de Monterrey, Méjico (monica.diaz@udem.edu) (<https://orcid.org/0000-0003-1769-7716>)

Ricardo González Ponce

Universidad de Monterrey, Méjico (ricardo.gonzalezp@udem.edu) (<https://orcid.org/0000-0003-4307-9129>)

Augusto Salinas Flores

Universidad de Monterrey, Méjico (augusto.salinas@udem.edu) (<https://orcid.org/0000-0001-7513-6285>)

Olga Carolina Rojas García

Universidad de Monterrey, Méjico (carolroj@hotmail.com) (<https://orcid.org/0000-0001-7717-7072>)

Información del manuscrito:

Received: 17/04/24

Reviewed: 30/04/24

Accepted: 21/05/24

RESUMEN

Palabras clave:

Akkermansia muciniphila, obesidad, intervención dietética

La bacteria anaerobia *Akkermansia muciniphila* ha demostrado su papel en la regulación del metabolismo y los marcadores de inflamación desde su descubrimiento. Es una bacteria Gram negativa que se clasifica dentro del filo Verrucomicrobiae. Es reconocida como una bacteria no patógena, desprovista de factores de virulencia y carente de una interacción significativa con el huésped que conduzca a la infección o enfermedad. Forma parte del microbioma intestinal humano y su mayor concentración se encuentra en los individuos de peso normal. Se realizó una revisión sistemática para analizar intervenciones clínicas dietéticas que examinan la asociación entre el fenotipo o estado de obesidad y la concentración de *A. muciniphila* en la microbiota intestinal, después de modificaciones nutricionales específicas en pacientes humanos con sobrepeso. La búsqueda de artículos se realizó utilizando Pubmed y Clinicalkey como motores de búsqueda. La terminología booleana ((*Akkermansia muciniphila*) and (obesidad)) and (intervención or nutrición or dieta or nutriente) se utilizó para seleccionar artículos relevantes para nuestra investigación. De los 301 artículos originales identificados, sólo se seleccionaron aquellos que implicaban intervenciones dietéticas en humanos. Los resultados indican que el aumento de *A. muciniphila* (ya sea mediante suplementación directa o intervención dietética) se asoció con efectos beneficiosos como disminución de la inflamación, reducción del riesgo cardiovascular, aumento de la sensibilidad a la insulina y reducción de los niveles de colesterol. En conclusión, se necesitan más intervenciones en seres humanos para determinar los beneficios y riesgos del aumento de las concentraciones de *A. muciniphila*.

ABSTRACT

Keywords:

Akkermansia muciniphila, obesity, dietary intervention

The anaerobic bacterium *Akkermansia muciniphila* has demonstrated its role in regulating metabolism and markers of inflammation since its discovery. It is a Gram-negative bacteria that is classified within the phylum Verrucomicrobiae. It is recognized as a non-pathogenic bacteria, devoid of virulence factors and lacking a significant interaction with the host that leads to infection or disease. It is part of the human intestinal microbiome and its highest concentration is found in individuals of normal weight. A systematic review was performed to analyze clinical dietary interventions examining the association between obesity phenotype or status and the concentration of *A. muciniphila* in the intestinal microbiota, after specific nutritional modifications in overweight human patients. The search for articles was carried out using Pubmed and Clinicalkey as search engines. The Boolean terminology ((*Akkermansia muciniphila*) and (obesity)) and (intervention or nutrition or diet or nutrient) was used to select articles relevant to our research. Of the 301 original articles identified, only those involving dietary interventions in humans were selected. The results indicate that increasing *A. muciniphila* (either through direct supplementation or dietary intervention) was associated with beneficial effects such as decreased inflammation, reduced cardiovascular risk, increased insulin sensitivity, and reduced cholesterol levels. In conclusion, further interventions in humans are needed to determine the benefits and risks of increasing *A. muciniphila* concentrations.

Introducción

La curiosidad mundial en torno a la bacteria anaerobia *Akkermansia muciniphila* se ha disparado en la última década. La microbiota intestinal está estrechamente relacionada con la salud humana en general, ya que proporciona una barrera física y química entre las bacterias patógenas y los enterocitos, además de ayudar en la digestión de la celulosa, la formación de vitaminas, como la vitamina K, tiamina, riboflavina y vitamina B12. Así como, mantener niveles normales de inflamación y tener un impacto en el sistema inmunitario especialmente durante la vida neonatal (1,2).

Múltiples intervenciones han seguido los cambios de la microbiota intestinal tras determinadas intervenciones dietéticas. Por ejemplo, las dietas basadas en fibra, grasas o productos lácteos como la leche fermentada modulan los niveles de microbiota intestinal para cada bacteria específica. Lo más interesante es el consumo de leche materna en los lactantes y el impacto directo en la regulación de la microbiota intestinal. Al recibir oligosacáridos humanos, algunas bacterias, incluida *A. muciniphila*, son capaces de utilizarlos como fuente de energía mediante algunas enzimas, lo que contribuye a aumentar sus niveles de concentración. *La Akkermansia* también tiene un efecto beneficioso en la producción de ácidos grasos de cadena corta, que se ha demostrado que mejoran las funciones metabólicas (3).

Desde su descubrimiento en 2004, múltiples estudios han descrito su comportamiento en torno a la disbiosis en pacientes con obesidad, diabetes, síndrome metabólico, entre otras enfermedades (4). Las concentraciones más elevadas de *A. muciniphila* se han asociado con la activación del factor transcripcional CREBH (proteína H de unión al elemento cíclico adenosín monofosfato [AMPC]) que regula el metabolismo de los triglicéridos en el tracto gastrointestinal, protegiéndolo de la hiperlipidemia y la hipertrigliceridemia (5). Además, *A. muciniphila* se asocia a la regulación de la diferenciación de los adipocitos y, más aún, su abundancia se relaciona con una reducción de la grasa visceral y del peso corporal en ensayos con ratones (3-4,6-7).

Estudios anteriores habían demostrado la importancia de *A. muciniphila* en las funciones metabólicas y su correlación inversa con la obesidad (4,8-9). Los estudios más intrigantes son los que implican intervenciones dietéticas, ya sea con prebióticos, componentes alimentarios o suplementación con *A. muciniphila*, ya que sus resultados muestran el potencial de convertirse en un enfoque novedoso para el tratamiento de la obesidad (10). Sin embargo, la mayor parte de la información disponible tiene a los animales como sujetos de estudio, sin replicar su metodología en humanos (4, 11).

Existen muy pocos estudios realizados con sujetos humanos que evalúen las fluctuaciones de *A. muciniphila* relacionadas con intervenciones dietéticas (7). Por lo tanto, es importante revisar la bibliografía actual disponible para comprender en profundidad el papel de la nutrición en la abundancia del microbioma intestinal y sus efectos en los biomarcadores de la obesidad.

Nuestro objetivo es evaluar la correlación entre las intervenciones dietéticas en pacientes con obesidad y la abundancia de *A. muciniphila*; y su relación con los marcadores de inflamación.

Métodos

Las bases de datos elegidas fueron PubMed y Clinical Key. Los criterios de inclusión de nuestro estudio fueron Tipo de estudio siendo una intervención dietética o suplementación de *Akkermansia muciniphila*, aleatorización de los pacientes, idioma original inglés, tiempo de publicación entre 2016 y 2023, pacientes humanos con sobrepeso y/u obesidad, y mediciones de la abundancia de *Akkermansia muciniphila* antes y después de la intervención como una de las variables medidas. Los criterios de exclusión de nuestro estudio fueron Intervenciones farmacológicas o quirúrgicas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios transversales y de divulgación, pacientes incluidos en el estudio con enfermedades no relacionadas y artículos con conflictos de intereses expresos. La terminología booleana utilizada para la búsqueda fue: ((*Akkermansia muciniphila*) AND (obesidad)) AND (intervención OR nutrición OR dieta OR nutriente). Estos términos se seleccionaron para recuperar los artículos que abarcaban el tema de la *Akkermansia muciniphila* y la obesidad y que también incluían intervenciones dietéticas en los sujetos. Se aplicaron filtros de fecha para excluir los artículos publicados antes de 2016.

Los resultados de esta búsqueda en cada base de datos arrojaron el siguiente número de artículos. PubMed Se encontraron 257 artículos relacionados con la búsqueda. Clinical Key arrojó otros 44 artículos relacionados con la búsqueda. En ambas bases de datos aparecieron dos artículos. En total, se encontraron 301 artículos únicos sobre *Akkermansia muciniphila*, obesidad e intervenciones. Tras aplicar los criterios de exclusión, se revisaron un total de 25 artículos. La búsqueda comenzó el 15 de junio de 2021 y concluyó el 13 de julio de 2023.

Para recopilar los datos de los informes, se confeccionó una hoja de cálculo y los revisores resumieron cada artículo individual. Los datos incluidos en la hoja de cálculo fueron: propósito del ensayo, cómo *Akkermansia muciniphila* se vio directamente afectada por la intervención, características del paciente, método utilizado en la intervención y mediciones metabólicas empleadas. Esta información nos sirvió de guía para comparar la información disponible de diferentes estudios y las fluctuaciones en la abundancia de las bacterias.

No todas las intervenciones emplearon los mismos marcadores de medición de la obesidad. Además de éstos, decidimos recoger cualquier marcador que se comparara antes y después de la intervención dietética y que demostrara una modificación creciente o decreciente en relación con *A. muciniphila*. Además, los intervalos de tiempo manejan un rango de un mínimo de un mes.

Para comprobar la ausencia de sesgos en los artículos, se buscó conscientemente una cláusula de exención de responsabilidad por conflicto de intereses. Además, se realizó una última búsqueda en Google Académico para asegurarse de que no se pasaba por alto ningún artículo que pudiera incluirse en esta revisión.

Los artículos elegidos se resumieron en una hoja de cálculo para comparar los resultados de diferentes intervenciones nutricionales. Los datos cualitativos se clasificaron y nuestros resultados se explicarán más adelante. No se encontraron sesgos en los artículos elegidos, y no se encontraron otros artículos en Google Académico que pudieran incluirse en nuestro estudio.

Resultados

Microbiología

Akkermansia muciniphila es una bacteria gramnegativa estrictamente anaerobia, taxonómicamente clasificada dentro del filo *Verrucomicrobiae*, con una característica falta de motilidad. Morfológicamente, la bacteria presenta una célula de forma ovalada con un diámetro axial que oscila entre 0,6 y 10 μm . Cultivada en condiciones adecuadas, *A. muciniphila* presenta diversos patrones de crecimiento, apareciendo como células solitarias, parejas, cadenas cortas o formando conglomerados. La arquitectura genómica de la cepa MucT de *A. muciniphila* se caracteriza por un cromosoma circular singular de 2,66 mbp. Investigaciones posteriores dividieron a *A. muciniphila* en tres filogrupos de especies, aunque MucT es la cepa más estudiada (12).

Una característica destacada de *A. muciniphila* es su excepcional versatilidad metabólica. En concreto, demuestra una notable capacidad para prosperar en entornos enriquecidos con mucina gástrica, utilizando esta compleja glicoproteína como fuente de carbono, energía y nitrógeno esenciales. Esta estrategia metabólica adaptativa no sólo subraya la importancia ecológica de las bacterias, sino que también implica una posible implicación en las interacciones huésped-microbioma (12).

En cuanto a los requisitos específicos para su crecimiento, *A. muciniphila* se desarrolla de forma óptima a una temperatura de 37°C y un pH de 7,5, sin necesidad de vitaminas exógenas. La naturaleza anaerobia estricta de la bacteria acentúa su preferencia por entornos desprovistos de oxígeno, lo que introduce una capa adicional de complejidad a su cultivo *in vitro* (12-13).

Se ha documentado que *Akkermansia muciniphila* establece una colonización en el intestino humano a través de una relación simbiótica, normalmente iniciada en las primeras etapas de la vida, potencialmente en el primer año de vida. Se han identificado rastros notables de esta bacteria en la leche humana, lo que implica un posible modo de transmisión de la madre al lactante. En consecuencia, se pudieron observar cantidades detectables de la bacteria en el tracto gastrointestinal de los recién nacidos (8, 13).

La abundancia de *A. muciniphila* muestra un patrón distintivo a lo largo de la vida humana. En los adultos sanos, esta bacteria constituye una proporción notable, representando aproximadamente entre el 1 y el 4% de la microbiota intestinal total, lo que pone de relieve su papel integral dentro del complejo entorno microbiano que contribuye a la salud general del huésped. Sin embargo, a medida que avanza la edad, se observa una disminución de la abundancia de *A. muciniphila* en la microbiota intestinal, lo que sugiere una posible correlación entre el proceso de envejecimiento y su concentración en el microbioma. Los mecanismos y las implicaciones de este declive en las poblaciones de edad avanzada merecen más investigaciones, para comprender adecuadamente la interacción dinámica entre *Akkermansia muciniphila* y los cambios fisiológicos de los hospedadores a lo largo del tiempo (12-13).

Akkermansia muciniphila está reconocida como una bacteria no patógena, desprovista de factores de virulencia y carente de una interacción significativa con el hospedador que conduzca a la infección o la enfermedad. En cambio, las alteraciones en la abundancia de esta bacteria se han relacionado con determinadas condiciones patológicas, lo que pone de relieve su posible papel como biomarcador o factor contribuyente a estados patológicos como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad inflamatoria intestinal, la atopia y el autismo⁽¹²⁾. Incluso en enfermedades como el cáncer, se ha descubierto que la inmunoterapia en combinación con *A.*

muciniphila administrada como probiótico a través del trasplante de microbiota tiene el potencial de lograr mejores resultados clínicos (12).

Su función en el microbioma es mantener la integridad de la mucosa, influir en los procesos metabólicos y regular las respuestas inmunitarias, debido a sus propiedades antiinflamatorias. Estas características son fundamentales para mantener una microbiota humana sana (12-13).

Mecanismos de acción

Primero se postuló que el mecanismo de acción de *A. muciniphila* podría estar relacionado con el endocannabinoidoma, el sistema endógeno relacionado con la regulación del apetito, el metabolismo y la inflamación. Sin embargo, nuevas hipótesis sugieren que *A. muciniphila* tiene un efecto positivo sobre dos lípidos del endocannabinoidoma (1-palmitoil-glicerol y 2-palmitoil-glicerol), que a su vez activan el receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR α), que podría ser uno de los mecanismos para producir los beneficios descritos más adelante (14).

Un punto central de la investigación es el papel de *A. muciniphila* en el mantenimiento de la barrera intestinal. Según Bian, et al (2019), la proteína Amuc_1100 derivada de *A. muciniphila* demostró una notable reducción de las poblaciones de células inflamatorias dentro del colon. Esta reducción afectó a macrófagos, linfocitos T citotóxicos y citocinas inflamatorias clave como TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-12, MIP-1 α , GCSF y CXCL1. Más allá del colon, se observó una disminución de CD16/32+ en el bazo y los ganglios linfáticos del mesenterio, lo que significa efectos inmunomoduladores más amplios en las regiones extracolónicas (15).

Una investigación reciente de Qian, et al. (16) ha revelado que Amuc_2109, una enzima secretada activamente por *A. muciniphila*, exhibe un impacto mitigador sobre la colitis inducida por DSS en ratones. Esta intervención enzimática se caracteriza por un aumento de la expresión de las uniones estrechas (TJ) y, al mismo tiempo, una reducción de la expresión del inflammasoma NLRP3. Curiosamente, la naturaleza protectora de *A. muciniphila* viable contra la colitis depende de la activación de NLRP3. En particular, el papel regulador de NLRP3 en el mantenimiento de la homeostasis intestinal se ha delineado previamente, evidenciado por una mayor susceptibilidad a la colitis inducida experimentalmente en ratones NLRP3 $^{-/-}$. Además, se ha demostrado que la administración de *A. muciniphila* induce la proliferación de células madre intestinales, al tiempo que potencia la diferenciación de las células de Paneth y caliciformes tanto en el intestino delgado como en el colon. Este fenómeno se observa tanto en ratones sanos como en aquellos con daños intestinales inducidos por la radiación y el metotrexato.

Además de lo anterior, el estudio establece una correlación entre los efectos favorables de *A. muciniphila* en el tracto intestinal y el aumento de los niveles de ácidos acético y propiónico en el contenido cecal de los ratones tratados. Esto aclara la contribución de la bacteria a la reparación tisular en la mucosa intestinal, implicando a los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como actores cruciales en este proceso reparador. Así pues, el estudio subraya el papel polifacético de *A. muciniphila* en la salud intestinal, que abarca desde la modulación inmunitaria hasta la promoción de la reparación tisular a través de la producción de SCFAs (16-17).

En la investigación de Ashrafian, et al. (18) en relación con la disbiosis intestinal inducida por una dieta alta en grasas (HFD) murina, las vesículas de membrana externa derivadas de *Akkermansia muciniphila* demostraron una capacidad para mejorar la función de barrera de la mucosa intestinal. Esto se evidenció a través del aumento de la

expresión de uniones estrechas y de IL-10, junto con la inhibición de marcadores inflamatorios dentro del colon.

Además, en Chelakot, et al. (19) Las vesículas de la membrana externa de *Akkermansia muciniphila* mostraron la capacidad de mitigar la permeabilidad intestinal, elevar la expresión de uniones estrechas a través de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), suprimir la expresión de TLR-4 e interferón-alfa (IFN- α), y aumentar la expresión de TLR-2 y la producción de IL-4 en líneas celulares Caco-2 in vitro. Esta exploración exhaustiva desvela los diversos mecanismos por los que las vesículas de la membrana externa de *Akkermansia muciniphila* contribuyen a la salud intestinal, abarcando el enriquecimiento de la barrera mucosa, la modulación inmunitaria y los efectos reguladores sobre las vías de señalización celular.

***Akkermansia muciniphila* como suplemento**

Teniendo en cuenta los antecedentes de los estudios existentes en ratones y los beneficios de la concentración de *A. muciniphila*, la forma más sencilla de estudiar sus efectos en el organismo es mediante la administración de suplementos. Esta bacteria puede ingerirse viva o pasteurizada a 70 °C durante 30 minutos. Los efectos de la ingesta de *A. muciniphila* viva frente a la pasteurizada fueron extremadamente similares, incluyendo la reducción de los niveles de insulina en ayunas, la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de los niveles de glóbulos blancos, la reducción de los niveles totales de colesterol, todos estos marcadores están relacionados con los niveles de LPS que la suplementación de *A. muciniphila* redujo. Por muy similares que sean, ingerir la versión pasteurizada de *A. muciniphila* en lugar de la muestra viva disminuyó la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV, esa menor actividad está relacionada con una mejor modulación de la glucosa, un menor riesgo cardiovascular y unos niveles más bajos de inflamación (7).

Druart et. al (20) han llegado a la conclusión de que la *A. muciniphila* pasteurizada no presenta genotoxicidad ni toxicidad subcrónica, lo que la convierte en un ingrediente alimentario seguro según las directrices de la FDA y la EFSA sobre toxicología de ingredientes no absorbibles.

La suplementación pasteurizada ha demostrado su capacidad viable para regular las moléculas hepáticas asociadas a la expresión de la aterosclerosis en ratones. En concreto, el gen Fmo3 del hígado redujo su expresión tras la intervención con bacterias pasteurizadas, reduciendo posteriormente los metabolitos relacionados con el desarrollo de trombos. Sin embargo, se ha observado que los mecanismos responsables de reducir las condiciones proinflamatorias y la generación de trombos en ratones de laboratorio pueden no replicar con precisión los que se encuentran en el torrente sanguíneo de los pacientes humanos (21). En consecuencia, han surgido dudas sobre estos mecanismos de reducción de la aterosclerosis por vía hepática.

Efectos de las intervenciones dietéticas y los suplementos en la concentración de A. muciniphila

Las pruebas científicas disponibles respaldan la influencia de las intervenciones dietéticas y el consumo de distintos nutrientes en la concentración de *Akkermansia muciniphila*. Las pruebas apoyan la idea de que seguir una dieta mediterránea, tener una ingesta elevada de fibra y operar bajo un déficit calórico en individuos con sobrepeso, resulta en un aumento de la concentración de *A. muciniphila* en la materia fecal (20).

Derrien et al (13) demostraron que los componentes alimentarios como el ácido linoleico conjugado, las poliaminas, la pectina, los fructooligosacáridos, el almidón de maíz, los oligosacáridos disacáridos monosacáridos polioles fermentables (FODMAP), tienen un efecto beneficioso aumentando la abundancia de las bacterias. Un estudio de seguimiento en el que un aumento del consumo de fibra, en su mayor parte FODMAPS, en una población con sobrepeso y obesidad durante 6 semanas, dio lugar a un aumento de la abundancia de *A. muciniphila* en la materia fecal.

Se han realizado varias intervenciones clínicas para demostrar la correlación de la dieta mediterránea y el aumento de *A. muciniphila* (3,21). En un estudio dirigido a hombres mexicanos con síndrome metabólico se administraron suplementos de resveratrol polifenol, un compuesto que se encuentra de forma natural en alimentos de la dieta mediterránea como los arándanos y las uvas. Se ha observado que esta intervención induce una mejora notable de la homeostasis de la glucosa, lo que conlleva un aumento de la concentración de *A. muciniphila* en las muestras fecales de los participantes (22).

En otra intervención realizada en 2021, se prescribió a un total de 210 sujetos hipercolesterolémicos un consumo diario de 85 gramos de avena, rica en compuestos fenólicos conocidos por aumentar la excreción fecal de colesterol. A lo largo de 45 días, esta intervención dietética produjo un aumento de la concentración fecal de *A. muciniphila* y una reducción significativa de los niveles séricos de colesterol total y LDL (23).

Además, otro estudio realizado en 2020 (3) demostró que la dieta mediterránea tradicional reducía la resistencia a la insulina y mejoraba los niveles séricos de glucosa. Existe una posible correlación con la posible implicación de la fibra dietética y el ácido butírico y sus efectos en la mejora del metabolismo intestinal. En particular, la mejora del metabolismo de la glucosa coincidió con un aumento de la concentración de *A. muciniphila* en la población estudiada.

Otra intervención clínica fue la realizada por Tagliamonte et al. (21) en el que a una población con sobrepeso se le administró una dieta mediterránea, aumentando su consumo de frutas, verduras, pescado y aceite de oliva. Tras una intervención de cuatro semanas, los niveles fecales de *A. muciniphila* aumentaron, lo que puede atribuirse al cambio dietético.

Mediante la aplicación de una dieta de déficit calórico, en la que la ingesta calórica diaria se redujo de 2400 kcal/día a 1680 kcal/día en los hombres y de 2100 kcal/día a 1470 kcal/día en las mujeres, se restableció el microbioma intestinal de los participantes con sobrepeso. Las calorías ingeridas procedían de alimentos nutritivos como frutas, verduras, fibra y productos locales. Casualmente, los cambios dietéticos fueron similares a los de una dieta mediterránea tradicional. En el transcurso de seis meses, esta intervención dietética produjo un aumento significativo de la abundancia de *A. muciniphila* en la materia fecal (24).

Obesidad y su efecto en la concentración de A. muciniphila

Aunque la etiología de la obesidad es compleja y multifactorial, es bien sabido que su causa principal es el consumo excesivo de energía a través de la ingesta alimentaria, desproporcionado con respecto a la tasa de pérdida de energía del individuo a través de la actividad metabólica y física (25).

Las dietas ricas en grasas, consistentes en una ingesta excesiva de grasas y carbohidratos refinados, no sólo están relacionadas con la obesidad y las enfermedades metabólicas, sino también con la microbiota intestinal, ya que se han asociado con la disbiosis y su reducción de la diversidad bacteriana intestinal, las alteraciones de la

integridad y permeabilidad de la membrana intestinal, el aumento de la transferencia de LPS al torrente sanguíneo y la inflamación sistémica (26).

Un ejemplo de disbiosis inducida por una dieta rica en grasas es la generación del "microbioma obeso", que se ha tipificado como un porcentaje reducido del filo *Bacteroidetes* y un aumento equivalente del porcentaje del filo *Firmicutes* en la microbiota intestinal (27); esta proporción alterada de *Bacteroidetes:Firmicutes* estaba presente al inicio del estudio en 12 personas obesas que se sometieron a dos tipos de intervenciones dietéticas hipocalóricas, tras las cuales se restableció la proporción y el aumento de la abundancia de *Bacteroidetes* se correlacionó con el porcentaje de pérdida de peso corporal (28).

Otro tipo de microbioma obesogénico fue la disminución de la abundancia de *Bifidobacterium spp.* y el aumento de Clostridia XIV y Enterobacteriales en ratones alimentados con una dieta rica en grasas (9); la reducción de bifidobacterias altera la integridad de la membrana intestinal porque ese tipo de bacterias mantiene y mejora la función de barrera intestinal, además de impedir el paso de toxinas al torrente sanguíneo (26). Además, los estudios en humanos han asociado una mayor ingesta de ácidos grasos monoinsaturados con niveles más bajos de *Bifidobacteria spp.* y sólo ligeramente más altos de *Bacteroides spp.* estudios *in vitro* han descubierto que niveles elevados de ácidos grasos poliinsaturados, como los ácidos linolénico, araquidónico y α -linolénico, de hasta 10-40 $\mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$, pueden inhibir tanto la adhesión al moco como el crecimiento de todas las cepas de *Lactobacillus* probadas (29-30), lo que demuestra que las dietas ricas en grasas disminuyen la concentración de bacterias beneficiosas.

Otros estudios realizados en seres humanos han demostrado esta disbiosis inducida por una dieta rica en grasas al demostrar que la proporción *Bacteroidetes:Firmicutes* junto con los niveles de LPS, de hasta 7,8 EU/ml, son elevados en pacientes con obesidad. Curiosamente, otros estudios han demostrado que los sujetos humanos sanos expuestos a una intervención dietética de 5 días con alto contenido en grasas presentan una mayor abundancia de bacterias perjudiciales como *Firmicutes* y *Proteobacteria* ⁽³¹⁾. Así se demuestra cómo un entorno proinflamatorio rico en grasas tiene un efecto en la microbiota intestinal.

Todos estos ejemplos de disbiosis inducida por dietas ricas en grasas pueden atribuirse a *A. muciniphila*, ya que las bacterias que degradan las mucinas están muy influenciadas por las dietas ricas en grasas (26). Esto último puede demostrarse por los datos de varios estudios que aumentaron la abundancia de *A. muciniphila* mediante intervenciones dietéticas pero cuyos participantes, al inicio, tenían un porcentaje muy bajo de *A. muciniphila* en las muestras de heces debido a su fenotipo de obesidad y a sus hábitos de vida de consumo de una dieta rica en grasas (3,6-7).

Se cree que son dos los mecanismos teóricos por los que el consumo crónico de dietas ricas en grasas induce disbiosis, disminuyendo así la concentración de bacterias beneficiosas en el intestino como *A. muciniphila* (31). El primero consiste en alteraciones en los genes relacionados con el metabolismo de los lípidos que provocan un desbordamiento de la grasa de la dieta hacia el intestino delgado distal, se hipotetiza que las mayores concentraciones de ácidos grasos en esta localización del intestino tienen un efecto antimicrobiano, reduciendo la diversidad bacteriana y alterando la proporción *Bacteroidetes:Firmicutes*, característica del microbioma obeso (32-33). La segunda está relacionada con los cambios en la composición de la bilis del huésped, ya que las dietas ricas en grasas aumentan la producción de ácidos biliares, lo que eleva el número de especies capaces de metabolizarlos y disminuye la abundancia de otras especies bacterianas debido a la actividad antimicrobiana de los ácidos biliares (34).

Una vez establecido un entorno de disbiosis inducido por una dieta rica en grasas, se desencadena una cascada de vías inflamatorias que conducen a la disfunción del tejido adiposo y, en última instancia, fomentan el fenotipo obeso. Lo que se propone es que los receptores tipo Toll (TLR), especialmente TLR4, se activan constantemente en disbiosis por una gran cantidad de bacterias Gram negativas productoras de LPS, causando la activación continua de factores de transcripción dependientes del factor nuclear kappa β (NF- κ B) para citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-33, factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interferón-gamma (IFN γ), todos los cuales contribuyen a la inflamación colónica (31).

Además, la activación persistente de estas vías mantiene un estado inflamatorio crónico que daña la barrera epitelial intestinal. Esta integridad se ve comprometida por una disminución de las proteínas de unión estrecha como la zonulina, la ocludina y la claudina-1/5, que permiten que los LPS, las citocinas y las bacterias entren en el torrente sanguíneo, causando endotoxemia, y se transloquen a objetivos periféricos como el tejido adiposo. Esta translocación exacta es la que deteriora el tejido adiposo, perpetuando así el fenotipo obeso (31). Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender plenamente los mecanismos fisiopatológicos exactos por los que las dietas ricas en grasas, y por lo tanto un fenotipo de obesidad, inducen disbiosis intestinal en los seres humanos y disminuyen la abundancia de *A. muciniphila* específicamente.

Tabla 1. Tipo de intervenciones en obesidad individual y efectos en los niveles de *Akkermansia muciniphila*

Autor	Tipo de estudio	País	Año	Conclusión pertinente
Dao, et al (6)	Ensayo no aleatorio	Francia	2016	Hubo una disminución en la abundancia de <i>A.muciniphila</i> en un grupo de genes altos relacionados con la bacteria después del período de intervención nutricional, pero se mantuvo consistente y significativamente más alto que el grupo de genes bajos.
Roshanravan, et al (35)	Ensayo aleatorio doble ciego	Irán	2017	Un grupo de 60 pacientes con obesidad y diabetes fueron divididos en 4 grupos de intervención de suplementos: butirato sódico, inulina, ambos y placebo. Después de 45 días, ambos grupos de suplementos presentan un aumento en el grupo de <i>Akkermansia muciniphila</i> .
Deppomier, et al (7)	Aleatorizado, doble ciego	Estados Unidos	2019	La abundancia de <i>A.muciniphila</i> fue similar entre los 3 grupos de pacientes al inicio del estudio. Mientras que la suplementación aumentó significativamente de 1,7 a 2,6 Log la cantidad de <i>A.muciniphila</i> recuperada en las heces de los grupos <i>A.muciniphila</i> pasteurizada y <i>A.muciniphila</i> viva, y no en el placebo.
Payahoo, et al (36)	Ensayo doble ciego aleatorizado	Irán	2019	A partir de 60 pacientes obesos, el ensayo demostró que el grupo que recibió suplementos de oleiletanolamida durante 8 semanas

				presentó un aumento de la abundancia de <i>Akkermansia muciniphila</i> en comparación con el grupo placebo, mediante una PCR cuantitativa en tiempo real.
Walker, et al (22)	Ensayo clínico aleatorizado o controlado con placebo	Estados Unidos	2019	La abundancia de <i>Akkermansia muciniphila</i> aumentó en 11 sujetos caucásicos de un total de 28 sujetos con síndrome metabólico tras la administración durante 35 días de 1 g de polifenol resveratrol por vía oral dos veces al día. La sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa también mejoraron en estos sujetos.
Guevara-Cruz, et al (37)	Ensayo aleatorio doble ciego	México	2020	Curiosamente, cinco géneros, incluidos Paraprevotella, Suterella, Anaeroplasmia, Akkermansia y Oscillospira, aumentaron en los grupos de intervención con Gestein, representando el 41% de todos los géneros del intestino, en contraste con el 7%-10% representado en el grupo placebo.
Tagliamonte, et al (21)	Ensayo aleatorio y controlado	Italia	2021	Una intervención dietética consistente en el cambio de una dieta occidental a una dieta mediterránea adaptada en 82 sujetos con sobrepeso y obesidad aumentó la abundancia fecal de <i>Akkermansia muciniphila</i> .
Vitale, et al (3)	Estudio aleatorizado, controlado, de grupos paralelos	Italia	2021	Se observó una mejora del metabolismo postprandial de la glucosa y de la sensibilidad a la insulina en 16 sujetos con sobrepeso y obesidad tras seguir una intervención de 8 semanas con dieta mediterránea isoenergética. Estos cambios fueron acompañados de un aumento de la abundancia de <i>A. muciniphila</i> .
Jie et al (24)	cohorte de intervención dietética de 24 semanas	China	2021	83 participantes (29 con sobrepeso, 43 con obesidad y 11 con peso normal) se sometieron a un programa de dieta de 6 meses en el que se analizaron los datos del microbioma fecal. La abundancia de <i>A. muciniphila</i> aumentó tras la intervención dietética.

Discusión

El estado proinflamatorio de la obesidad y la concentración de *A. muciniphila* están estrechamente relacionados. Sin embargo, como el mecanismo exacto de acción sigue sin estar claro, no se sabe con certeza si la disminución de *A. muciniphila* es un factor que predispone a un aumento de la inflamación o si el estado inflamatorio del organismo conduce a una reducción de la bacteria. Sin embargo, está bien establecido que la disbiosis influye significativamente en la inflamación dentro del microbioma (29-30). La colonización ulterior ha acaparado la atención de la atención pediátrica tras conocerse la capacidad de la leche humana para transferir bacterias del intestino materno, lo que inicia nuevos planteamientos de que la simbiosis y el microbioma podrían desempeñar un papel importante en las afecciones proinflamatorias desde la transmisión del propio microbioma de la madre a su hijo (38).

Independientemente de esta incertidumbre, el incremento de *A. muciniphila*, ya sea mediante suplementación directa, consumo de prebióticos o cambios en la dieta, confiere efectos beneficiosos a los individuos con sobrepeso. El aumento de los niveles de *A. muciniphila* en la microbiota intestinal se ha asociado con la reducción del riesgo cardiovascular, la mejora de la sensibilidad a la insulina, la disminución de los niveles de colesterol, la reducción de las endotoxinas proinflamatorias (TLR y TLR4) y citoquinas (IL-6, TNF, proteína C reactiva), la mejora de la función de barrera disminuyendo su permeabilidad, la reducción de las medidas antropométricas como la relación cintura-cadera y el diámetro de los adipocitos subcutáneos, la pérdida de peso y un estado metabólico general más saludable (25). Con todos estos estudios revolucionarios que deberían realizarse se podría finalmente entender completamente los mecanismos exactos que *A. muciniphila* impacta en todos estos factores metabólicos incluyendo si hay una correlación directa en la prevalencia de la aterosclerosis además de la mejora en la salud cardiovascular y los parámetros de salud.

Todos estos beneficios se han documentado en estudios sobre la obesidad, en los que los pacientes presentaban inicialmente niveles bajos de *A. muciniphila* en sus muestras de heces, lo que refleja la disbiosis comúnmente observada en los individuos obesos. El consumo crónico de dietas ricas en grasas induce disbiosis a través de efectos antimicrobianos, como la deposición de ácidos grasos en el intestino delgado distal o el aumento de la producción de ácidos biliares, lo que favorece el crecimiento de cepas bacterianas patógenas e inhibe selectivamente las bacterias beneficiosas. Esto conduce a la formación de una microbiota proinflamatoria que se observa con frecuencia en los pacientes obesos. Es posible que los pacientes con obesidad tengan una concentración basal más baja de esta bacteria debido a su fenotipo obeso, aunque se necesitan más estudios para establecer una correlación significativa.

Sin embargo, al corregir esta disbiosis mediante intervenciones dietéticas, las personas pueden alcanzar los beneficios asociados, incluida una mejor digestión de la celulosa, una menor inflamación y una mayor síntesis de vitaminas como la vitamina K y la B12.

Es importante señalar que la mayoría de estos beneficios para la salud en pacientes con obesidad se han logrado a través de intervenciones dietéticas que implican modificaciones como una dieta rica en polifenoles, dietas hipocalóricas, dieta mediterránea y dietas ricas en fibra, en lugar de la suplementación directa con las bacterias. Creemos que las modificaciones dietéticas tienen el potencial de servir como un enfoque terapéutico notable para tratar la obesidad mediante el aumento de la abundancia de bacterias beneficiosas como *A. muciniphila*, ya que los cambios dietéticos

pueden ser más accesibles para los pacientes que la suplementación directa con *A. muciniphila*, ya sea en forma viva o pasteurizada. También creemos que la modificación de la dieta podría ser estratégica para cambiar la transmisión genética de la obesidad. Mediante la implementación de una dieta basada en los enfoques que aumentan *A. muciniphila*, la lactancia materna, con suficiente presencia de la bacteria en el microbioma de la madre, podría hacer que las nuevas generaciones dejen de transmitir la secuencia genética completa de la información del ADN de la obesidad, a través de factores epigenéticos saludables de un estilo de vida saludable.

Conclusiones

En conclusión, la relación entre el estado proinflamatorio de la obesidad y la concentración de *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) en la microbiota intestinal es compleja y no se conoce del todo. *A. muciniphila* es una bacteria gramnegativa anaerobia estricta que posee una versatilidad metabólica excepcional, lo que proporciona al ser humano una relación simbiótica que ofrece protección de la integridad de la barrera intestinal y beneficios de base antiinflamatoria que ayudan en varios procesos metabólicos e incluso en las respuestas inmunitarias. Además, al tratarse de una bacteria no patógena desprovista de factores de virulencia, carece de una vía de interacción significativa con el hospedador que pudiera provocar la enfermedad.

Muy al contrario, las alteraciones de su porcentaje en el microbioma intestinal se han relacionado con afecciones patológicas, y la abundancia de *Akkermansia muciniphila* tiene una correlación inversa con el aumento de los marcadores de inflamación y un microbioma "obeso". A pesar de que los mecanismos exactos para ello no se comprenden completamente, han surgido nuevas hipótesis, y una de ellas sugiere que *A. muciniphila* disminuye los biomarcadores de obesidad al tener un efecto positivo sobre dos lípidos del endocannabinoidoma y sintetizar la proteína Amuc_1100, que reduce las poblaciones de células inflamatorias dentro del colon.

Los ajustes en la ingesta dietética de nutrientes que aumentan la amplitud de *A. muciniphila* en el microbioma intestinal crearán un entorno favorable para el aumento de la digestión de la celulosa; reduciendo así el riesgo de enfermedades metabólicas y sus complicaciones posteriores.

Cabe señalar que la mayoría de los beneficios para la salud observados en pacientes obesos se han conseguido mediante intervenciones dietéticas y no mediante la suplementación directa con *A. muciniphila*. Las modificaciones dietéticas ofrecen un enfoque terapéutico más accesible para tratar la obesidad, ya que pueden ser adoptadas fácilmente por los pacientes. Se necesitan más investigaciones para establecer una correlación significativa entre la concentración basal de *A. muciniphila* y la obesidad. No obstante, las modificaciones de la dieta tienen un gran potencial para aumentar la abundancia de bacterias beneficiosas como *A. muciniphila* y pueden servir como estrategia eficaz en el tratamiento de la obesidad.

Referencias

1. Guyton AC, John Edward Hall. Textbook of Medical Physiology. Saunders; 2006.

2. Servin AL. Antagonistic Activities of Lactobacilli and Bifidobacteria against Microbial Pathogens. *FEMS Microbiology Reviews*. 2004 Oct;28(4):405–40.
3. Vitale M, Giacco R, Laiola M, Della Pepa G, Luongo D, Mangione A, et al. Acute and Chronic Improvement in Postprandial Glucose Metabolism by a Diet Resembling the Traditional Mediterranean Dietary pattern: Can SCFAs Play a role? *Clinical Nutrition*. 2021 Feb;40(2):428–37.
4. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia Muciniphila* and Intestinal Epithelium Controls diet-induced Obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013 Mayo 13;110(22):9066–71.
5. Shen J, Tong X, Sud N, Khound R, Song Y, Maldonado-Gomez MX, et al. Low-Density Lipoprotein Receptor Signaling Mediates the Triglyceride-Lowering Action of *Akkermansia Muciniphila* in Genetic-Induced Hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016 Jul;36(7):1448–56.
6. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia Muciniphila* and Improved Metabolic Health during a Dietary Intervention in obesity: Relationship with Gut Microbiome Richness and Ecology. *Gut*. 2015 Jun 22;65(3):426–36.
7. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia Muciniphila* in Overweight and Obese Human volunteers: a proof-of-concept Exploratory Study. *Nature Medicine*. 2019 Jul;25(7):1096–103.
8. Roshanravan N, Bastani S, Tutunchi H, Kafil B, Nikpayam O, Mesri Alamdari N, et al. A Comprehensive Systematic Review of the Effectiveness of *Akkermansia muciniphila*, a Member of the Gut microbiome, for the Management of Obesity and Associated Metabolic Disorders. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2021 Ene 15;129(3):1–11.
9. Mujico JR, Baccan GC, Gheorghe A, Díaz LE, Marcos A. Changes in Gut Microbiota Due to Supplemented Fatty Acids in diet-induced Obese Mice. *The British Journal of Nutrition* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2023 Jun 6];110(4):711–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23302605/>
10. Abuqwider JN, Mauriello G, Altamimi M. *Akkermansia muciniphila*, a New Generation of Beneficial Microbiota in Modulating Obesity: a Systematic Review. *Microorganisms*. 2021 May 20;9(5):1098.
11. Medina-Larqué AS, Rodríguez-Daza MC, Roquim M, Dudonné S, Pilon G, Levy É, et al. Cranberry Polyphenols and Agave Agavins Impact Gut Immune Response and Microbiota Composition While Improving Gut Barrier function, inflammation, and Glucose Metabolism in Mice Fed an Obesogenic Diet. *Frontiers in Immunology*. 2022 Ago 16;13.
12. Zhang T, Li Q, Cheng L, Buch H, Zhang F. *Akkermansia Muciniphila* Is a Promising Probiotic. *Microbial Biotechnology*. 2019 Apr 21;12(6):1109–25.
13. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. *Akkermansia Muciniphila* and Its Role in Regulating Host Functions. *Microbial Pathogenesis*. 2017 May;106:171–81.

14. Depommier C, Vitale RM, Iannotti FA, Silvestri C, Flaman N, Druart C, et al. Beneficial Effects of *Akkermansia Muciniphila* Are Not Associated with Major Changes in the Circulating Endocannabinoidome but Linked to Higher Mono-Palmitoyl-Glycerol Levels as New PPAR α Agonists. *Cells*. 2021 Ene 19;10(1):185.
15. Bian X, Wu W, Yang L, Lv L, Wang Q, Li Y, et al. Administration of *Akkermansia Muciniphila* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *Frontiers in Microbiology*. 2019 Oct 1;10.
16. Qian K, Chen S, Wang J, Sheng K, Wang Y, Zhang M. A β -N-acetylhexosaminidase Amuc_2109 from *Akkermansia Muciniphila* Protects against Dextran Sulfate Sodium-induced Colitis in Mice by Enhancing Intestinal Barrier and Modulating Gut Microbiota. *Food & Function*. 2022;4.
17. Rodrigues VF, Elias-Oliveira J, Pereira ÍS, Pereira JA, Barbosa SC, Machado MSG, et al. *Akkermansia Muciniphila* and Gut Immune System: a Good Friendship That Attenuates Inflammatory Bowel Disease, Obesity, and Diabetes. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022 Jul 7;13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9300896/pdf/fimmu-13-934695.pdf>
18. Ashrafian F, Shahriary A, Behrouzi A, Moradi HR, Keshavarz Azizi Raftar S, Lari A, et al. *Akkermansia muciniphila*-Derived Extracellular Vesicles as a Mucosal Delivery Vector for Amelioration of Obesity in Mice. *Frontiers in Microbiology*. 2019 Oct 1;10.
19. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, Park HT, Ghim J, Kwon Y, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived Extracellular Vesicles Influence Gut Permeability through the Regulation of Tight Junctions. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018 Feb;50(2):e450–0.
20. Druart C, Plovier H, Van Hul M, Brient A, Phipps KR, Vos WM, et al. Toxicological Safety Evaluation of Pasteurized *Akkermansia Muciniphila*. *Journal of Applied Toxicology*. 2020 Jul 28;41(2):276–90.
21. Tagliamonte S, Laiola M, Ferracane R, Vitale M, Gallo MA, Meslier V, et al. Mediterranean Diet Consumption Affects the Endocannabinoid System in Overweight and Obese subjects: Possible Links with Gut microbiome, Insulin Resistance and Inflammation. *European Journal of Nutrition*. 2021 Mar 24;60.
22. Walker JM, Eckardt P, Aleman JO, Correa J, Liang Y, Tadasu Iizumi, et al. The effects of trans-resveratrol on insulin resistance, inflammation, and microbiota in men with the metabolic syndrome: A pilot randomized, placebo-controlled clinical trial. *PubMed*. 2019 Jan 10;4(2):122–35.
23. Xu D, Feng M, Chu Y, Wang S, Shete V, Tuohy KM, et al. The Prebiotic Effects of Oats on Blood Lipids, Gut Microbiota, and Short-Chain Fatty Acids in Mildly Hypercholesterolemic Subjects Compared with Rice: a Randomized, Controlled Trial. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 Dec 9;12:787797. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8697019/>
24. Jie Z, Yu X, Liu Y, Sun L, Chen P, Ding Q, et al. The Baseline Gut Microbiota Directs Dieting-Induced Weight Loss Trajectories. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 May

- 1 [citado 2022 Oct 14];160(6):2029-2042.e16. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)00096-2/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)00096-2/fulltext)
25. Wright SM, Aronne LJ. Causes of Obesity. *Abdominal Radiology* [Internet]. 2012 Mar 18;37(5):730–2. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-012-9862-x>
26. Netto Candido TL, Alfenas R de CG, Bressan J. Dysbiosis and Metabolic Endotoxemia Induced by high-fat Diet. *Nutrición Hospitalaria*. 2018 Oct 17;35(6).
27. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Nie Y. Insights into the Role of Gut Microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and Therapeutic Perspectives. *Protein & Cell* [Internet]. 2018 May [citado 2019 Nov 4];9(5):397–403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5960470/>
28. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Human gut microbes associated with obesity. *Nature* [Internet]. 2006 Dic;444(7122):1022–3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/4441022a>
29. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The Role of Diet on Gut Microbiota Composition. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2016 Nov 1;20(22):4742–9. Disponible: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906427>
30. Kankaanpää PE, Salminen SJ, Isolauri E, Lee YK. The Influence of Polyunsaturated Fatty Acids on Probiotic Growth and Adhesion. *FEMS Microbiology Letters* [Internet]. 2001 Jan;194(2):149–53. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsle/article/194/2/149/489490>
31. Rosendo-Silva D, Viana S, Carvalho E, Reis F, Paulo Matafome. Are Gut dysbiosis, Barrier disruption, and Endotoxemia Related to Adipose Tissue Dysfunction in Metabolic disorders? Overview of the Mechanisms Involved. *Internal and Emergency Medicine*. 2023 Apr 4;18.
32. Patterson E, O' Doherty RM, Murphy EF, Wall R, O' Sullivan O, Nilaweera K, et al. Impact of Dietary Fatty Acids on Metabolic Activity and Host Intestinal Microbiota Composition in C57BL/6J Mice. *British Journal of Nutrition*. 2014 Feb 20;111(11):1905–17.
33. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, et al. Saturated Fat Stimulates Obesity and Hepatic Steatosis and Affects Gut Microbiota Composition by an Enhanced Overflow of Dietary Fat to the Distal Intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2012 Sep 1;303(5):G589–99.
34. Tidjani Alou M, Lagier JC, Raoult D. Diet Influence on the Gut Microbiota and Dysbiosis Related to Nutritional Disorders. *Human Microbiome Journal*. 2016 Sep;1:3–11.
35. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, Ghavami A, Rahbar Saadat Y, Naimeh Mesri Alamdari, et al. The Effects of Sodium Butyrate and Inulin Supplementation on Angiotensin Signaling Pathway via Promotion of Akkermansia Muciniphila Abundance in Type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled Trial. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2017 Nov 25;9(4):183–90.

36. Payahoo L, Khajebishak Y, Alivand MR, Soleimanzade H, Alipour S, Barzegari A, et al. Investigation the Effect of Oleoylethanolamide Supplementation on the Abundance of *Akkermansia Muciniphila* Bacterium and the Dietary Intakes in People with obesity: a Randomized Clinical Trial. *Appetite*. 2019 Oct;141:104301.
37. Guevara-Cruz M, Godinez-Salas ET, Mónica Sánchez-Tapia, Torres-Villalobos G, Pichardo-Ontiveros E, Rocío Guizar-Heredia, et al. Genistein Stimulates Insulin Sensitivity through Gut Microbiota Reshaping and Skeletal Muscle AMPK Activation in Obese Subjects. *Open Diabetes Res Care*. 2020 Mar 1;8(1):e000948–8.
38. Łagowska K, Drzymała-Czyż S. A Low Glycemic Index, Energy-restricted Diet but Not *Lactobacillus Rhamnosus* Supplementation Changes Fecal short-chain Fatty Acid and Serum Lipid Concentrations in Women with Overweight or Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2022 Feb 1 [citado 2023 Abr 30];26(3):917–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179758/>
39. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining Trained Immunity and Its Role in Health and Disease. *Nature Reviews Immunology*. 2020 Mar 4;20(6):375–88.
40. Bäck M, Yurdagül A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and Its Resolution in atherosclerosis: Mediators and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Cardiology* [Internet]. 2019 Mar 7;16(7). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-019-0169-2>
41. Guevara-Cruz M, Godinez-Salas ET, Mónica Sánchez-Tapia, Torres-Villalobos G, Pichardo-Ontiveros E, Rocío Guizar-Heredia, et al. Genistein Stimulates Insulin Sensitivity through Gut Microbiota Reshaping and Skeletal Muscle AMPK Activation in Obese Subjects. *Open Diabetes Res Care*. 2020 Mar 1;8(1):e000948–8.
42. Pogue A, Jaber I, Zhao Y, Lukiw W. Systemic Inflammation in C57BL/6J Mice Receiving Dietary Aluminum Sulfate; Up-Regulation of the Pro-Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF α , C-Reactive Protein (CRP) and miRNA-146a in Blood Serum. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*. 2017;07(06).
43. Ouyang J, Lin J, Isnard S, Fombuena B, Peng X, Marette A, et al. The Bacterium *Akkermansia muciniphila*: a Sentinel for Gut Permeability and Its Relevance to HIV-Related Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2020 Abr 9;11.
44. Rodríguez-Daza MC, de Vos WM. Polyphenols as Drivers of a Homeostatic Gut Microecology and Immuno-Metabolic Traits of *Akkermansia muciniphila*: from Mouse to Man. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Dic 20;24(1):45.
45. Cao MZ, Wei CH, Wen MC, Song Y, Srivastava K, Yang N, et al. Clinical Efficacy of Weight Loss Herbal Intervention Therapy and Lifestyle Modifications on Obesity and Its Association with Distinct Gut microbiome: a Randomized double-blind Phase 2 Study. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 Mar 22;14