www.neurogastrolatamreviews.com

PERMANYER

NeuroGastroLatam Rev. 2020;4(2):110-126

Obesidad, disbiosis y trastornos gastrointestinales funcionales en edades pediátricas

Obesity, dysbosis and functional gastrointestinal disorders in pediatric ages

Jessica L. Jáquez[1]*, Leslie Lascurain[1], Ana C. Falcon[2] y Johann R. Montoya[1]

[1]Facultad de ciencias de la salud, Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México, México; [2]Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Miami, Miami, FL, E.E.U.U

RESUMEN

En los últimos años ha tomado gran interés el tratar de evidenciar la relación que existe entre los trastornos gastrointestinales funcionales (TFGI) y la obesidad, esto por una alteración en la microbiota intestinal (disbiosis), siendo los TFGI una de las principales causas de consulta y la obesidad una epidemia (se estima que en el mundo 340 millones de personas en edad pediátrica padecen obesidad). Tanto los TFGI como la obesidad tienen etiología multifactorial, sin embargo, se cree que la disbiosis tiene un rol central en el desarrollo de ambos problemas. Este documento consiste en un artículo de revisión para tratar de esclarecer la relación entre los TFGI, la obesidad y la disbiosis. Para ello se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando diferentes combinaciones de las palabras clave: obesidad, TFGI, pediatría, niños, microbiota y disbiosis en PubMed, Revisiones Cochrane y Clinical Key encontrando un total de 72 referencias. Se reportan los siguientes resultados: mayor prevalencia de *Prevotella* en adolescentes con obesidad y con estreñimiento funcional; en adultos con síndrome de intestino irritable y con obesidad un incremento en la presencia de Firmicutes y en la relación Firmicutes:Bacteroidetes e incremento de la presencia de *Enterobacteriaceae*. De acuerdo con esta revisión podemos concluir que, hasta el momento, con la evidencia científica disponible ningún estudio clínico en población pediátrica o en adultos ha demostrado correlación de manera directa entre TFGI y obesidad con alteraciones en la microbiota, por lo que es necesario realizar más estudios al respecto.

Palabras clave: Obesidad. Microbiota. Disbiosis. Trastornos funcionales gastrointestinales. Pediatría.

ABSTRACT

In recent years it has taken great interest to try to show the relationship between functional gastrointestinal disorders (FGIDs) and obesity; this due to an alteration in the intestinal microbiota (dysbiosis), being FGIDs one of the main causes of consultation and obesity becoming an epidemic (it is estimated that 340 million people of pediatric age in the world are obese). Both FGIDs and obesity have a multifactorial etiology, but dysbiosis is believed to have a central role in the development of both diseases. This document consists of a review article that aims to clarify the relationship between FGIDs, obesity and dysbiosis. For this, a systematic review of the literature was carried out using different combinations of the key words: obesity, FGID, pediatrics, children, microbiota and dysbiosis in PubMed, Cochrane Reviews and Clinical Key, finding a total of 72 references. The following results are reported: higher prevalence of *Prevotella* in adolescents with obesity and functional constipation; in adults with irritable bowel syndrome and with obesity an increase in the presence of Firmicutes and in the radius of Firmicutes - Bacteroidetes and increased presence of *Enterobacteriaceae*. According to this review, we can conclude that so far, with the available scientific evidence no clinical study in pediatric population or in adults has demonstrated a direct and strong correlation between FGIDs and obesity with alterations in the microbiota so it is necessary to conduct more studies.

Key words: Obesity. Microbiota. Dysbiosis. Functional gastrointestinal disorders. Pediatrics.

Correspondence to:
**Jessica L. Jáquez*
E-mail: jessicajaquez19@gmail.com

NeuroGastroLatam Rev. 2020;4:110-126
Received in original form: 29-10-2019
Accepted in final form: 07-05-2020
DOI: 10.24875/NGL.20000053

2462-7011/© 2020 Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología, A.C. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

INTRODUCCIÓN

Los trastornos gastrointestinales funcionales (TFGI) son caracterizados por una combinación de síntomas abdominales crónicos o recurrentes en ausencia de otras alteraciones patológicas que pudiesen explicar su etiología[1]. Representan el 75% de la consulta de gastroenterología pediátrica[2]. Por otro lado, la obesidad es una enfermedad definida como un índice de masa corporal (IMC) > 30, clasificada como obesidad de clase 1 si este se encuentra entre 30.0-34.9 kg/m^2, obesidad de clase 2 si se halla entre 35.0-39.9 kg/m^2 y obesidad clase 3 si es ≥ 40 kg/m^2 en población adulta; en población pediátrica se define como un IMC mayor al percentil 95[3].

La obesidad es una enfermedad prevalente, ya que afecta al 18.5% de la población de niños y adolescentes de 2 a 19 años en EE.UU., lo que representa 13.7 millones[4].

México ocupa el primer lugar en obesidad infantil[5] y de acuerdo con el Informe sobre la salud de los Mexicanos, es una de las tasas más altas de sobrepeso entre los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE; 28% de los niños y 29% de las niñas)[6]. Más del 50% de los 671 millones de personas con obesidad viven en 10 países, entre los que se encuentran EE.UU., China, India, Rusia, Brasil, México, Egipto, Alemania, Pakistán e Indonesia; EE.UU. representaba el 13% de esta población en 2013[7], donde aproximadamente un tercio de ambos, hombres (31,6% [30,0-33,4] como mujeres (33,9% [31,8-35,7] son obesos7. Tanto la obesidad y los TFGI son enfermedades que van en aumento en la población pediátrica y frecuentemente coexisten, sin embargo, la relación causal entre ellos aún no se ha establecido por completo. Debido a que los trastornos gastrointestinales son más comunes en personas con sobrepeso u obesidad, se ha tratado de establecer alguna correlación[8], llamando particularmente la atención la microbiota intestinal, es decir, los microorganismos vivos residentes en el sistema gastrointestinal, que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis y función normal del aparato digestivo[9,10]. La disbiosis, que es cualquier alteración en la microbiota intestinal, puede conducir a una alteración en la fisiología del cuerpo humano, resultando en diversas enfermedades, entre ellas los TFGI[10]. Por ejemplo, se ha establecido y descrito la relación entre microbiota intestinal y el síndrome de intestino irritable (SII); alrededor del 10% de los casos de SII comienzan después de un episodio de gastroenteritis infecciosa, que altera la microbiota aunque sea en forma transitoria[11]. Asimismo, se ha documentado que la motilidad gastrointestinal y la microbiota tienen efectos recíprocos: la afectación de una repercute en el funcionamiento de la otra[12].

Actualmente, no hay suficiente información para determinar si la disbiosis gastrointestinal puede mediar en el mecanismo fisiopatológico que podrían compartir ambas enfermedades.

Al no ser clara aún la relación causal entre TFGI, obesidad y disbiosis, se realizó esta revisión sistemática de la literatura para estudiar los cambios en la microbiota en 1) niños con TFGI; 2) niños pacientes con obesidad y 3) en niños con TFGI y obesidad con el objetivo de identificar alguna correlación.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de los artículos relevantes publicados entre 2004 al 2019 en los buscadores de literatura médica: PUBMED, Revisiones Cochrane, Clinical Key, SciELO, ScienceDirect y Google. Para ello se utilizaron en ingles y en español las siguientes palabras clave en diferentes combinaciones: "Trastornos Funcional Gastrointestinal", "Enfermedad Digestiva Funcional", "Trastornos Funcionales Digestivos", "Obesidad", "Sobrepeso", "Pediatría", "Niños", "Microbiota" y "Disbiosis". Los artículos se seleccionaron de acuerdo con la calidad en el diseño metodológico y su relevancia clínica. Se identificaron un total de 72 artículos.

¿QUÉ SON LOS TRASTORNOS FUNCIONALES GASTROINTESTINALES?

Los TFGI pertenecen al grupo de diagnóstico más común en gastroenterología. Se reconocen por anomalías morfológicas y fisiológicas que a menudo ocurren en combinación; su característica principal es que no se pueden explicar por anormalidades estructurales o bioquímicas[13,14]. Su fisiopatología, aunque aún incierta, consiste en alteraciones de la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteración de la función inmunitaria y de la mucosa, disbiosis y función alterada del sistema nervioso central, siendo esta última de relevancia para este artículo[13]. El diagnóstico de TFGI se realiza con base en la historia clínica y exploración física, ya que no hay marcadores bioquímicos o anormalidades estructurales que puedan usarse para su diagnóstico[14].

En la actualidad, se utilizan los criterios de Roma IV para establecer el diagnóstico de los TFGI. Dichos criterios proporcionan pautas basadas en los síntomas por las cuales se pueden diagnosticar los TFGI en las diferentes edades pediátricas (Tablas 1 y 2)[15].

En un estudio transversal en EE.UU., basándose en los criterios de Roma IV, el 24.7% de los bebés e infantes de 0 a 3 años y el 25.0% de los niños y adolescentes de 4 a 18 años cumplieron los criterios basados en los síntomas para un TFGI[2]. Los TFGI más comunes en este estudio fueron la regurgitación infantil en lactantes (24.1%) y el estreñimiento funcional en niños y a adolescentes (14.1%)[2].

OBESIDAD EN EDADES PEDIÁTRICAS

La combinación de sobrepeso y obesidad es uno de los principales problemas mundiales de salud pública. En el 2016 se calculó que más de 41 millones de niños menores de 5 años en todo el mundo presentaban sobrepeso u obesidad. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) la definen como un IMC mayor al percentil 95 para el sexo específico en edades pediátricas[4]. La prevalencia en EE.UU. es tan alta que un tercio de los niños y adolescentes tienen sobrepeso u obesidad[16]. La prevalencia de sobrepeso u obesidad es aún mayor en la población con bajos ingresos económicos[17,18].

Uno de los factores de riesgo para el desarrollo de la obesidad es la alimentación inadecuada, empezando desde la lactancia materna. La evidencia señala que a más

Tabla 1. Trastornos gastrointestinales funcionales en neonatos y lactantes. Criterios Roma IV

Trastornos gastrointestinales funcionales en neonatos y lactantes Criterios Roma IV	
G1 Regurgitaciones del lactante	Niños con edades comprendidas entre las 3 semanas y los 12 meses de edad en los que se ven ambas circunstancias: – 2 o más regurgitaciones al día durante al menos 3 semanas – Ausencia de náuseas, fallo de medro, dificultad en la alimentación, deglución, posturas anómalas, hematemesis, pausas de apnea o aspiración
G2 Rumiación	Tiempo de evolución de al menos 2 meses de: – Contracciones repetidas de los músculos del abdomen, diafragma y lengua, que provocan regurgitaciones del contenido gástrico hacia la boca. Estas regurgitaciones pueden a su vez ser deglutidas de nuevo o expulsadas al exterior Se dan tres o más de las siguientes condiciones: – Edad de inicio entre los 3 y 8 meses – No hay respuesta al tratamiento antirreflujo – No se observan signos de malestar en el niño – Desaparece durante el sueño o cuando se relaciona con personas del entorno
G3 Síndrome de vómitos cíclicos	Debe cumplir todos los criterios siguientes: – Al menos 2 o más episodios de vómitos paroxísticos incoercibles, de duración variable (horas o días) en un periodo de 6 meses – Son estereotipados para cada paciente – Los episodios están separados por semanas o meses con retorno al estado basal de salud
G4 Cólico del lactante	Debe cumplir TODOS los siguientes: – Inicio y finalización del cuadro antes de los 5 meses de edad – Periodos recurrentes y prolongados de llanto, queja o irritabilidad, referidos por los cuidadores, sin causa aparente y que no se pueden prevenir ni resolver por dichos cuidadores – No presentar fallo de medro, fiebre u otra enfermedad evidente Con fines de investigación clínica, se deben añadir también: – La presencia de llanto o queja referidos por su cuidador durante 3 o más horas al día, 3 o más días a la semana – Medición prospectiva de 24 horas en las que se objetivan 3 horas de llanto.
G5 Diarrea funcional	Debe cumplir los siguientes criterios: – 4 o más deposiciones abundantes no formadas, diarias, indoloras y recurrentes – Los síntomas duran más de 4 semanas – El inicio se da entre los 6 meses y los 5 años – No existe fallo de medro si la ingesta calórica es adecuada
G6 Disquecia infantil	Niños menores de 9 meses que cumplan los siguientes criterios: – Al menos 10 minutos de esfuerzo y llanto antes del éxito o fracaso de la emisión de heces blandas – Sin otro problema de salud
G7 Estreñimiento infantil	Niños menos de 4 años que deben presentar durante al menos 1 mes 2 de los siguientes síntomas/signos: – Dos o menos defecaciones por semana – Historia de retención fecal excesiva – Historia de defecaciones dolorosas o duras – Historia de heces de gran diámetro – Presencia de una masa fecal en el recto En los niños con adecuado control de esfínteres se añaden los siguientes criterios adicionales: – Al menos 1 episodio por semana de incontinencia, después de la adquisición del control de esfínteres (habilidades para ir al baño) – Historia de heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro

Adaptada de Hyams, et al., *2016*[14].

Tabla 2. Trastornos funcionales gastrointestinales en niños y adolescentes. Criterios Roma IV

Trastornos funcionales gastrointestinales en niños y adolescentes Criterios Roma IV	
H1 Trastornos de náuseas y vómitos funcionales	
H1a Síndrome de vómitos cíclicos	Debe cumplir todos los criterios siguientes: – Dos o más episodios de vómitos incoercibles y/o náuseas intensas que duran horas o días en un periodo de 6 meses – Los episodios son estereotipados en cada paciente – Los episodios están separados por semanas o meses con retorno al estado basal de salud – Los síntomas no pueden atribuirse a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada
H1b1 Náuseas funcionales	Durante los últimos 2 meses, debe cumplir todos los criterios siguientes: – Las náuseas molestas son el síntoma predominante, al menos dos veces por semana y generalmente no relacionadas con las comidas – No se asocian constantemente con vómitos – Los síntomas no pueden atribuirse a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada
H1b2 Vómitos funcionales	Durante los últimos 2 meses, debe incluir todo lo siguiente: – En promedio, 1 o más episodios de vómitos por semana – Ausencia de vómitos autoinducidos o criterios de un trastorno de conducta alimentaria o de rumiación – Los síntomas no pueden atribuirse a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada
H1c Síndrome de rumiación	Debe cumplir todos los criterios siguientes, como mínimo 2 meses antes del diagnóstico: – Regurgitaciones repetidas, después de las comidas, cuyo contenido se vuelve a tragar o se expulsa – Empiezan justo después de la ingesta de la comida – No aparecen durante el sueño – Ausencia de arcadas – Los síntomas no pueden atribuirse a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada. Debe descartarse un trastorno de conducta alimentaria
H1d Aerofagia	Debe cumplir todos los criterios siguientes, como mínimo 2 meses antes del diagnóstico: – Deglución excesiva de aire – Distensión abdominal que aumenta durante el día – Eructos repetidos y/o aumento de la flatulencia – Los síntomas no se pueden atribuir a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada
H2 Trastornos funcionales del dolor abdominal	
H2a Dispepsia funcional	Debe incluir al menos 1 o más de los siguientes síntomas durante al menos 4 días al mes y un mínimo de 2 meses antes del diagnóstico: – Plenitud posprandial – Saciedad precoz – Dolor epigástrico o ardor no asociado con la defecación Los síntomas no se pueden atribuir a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada Subtipos a) Síndrome de incomodidad posprandial: incluye una plenitud posprandial o sensación de saciedad precoz que impiden terminar una comida norma. Criterio de apoyo: la presencia de distensión en abdomen superior, náuseas posprandiales o excesivos eructos b) Síndrome del dolor epigástrico: incluye un ardor o quemazón molesto localizado en epigastrio, que es lo suficientemente importante como para interferir con sus actividades normales. No se trata de un dolor generalizado ni localizado en otra región del abdomen o tórax y no se alivia con la defecación o eliminación de eructos. Criterios de apoyo: dolor tipo ardor o quemazón no localizado a nivel retroesternal; dolor normalmente desencadenado por la ingestión de alimentos, aunque puede ocurrir también en ayunas
H2b Síndrome del intestino irritable	Debe incluir los criterios siguientes al menos 2 meses antes del diagnóstico: – Dolor abdominal al menos 4 días al mes asociado con uno o más de los siguientes: a) Relacionado con la defecación b) Cambio en la frecuencia de las deposiciones c) Cambio en la forma/apariencia de las deposiciones d) En niños con estreñimiento, el dolor no se resuelve con la resolución del estreñimiento – Los síntomas no se pueden atribuir a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada

(*Continúa*)

Tabla 2. Trastornos funcionales gastrointestinales en niños y adolescentes. Criterios Roma IV (*Continuación*)

Trastornos funcionales gastrointestinales en niños y adolescentes Criterios Roma IV	
H2 Trastornos funcionales del dolor abdominal	
H2c Migraña abdominal	Debe incluir todos los siguientes criterios, al menos en 2 ocasiones, en los 6 meses previos al diagnóstico: – Episodios paroxísticos y agudos de intenso dolor abdominal periumbilical, en línea media o de localización difusa que dura 1 hora o más (debe ser el síntoma más grave y alarmante) – Episodios separados por semanas o meses – El dolor es incapacitante e interfiere con las actividades de la vida diaria – El patrón de síntomas es estereotipado en cada paciente – El dolor está asociado con 2 o más de los siguientes síntomas: Anorexia Náuseas Vómitos Cefalea Fotofobia Palidez – Los síntomas no se pueden atribuir a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada
H2d Dolor abdominal funcional: no especificado de otra manera	Al menos los 2 meses previos al diagnóstico deben haber tenido 4 o más episodios por mes de todos los siguientes: – Dolor abdominal episódico o continuo que no solamente ocurre con eventos fisiológicos (comida/menstruación) – Criterios insuficientes para etiquetarlo de síndrome del intestino irritable, dispepsia o migraña abdominal Los síntomas no se pueden atribuir a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada
H3 Trastornos funcionales de la defecación	
H3b Estreñimiento funcional	En el último mes, el menos 1 vez a la semana, debe cumplir 2 o más de los criterios siguientes, con criterios insuficientes para el diagnóstico de síndrome del intestino irritable: – Dos o menos deposiciones a la semana en el inodoro en un niño con edad de desarrollo de al menos 4 años – Al menos 1 episodio de incontinencia fecal a la semana – Historias de posturas retentivas o excesiva retención fecal voluntaria – Historia de deposiciones duras o defecaciones dolorosas – Presencia de gran masa fecal en el recto – Historia de heces de gran tamaño que pueden obstruir el inodoro Los síntomas no se pueden atribuir a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada
H3b Incontinencia fecal no retentiva	En un niño con edad de desarrollo de al menos 4 años y durante al menos un mes que presente los siguientes síntomas: – Defecación en lugares inapropiados en el contexto sociocultural del niño – Ausencia de retención fecal Los síntomas no se pueden atribuir a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada

Adaptada de Hyams, et al., *2016*[14].

tiempo se administre, menor es el riesgo de padecer sobrepeso[19]. En estudios de cohorte daneses los niños alimentados con leche materna eran más delgados comparados con los niños alimentados a base de leche de fórmula[20,21]. Otro tema que se debate en la nutrición de los niños es hasta cuándo dar exclusivamente lactancia materna. La evidencia nos dice que el empezar la alimentación complementaria en niños antes de los 4 meses se relaciona con riesgo de sobrepeso y obesidad en comparación con el comienzo entre los 4 y 6 meses de vida extrauterina[22,23]. Todo esto apunta a que la educación alimentaria que llevara a un incremento en la cantidad de niños que reciben lactancia materna podría contribuir a reducir el problema del sobrepeso.

¿QUÉ ES LA MICROBIOTA?

Se conoce como microbiota a los microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico del organismo. Se estima que el cuerpo humano contiene alrededor de 10^{14} células, que es aproximadamente diez veces más que el número de células humanas en el cuerpo[24]. De este modo, el cuerpo humano está compuesto principalmente por células no humanas, siendo la mayoría bacterias9, al igual que hongos, virus y arqueas, los cuales contribuyen al mantenimiento de la homeostasis[10].

La microbiota intestinal es esencial para el mantenimiento de salud de cada ser humano y para mantener una función gastrointestinal normal[24]. Las funciones de la microbiota intestinal se pueden agrupar en tres grandes grupos:

- Funciones metabólicas: la microbiota genera energía por medio de los sustratos metabólicos presentes en la luz del intestino (fibra, lípidos, proteínas, almidones, mucinas, células de descamación epitelial, desechos bacterianos, ácidos biliares y colesterol), así como de la producción de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA)[9,25].
- Funciones tróficas: la microbiota intestinal tiene efecto en la diferenciación de las células epiteliales, dada por la interacción entre los microorganismos residentes y sus productos metabólicos, principalmente por los SCFA que estimulan la proliferación y diferenciación de las células epiteliales en el intestino humano[9].
- Funciones protectoras: se producen bacteriolisinas, productos metabólicos que disminuyen el pH y disminuyen los nutrientes requeridos para la multiplicación de las bacterias patógenas.

En la composición bacteriana intestinal están involucrados diversos factores. Los factores genéticos explican solo del 5 al 10% de la composición bacteriana[26]. Bergstrom, et al. encontraron que los cambios más significativos ocurren particularmente entre los 9 y los 18 meses de edad, cuando se suspende la lactancia y empieza la ablactación. En este periodo se induce el reemplazo de una microbiota caracterizada por lactobacilos, bifidobacterias y enterobacterias por una microbiota dominada por *Clostridium spp.* y *Bacteroides spp.*[20].

¿QUÉ RELACIÓN EXISTE ENTRE LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES Y LA OBESIDAD?

A continuación, se describirán los diversos estudios que han intentado explicar la relación entre la obesidad y los TFGI.

En el estudio de casos y controles, Tambucci, et al. compararon la prevalencia de TFGI en niños de peso normal frente a niños con obesidad. Se encontró que los TFGI (dispepsia funcional el más frecuente, seguido de estreñimiento y de SII) fueron significativamente más prevalentes en niños con obesidad y con sobrepeso en comparación con niños con peso normal ($p = 0.0001$)[27]. Fishman, et al. encontraron en una población pediátrica con 80 pacientes que el 23% de los niños con obesidad cumplían con los criterios de estreñimiento; sin embargo, el estudio tenía limitaciones metodológicas y los diagnósticos no se realizaron utilizando los criterios de Roma[28]. Otro estudio aplicando los criterios de Roma III en 719

niños con estreñimiento funcional y 930 controles encontró que la prevalencia de obesidad era mayor en niños con estreñimiento (22.4%) a comparación de los controles (11.7%)[29]. Por otro lado, en estudios realizados en EE.UU., Phatak, et al. (con 450 participantes) sí obtuvieron una diferencia significativa entre ambos grupos en la prevalencia no solo de estreñimiento (con un 23% de los niños con obesidad/sobrepeso vs. 13.9% de los niños con un peso normal; p = 0.01) sino también de otros TFGI como el SII (p = 0.003) y síndrome de dolor abdominal funcional (p = 0.007). Dentro de sus resultados encontraron que el 47% de la población con obesidad o con sobrepeso padecía al menos un TFGI a comparación con el 27% de la población con peso normal (p = 0.001)[1].

Phatak, et al. también analizaron la prevalencia de TFGI en pacientes obesos y por separado en pacientes con sobrepeso. El estudio encontró que los pacientes con sobrepeso tenían una mayor prevalencia de síndrome de dolor abdominal funcional (p = 0.04) y de SII (p = 0.004). La población con obesidad tuvo una prevalencia mayor de estreñimiento funcional (p = 0.01) y de SII (p = 0.02); sin embargo, la prevalencia de dolor abdominal funcional sola no fue diferente entre ambos grupos. Ellos atribuyen este incremento de prevalencia a factores psicosociales, emocionales y de comportamiento que son comunes en niños con obesidad y con sobrepeso y que pudieron haber generado quejas somáticas en esta población de estudio.

Un metaanálisis que incluyó ocho estudios no pudo establecer una postura acerca de la relación entre sobrepeso/obesidad y el estreñimiento, ya que hubo diferentes resultados en cada estudio analizado y diferentes definiciones de sobrepeso y obesidad, además de que se usaron diferentes criterios (Roma II y Roma III) para diagnosticar el estreñimiento funcional[8]. Sin embargo, dos estudios realizados en clínicas de obesidad sí revelaron mayor prevalencia de estreñimiento funcional. Fishman, et al. encontraron que el 23% de su población padece estreñimiento funcional, en comparación con la población general[28]. El otro estudio, realizado por van der Baan-Slootweg, et al., investigó la prevalencia de estreñimiento en niños con obesidad mórbida. Los autores encontraron una diferencia significativa en la prevalencia de estreñimiento que fue del 21% y 8,9% en aquellos con y sin obesidad mórbida respectivamente[30].

Con respecto al dolor abdominal funcional, no se ha encontrado relación entre este trastorno y la obesidad[31]. En el estudio de Teitelbaum, et al., usando los criterios de Roma II para el diagnóstico, no se encontró relación entre el dolor abdominal funcional y la obesidad[32]. Otro estudio usando los criterios de Roma III con 450 niños tampoco encontró asociación entre los pacientes con sobrepeso y obesidad y el dolor abdominal funcional en comparación con pacientes con peso normal (6.8 vs. 5.8%)[1].

Un factor contribuyente al desarrollo de la obesidad es la dieta. Diversos estudios han relacionado la dieta mediterránea (la cual consiste en pescado, grasas monoinsaturadas del aceite de oliva, frutas, verduras, granos integrales, legumbres y nueces, y consumo moderado de vino) con beneficios para la salud. Se ha demostrado que la dieta mediterránea reduce la prevalencia, e incluso previene el desarrollo, de enfermedades cardiovasculares, cáncer de mama, trastorno depresivo mayor, cáncer colorrectal, diabetes, obesidad, asma, disfunción

eréctil y deterioro cognitivo. Agakidis, et al. demostraron en su estudio con 1,116 niños y adolescentes que un mejor apego a la dieta mediterránea está proporcionalmente relacionado con una menor prevalencia de TFGI en esta población y con una mejora de la sintomatología en pacientes que ya padecían dichos trastornos[33]. Shau, et al. realizaron un estudio con 2,034 pacientes de población pediátrica en el cual estudiaron la relación entre el consumo de comida rápida y los TFGI. Sus resultados mostraron que el trastorno más prevalente era el estreñimiento funcional, seguido por el SII, y que la población con mayor afección eran los adolescentes. La prevalencia de TFGI fue mayor en consumidores de comida rápida en comparación con aquellos que no la consumían ($p = 0.024$). También se encontró una relación entre la prevalencia de los TFGI. Además, encontraron que aquellos con una adecuada ingesta de vegetales padecían en menor proporción TFGI ($p = 0.002$)[34].

Un estudio realizado por Zinöcker y Lindseth describió la interacción entre la dieta occidental y el microbioma y su rol en las enfermedades metabólicas. En dicho estudio se describen todos los aditivos que se pueden encontrar en la alimentación y su efecto en la microbiota y/o la fisiología gastrointestinal. Los autores describen los efectos de los aditivos en el crecimiento bacteriano, alteración de la composición de especies (disbiosis), mayor potencial proinflamatorio, inflamación intestinal, obesidad, disfunción hepática, síndrome metabólico, menor densidad de vellosidades intestinales, y alteraciones de composición y función de microbiota asociadas a obesidad, entre otras alteraciones. La posible inflamación inducida a partir de la dieta occidental podría interferir en nuestros sistemas biológicos que están finamente controlados para el equilibrio energético y podría causar hiperfagia. Es así como se propone que la dieta occidental (rica en aditivos para la conservación de alimentos) está relacionada no solo con la obesidad, sino también con la alteración de la microbiota[35].

Por otro lado, en otro estudio realizado por Schnabel, et al. se estudió en una población francesa la asociación entre alimentos ultraprocesados y TFGI, específicamente SII, constipación funcional, diarrea funcional y dispepsia funcional. Los alimentos ultraprocesados (*snacks*, postres y comida lista para comer) se hacen a partir de ingredientes fraccionados y recombinados, y luego se les añaden aditivos con fines técnicos y/o cosméticos. En este estudio se demostró que una proporción alta de alimentos ultraprocesados en la dieta está relacionada con una mayor prevalencia de casos de SII ($p < 0.0001$). Este tipo de alimentos contienen un bajo contenido de fibra, lo cual podría estar relacionado a la inducción y/o exacerbación de síntomas digestivos. Además, la asociación entre este tipo de alimentos y los TFGI se puede explicar por los componentes no nutricionales de los alimentos ultraprocesados, y sus aditivos, los cuales podrían causar alteraciones en la barrera intestinal conduciendo a una mayor permeabilidad, así como alteración en la microbiota intestinal[36].

¿EXISTE RELACIÓN ENTRE LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES Y LA MICROBIOTA?

La disbiosis hace referencia a un cambio en la configuración estructural y/o funcional de la microbiota intestinal que produce una alteración en la homeostasis entre un huésped

y la comunidad microbiana que este aloja[37]. Una disrupción en la homeostasis o equilibrio puede conducir a una alteración en la fisiología del huésped, dando como resultado enfermedades como los TFGI[10].

No solo la microbiota tiene relación con la génesis de la obesidad, también con la de los TFGI. Hay varias observaciones que sustentan esta relación: una gran proporción de pacientes refieren síntomas gastrointestinales después de una gastroenteritis infecciosa y estos pacientes se presentan con una composición de la microbiota anormal; otra observación sustenta que otros pacientes desarrollan estos síntomas después de haber recibido antibióticos sistémicos, presuntamente por el desarrollo de disbiosis a partir de estos medicamentos; y, por último, el uso de rifaximina, así como de probióticos, promueven la mejoría de síntomas gastrointestinales[38]. Asimismo, la motilidad gastrointestinal y la microbiota intestinal tienen efectos recíprocos: la microbiota puede acelerar el tránsito gastrointestinal y, a su vez, un tránsito acelerado puede alterar la composición y organización de la microbiota, creando condiciones óptimas para el crecimiento de esta[39].

Aunque la fisiopatología de los TFGI es multifactorial, un rol importante es la dismotilidad gastrointestinal y la hipersensibilidad visceral. La microbiota intestinal influye en la fisiología del hospedador: metabolismo, nutrición y función inmunológica; por lo tanto, una disrupción o alteración en ella se ha ligado a enfermedades gastrointestinales inflamatorias y funcionales, en especial el SII. En adultos se ha propuesto una hipótesis en relación al desarrollo de SII después de una infección: los patógenos modifican la barrera mucosa y subsecuentemente las células mucosas inmunitarias son persistentemente activadas como resultado de una exposición incrementada a antígenos luminales. Esta inflamación a nivel de la mucosa afecta al sistema inmunitario, la sensibilidad visceral y la motilidad gastrointestinal; de esta manera, esta modificación podría ser el eje central del desarrollo de dicha patología[40,41].

Se ha comprobado que el perfil bacteriano en pacientes con SII difiere del de sujetos sanos, ya que tienen una menor diversidad[42-44]. La revisión sistemática y metaanálisis de 23 estudios y 1,340 participantes elaborada por Wang, et al. encontró que hay una deficiencia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y un sobrecrecimiento de poblaciones potencialmente patogénicas de *Enterobacteriaceae, Escherichia coli, Proteobacteria phylum, Lactoobacillaceae* y *Bacteroides*[45,46]. Asimismo, pacientes con SII frecuentemente responden a dietas que impactan sobre la microbiota intestinal, como la dieta FODMAP (baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables); por lo tanto, el SII se caracteriza por una disbiosis intestinal[45].

La composición de la microbiota intestinal difiere en niños con SII y controles sanos de la misma edad. Un estudio que trabajó con niños de 7 a 12 años encontró que los niños afectados de SII tenían disminución de las especies *Bacteroides* y más *Gammaproteobacteria*, incluyendo *Haemophilus parainfluenzae,* además de *Ruminococcus*[47].

También se han estudiado probióticos en el SII en población pediátrica, un ejemplo es *Lactobacillus rhamnosus GG*. En tres estudios aleatorizados controlados con placebo se ha encontrado que estos probióticos confieren una

modesta pero significativa respuesta al tratamiento en comparación con placebo[48]. Otro estudio encontró que el probiótico VSL#3 mejoró los síntomas gastrointestinales de esta población; en sus resultados hubo una mejoría en el dolor abdominal, la inflamación y los gases intestinales[49].

Otro hecho que relaciona la microbiota con el SII es que en la actualidad se utiliza el trasplante fecal como una opción de tratamiento para los adultos con SII. Para realizar esto, el donador debe tener una microbiota normal y tener un perfil bacteriano específico. Este tratamiento ha tenido resultados favorables, dando como resultado un incremento en la calidad de vida de los pacientes. Un factor que contribuye a la obtención de resultados favorables del trasplante es la cantidad de trasplante, ya que en un estudio hecho en adultos que no respondían a una dosis convencional de 30 g, al incrementar la dosis a 60 g el 70% de los pacientes tuvieron buenos resultados[50]. En la actualidad se está usando como tratamiento en población pediátrica para las infecciones recurrentes por *Clostridium difficile* y ha obtenido resultados beneficiosos; actualmente se está estudiando su uso potencial en enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa crónica inespecífica y más enfermedades metabólicas, como la diabetes *mellitus*. Esto puede representar una nueva opción de tratamiento en la población pediátrica con SII[26].

Los siguientes estudios exponen la evidencia encontrada en la relación del estreñimiento y la microbiota. En el estreñimiento, Khalif, et al. reportaron que los niveles de *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* estaban significativamente reducidos en pacientes adultos con estreñimiento[51,52]. Mediante un estudio de secuenciación de ARNr 16s, Zhu, et al. demostraron que los pacientes con estreñimiento funcional (la media de edad fue de 11.8 años) tenían un nivel significativamente menor de Bacteroidetes, sobre todo de *Prevotella,* y un incremento de Firmicutes, incluyendo *Lactobacillus*[53]. Zoppi, et al. realizaron análisis de cultivo de muestras fecales recolectadas de niños. Se incluyeron un total de 42 niños, 28 con estreñimiento funcional y 14 controles, y demostraron que los pacientes con estreñimiento funcional tenían un nivel significativamente más alto de *Clostridium* y especies de *Bifidobacterium* ($p < 0.001$ y $p < 0.02$, respectivamente). Además, se demostró que las especies dominantes de *Clostridium* eran: *Clostridium sporogenes, Clostridium paraputrificum, Clostridium fallax y Clostridium innocuum*[54].

Aunque diversos estudios han encontrado la relación entre el estreñimiento y la microbiota aún no hay un consenso oficial, ya que la flora intestinal cambia según la edad y esto representa un reto[19,55].

¿EXISTE ALGUNA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LA MICROBIOTA?

A continuación, se expondrán los hallazgos que han demostrado una relación entre obesidad y microbiota intestinal. Algunos de los mecanismos que vinculan la microbiota intestinal con el desarrollo de obesidad son la capacidad de extracción de energía de los alimentos, el efecto sobre la integridad de la barrera intestinal, la modulación de la inflamación crónica y el sistema inmunitario, la producción de metabolitos específicos que tienen un efecto local en el sistema inmunitario asociado al intestino y la barrera intestinal, y la función de ser una

señal para otros tejidos y órganos, incluyendo el cerebro, el hígado y el tejido adiposo[56].

Diversos estudios han encontrado que en pacientes obesos y ratones obesos predispuestos genéticamente hay un incremento en Firmicutes y decremento de *Bacteroides* (los más comunes fueron los *mollicutes*) en el microbioma de colon distal, en comparación con pacientes y ratones no obesos[57,58]. Dentro de los Bacteroidetes estudiados en ratones, el que se encontró que mejora la nutrición del huésped en su absorción y procesamiento es el *Bacteroides thetaiotaomicron*[58]. Asimismo, se ha observado que un incremento del 20% de Firmicutes y un decremento del 20% de *Bacteroides* se asocia a un almacenamiento de energía mayor de 150 kcal por día. El hecho de tener un mayor almacenamiento de energía se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar obesidad; esto sucede al aumentar el transporte de monosacáridos hacia el hígado e incrementar los niveles de triglicéridos, con lo que se altera la homeostasis de la glucosa y la lipogénesis, aumentando el depósito de tejido graso y contribuyendo a la obesidad[57,59].

Sin embargo, la relación de Firmicutes y Bacteroidetes aún no está muy clara, ya que diversos estudios encontraron que no tenía ninguna relación el desequilibrio con la obesidad o una relación inversa[60]. Un ejemplo de esto es el estudio de Turnbaugh, et al., que describieron una proporción menor de Bacteroidetes y una mayor de actinobacterias en individuos obesos que en individuos delgados, sin una diferencia significativa en la proporción de Firmicutes[61].

Otros hallazgos en obesidad fueron los niveles de *Faecalibacterium prausnitzii* (de la familia de los *Phylum* Firmicutes), que fueron significativamente mayores en niños obesos que en no obesos. Las proporciones del grupo *Bacteroides-Prevotella* aumentaron después de la pérdida de peso en adolescentes obesos[58].

En otro estudio, los ratones fueron inoculados con microbiomas humanos de dos gemelos discordantes para la obesidad. Se encontró que los ratones que recibieron la microbiota obesa mostraron una abundancia significativamente mayor de *Clostridium, Ruminococcus* y *Blautia* en comparación con los ratones receptores «magros»[62].

La dieta ha sido de gran interés de estudio en la relación con la microbiota intestinal y obesidad. Los enterotipos de microbiota, que se han utilizado para agrupar a las personas de acuerdo con sus filos dominantes, están asociados con el hábito dietético a largo plazo. Los alimentos fermentados y el consumo de fibra están asociados con una microbiota más sana y con más diversidad[56]. Una dieta basada en productos de origen animal conduce a un aumento de Firmicutes y proteobacterias, lo cual promueve un aumento de moléculas inflamatorias como peptidoglicanos, mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa o el interferón gamma, y la resistencia a la insulina[62]. Otra relación encontrada con respecto a la dieta y las modificaciones en la microbiota es en sujetos que implementan diariamente una dieta mediterránea, la cual se relacionó con un disminución en la cantidad de *E. coli* y una mayor proporción de bifidobacterias a *E. coli*, mientras que la ingestión de alimentos ricos en fibra se asoció con una mayor diversidad microbiana con el predominio de *Prevotella* sobre *Bacteroides*[33].

Kalliomäki, et al., al analizar la microbiota de 25 pacientes pediátricos, observaron que los pacientes con un peso normal tenían mayor cantidad de *Bifidiobacterium* y los pacientes con sobrepeso tenían altas cantidades de *Staphylococcus aureus*[63].

En niños de 9 a 18 meses de edad hay una correlación significativa ($p < 0.05$) entre el incremento en el IMC y el incremento de la cantidad de Firmicutes, *Clostridium leptum y Eubacterium hallii*, los cuales son productos de butirato, lo que contribuye al almacenamiento de energía y cambios negativos en *Metanobrevibacter smithii y Enterobacteriaceae*[20].

En pacientes pediátricos, Nicolucci, et al. estudiaron la posibilidad de manipular la microbiota intestinal con prebióticos u otros agentes para prevenir o tratar la obesidad en 38 niños de 7 a 12 años con sobrepeso u obesidad. Los participantes se distribuyeron al azar en dos grupos, uno (20 pacientes) consumió inulina enriquecida con oligofructosa (un prebiótico) y el otro (18 pacientes) placebo. Se encontró que el consumo de prebiótico enlentece la ganancia de peso, en comparación con el placebo. Aunque en ambos grupos hubo ganancia de peso, esta fue mayor en el grupo placebo que en el grupo que consumió prebiótico. Se observó también que el consumo de prebiótico reduce la grasa corporal y en tronco, y modifica metabolitos de la microbiota, como los ácidos fecales biliares, los cuales fueron asociados con diarrea en el SII. De esta manera, los prebióticos son una forma económica y no invasiva que puede ser parte del tratamiento en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad[64].

Hay evidencia que sugiere que una disrupción del desarrollo de la microbiota intestinal normal en etapas tempranas puede propiciar el desarrollo de microbiota «obesogénica» que puede contribuir al desarrollo de obesidad[65]. Kozyrskyj, et al. concluyeron que una proporción mayor de *Lactobacillus* y una menor proporción de *Bacteroides* en los tres primeros meses desde el nacimiento predicen un mayor riesgo de padecer sobrepeso en la infancia[66]. Asimismo, cantidades altas de *Bifidobacterium spp.* en etapas tempranas de la vida parecen estar asociadas a un menor riesgo de padecer sobrepeso, mientras que *Bacteroides fragilis* incrementa el riesgo de desarrollo de obesidad[67]. Además, se ha propuesto que un predictor importante de obesidad infantil es la obesidad materna, lo cual puede explicarse por una transmisión vertical de microbiota obesogénica de madres obesas a sus hijos[66,68].

La disbiosis de la microbiota también puede ser causada por una exposición temprana a antibióticos, lo que ocasiona menor cantidad de microorganismos que son parte de la microbiota y una maduración retrasada del intestino en los pacientes pediátricos. Con esto se genera una alteración en la función de la microbiota, lo cual genera una alteración en la integridad intestinal e inflamación subsecuente, alteración en la obtención de energía y producción de saciedad. Esto es lo que finalmente genera más ganancia de peso y adiposidad[69].

Bergström, et al. encontraron un enlace con la microbiota intestinal, particularmente entre los 9 y los 18 meses, cuando la interrupción de la lactancia materna y la introducción de una alimentación complementaria inducen el reemplazo de una microbiota caracterizada por lactobacilos, bifidobacterias y enterobacterias por una microbiota dominada por *Clostridium spp. y Bacteroides spp.*[20].

¿EXISTE ALGUNA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD, LA DISBIOSIS Y LOS TRASTORNOS FUNCIONALES GASTROINTESTINALES?

Aunque no se encontró ningún ensayo clínico donde se estudie la relación entre estas tres entidades, se menciona algún estudio de interés en el cual se demuestra dicha posible relación. Entre la evidencia encontrada hasta el momento, Rajilić-Stojanović, et al. estudiaron la relación entre el SII y la microbiota. Analizaron la composición de la microbiota de 108 pacientes (62 con SII y 46 controles) y encontraron un incremento en la ratio Firmicutes: Bacteroidetes, en la cual se incrementan las Firmicutes a expensas de menor cantidad de Bacteroidetes, lo cual también se ha comprobado en pacientes obesos[70,71]. Otra similitud encontrada entre los pacientes con SII y en pacientes con obesidad es el incremento de bacterias anaerobias de la familia *Enterobacteriaceae*, que se cree que contribuye a la inflamación de la mucosa en ambos grupos de pacientes[58,70].

Rajilić-Stojanović, et al. encontraron una diferencia, que fue una disminución en *Faecalibacterium* en pacientes con SII, en comparación con Million, et al., que encontraron un incremento de *Faecalibacterium* en sujetos obesos en comparación con controles no obesos.

Como ya se mencionó, en el estreñimiento en pacientes adultos se encontró una disminución de *Bifidobacterium* y *Lactobacillum*, y diversos estudios han encontrado efectos de probióticos en el peso corporal y metabolismo gracias a ciertas especies de ambos. Como no se ha comprobado qué especies afectan de manera negativa, no es una indicación dar probióticos para la reducción de peso: sin embargo sería importante ver su relación entre el estreñimiento y la obesidad[52,72].

Otra posible relación es el incremento de *Prevotella* en adolescentes después de la pérdida de peso encontrado en el estudio de Million, et al., lo cual sugiere que en adolescentes obesos hay una menor cantidad, mismo hallazgo que encontraron Zhu, et al. en adolescentes con estreñimiento funcional[53,58].

CONCLUSIONES

Se hizo una extensa revisión de la literatura buscando establecer la relación entre obesidad, TFGI y la composición de la microbiota. No se encontraron estudios que relacionen directamente a la obesidad, TFGI y la composición de la microbiota, por lo que no podemos establecer su relación.

Se encontró que los niños con sobrepeso y obesidad tienen una mayor prevalencia de algún TFGI, encontrándose hasta en el 47 % de los casos[1].

Debido a la etiología multifactorial del sobrepeso y la obesidad, a la complejidad de la microbiota y a la diversidad de diseños metodológicos y criterios utilizados en los diferentes estudios para establecer diagnósticos tanto de sobrepeso y obesidad y TFGI, se dificulta confirmar la relación entre ellos, invitando a realizar más investigaciones con el fin de tener una mejor comprensión de dichas patologías, optimizando así posibles tratamientos.

Si bien se ha establecido que la disbiosis es causa directa de algunos TFGI, ésta puede ser

una asociación y no necesariamente la causa, ya que la disbiosis también puede ser causada por el uso de antibióticos o el tipo de alimentación, los cuales se han asociados con TGFIs. De igual forma, el efecto de la lactancia materna que influye en la composición de la microbiota, debe continuar siendo estudiado antes de llegar a conclusiones sobre su efecto en TGFIs.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Phatak UP, Pashankar DS. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. Int J Obes (Lond). 2014;38(10):1324-7.
2. Robin SG, Keller C, Zwiener R, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. J Pediatr. 2018;195:134-9.
3. Almasaudi A, McSorley S, Edwards C, McMillan D. The relationship between body mass index and short term postoperative outcomes in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;121:68-73.
4. Overweight & Obesity. Childhood Obesity Facts [Internet]. EE.UU.: Centers for Disease Control and Prevention [última actualización: 24 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html
5. Salud y Nutrición [Internet]. Unicef México [consultado el 16 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://www.unicef.org/mexico/spanish/17047_17494.html
6. Informe sobre la salud de los mexicanos 2015. Diagnóstico general de la salud poblacional [Internet]. México: Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud, Dirección General de Evaluación del Desempeño; 2015. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/64176/INFORME_LA_SALUD_DE_LOS_MEXICANOS_2015_S.pdf
7. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014;384(9945):766-81.
8. Koppen IJ, Velasco-Benítez CA, Benninga MA, Di Lorenzo C, Saps M. Is there an association between functional constipation and excessive bodyweight in children? J Pediatr. 2016;171:178-82.
9. Thompson-Chagoyán OC, Maldonado-Lozano J, Gil A. La microbiota intestinal en el niño y la influencia de la dieta sobre su composición. Alim Nutri Salud. 2004;11:37-48.
10. Shin A, Preidis G, Shulman R, Kashyao P. The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(2):256-74.
11. Jalanka J, Salonen A, Fuentes S, de Vos WM. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome–toward patient stratification for improved diagnostics and treatment. Gut Microbes. 2015;6:364-69.
12. Reigstad CS, Kashyap PC. Beyond phylotyping: understanding the impact of gut microbiota on host biology. Neurogastroenterol Motil. 2013;25:358-72.
13. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. Gastroenterology. 2016;150(6):1262-79.
14. Koppen I, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga M. The pediatric Rome IV criteria: what's new? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;11(3):193-201.
15. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: Children and adolescents. Gastroenterology. 2016;150(6):1456-68.
16. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: From epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. Mayo Clin Proc. 2017;92(2):251-65.
17. Eagle TF, Sheetz A, Gurm R, Woodward AC, Kline-Rogers E, Leibowitz R, et al. Understanding childhood obesity in America: linkages between household income, community resources, and children's behaviors. Am Heart J. 2012;163(5):836-43.
18. Pan L, Blanck HM, Sherry B, Dalenius K, Grummer-Strawn LM. Trends in the prevalence of extreme obesity among US preschool-aged children living in low-income families, 1998- 2010. JAMA. 2012;308(24):2563-65.

19. Iozzo P, Sanguinetti E. Early dietary patterns and microbiota development: Still a way to go from descriptive interactions to health-relevant solutions. Front Nutr. 2018;5:5.
20. Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. Appl Environ Microbiol. 2014;80(9):2889-900.
21. Madsen AL, Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. IGF-I and IGFBP-3 in healthy 9 month old infants from the SKOT cohort: breastfeeding, diet, and later obesity. Growth Horm IGF Res. 2011;21(4):199-204.
22. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. Int J Obes. 2013;37(10):1295-306.
23. Wang J, Wu Y, Xiong G, Chao T, Jin Q, Liu R, et al. Introduction of complementary feeding before 4 months of age increases the risk of childhood overweight or obesity: a meta-analysis of prospective cohort studies. Nutr Res. 2016;36(8):759-70.
24. Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2014;20(27):8886-97.
25. Backhed 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.
26. Gurram B, Sue PK. Fecal microbiota transplantation in children: current concepts. Curr Opin Pediatr. 2019;31(5):623-9.
27. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, De Angelis P, Angelino G, Stagi S, et al. Association between obesity/overweight and functional gastrointestinal disorders in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(4):517-20.
28. Fishman L, Lenders C, Fortunato C, Noonan C, Nurko S. Increased prevalence of constipation and fecal soiling in a population of obese children. J Pediatr. 2004;145:253-4.
29. Pashankar DS, Loening-Baucke V. Increased prevalence of obesity in children with functional constipation evaluated in an academic medical center. Pediatrics. 2005;116(3):377-80.
30. Baan-Slootweg O, Liem O, Bekkali N, van Aalderen WM, Rijcken TH, Di Lorenzo C, et al. Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52(4):442-5.
31. Phatak UP, Pashankar DS. Obesity and gastrointestinal disorders in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(4):441-5.
32. Teitelbaum JE, Sinha P, Micale M, Yeung S, Jaeger J. Obesity is related to multiple functional abdominal diseases. J Pediatr. 2009;154(3):444-6.
33. Agakidis C, Kotzakioulafi E, Petridis D, Apostolidou K, Karagiozoglou-Lampoudi T. Mediterranean diet adherence is associated with lower prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. Nutrients. 2019;11(6):1283.
34. Shau JP, Chen PH, Chan CF, Hsu YC, Wu TC, James FE, et al. Fast foods-are they a risk factor for functional gastrointestinal disorders? Asia Pac J Clin Nutr. 2016;25(2):393-401.
35. Zinöcker M, Lindseth I. The western diet-microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. Nutrients. 2018;10(3):365.
36. Schnabel L, Buscail C, Sabate J. Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: Results from the French NutriNet-Santé Cohort. Am J Gastroenterol. 2018;113(8):1217-28.
37. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. Gut. 2004;53(1):1-4.
38. Simrén M. Manipulating the gut microbiome as a treatment strategy for functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2018;55(4):960-62.
39. Fukui H, Xu X, Miwa H. Role of gut microbiota-gut hormone axis in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. J Neurogastroenterol Motil. 2018; 24(3):367-86.
40. Simrén M, Barbara G, Flint H, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. Gut. 2013;62(1):159-76.
41. Klem F, Wadhwa A, J Prokop L, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: A systematic review and meta-analysis. Gastroenterol. 2017;152(5)1042-54.
42. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. Gastroenterology. 2007;133(1):24-33.
43. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. Am J Gastroenterol. 2005;100(2):373-82.
44. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, Quigley EM, Marchesi JR. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. 2010;55(2):392-7.
45. Wang L, Alammar N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. J Acad Nutr Diet. 2020;120(4):565-86.
46. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review. Gastroenterology. 2019;157(1):97-108.
47. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, Diaz MA, Mandal D, Raza S, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2011;141:1782-91.
48. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:1302-10.
49. Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51(1):24-30.
50. El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk JG. Increasing the dose and/or repeating Faecal Microbiota Transplantation (FMT) increases the response in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). Nutrients. 2019;11(6):1415.
51. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. Dig Liver Dis. 2005;37(11):838-49.
52. Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. Springerplus. 2016;5(1):1130.[A3]
53. Zhu L, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, Bard JE, Quigley EM, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. Physiol Genomics. 2014;46:679-86.
54. Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, Benini A, Muner A, Bertazzoni E. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. Acta Paediatr. 1998;87(8):836-41.
55. Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut microbiota and chronic constipation: A review and update. Front Med (Lausanne). 2019;6:19.
56. Dao MC, Clément K. Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care. Eur J Intern Med. 2018;48:18-24.
57. Cani P. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. Gut. 2018;67(9):1716-25.
58. Million M, Lagier J, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. Clin Microbiol Infect. 2013;19(4):305-13.
59. Toca M, Burgos F, Gilio N. Microbiota y ecosistema intestinal. Probióticos ¿por qué y para qué? Rev Hosp Niños. 2014;56(255):249-56.
60. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity (Silver Spring). 2010;18(1):190-5.
61. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009;457(7228):480-4.
62. Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go. J Nutr Biochem. 2019;63:101-8.

63. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. Am J Clin Nutr. 2008;87(3):534-8.
64. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. Gastroenterol. 2017;153(3)711-22.
65. Lemas DJ, Yee S, Cacho N, Miller D, Cardel M, Gurka M, et al. Exploring the contribution of maternal antibiotics and breastfeeding to development of the infant microbiome and pediatric obesity. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;21(6):406-09.
66. Kozyrskyj AL, Kalu R, Koleva PT, Bridgman SL. Fetal programming of overweight through the microbiome: boys are disproportionately affected. J Dev Orig Health Dis. 2016;7:25-34.
67. Turta O, Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes - what are we doing to our children? BMC Med. 2016;14:57.
68. Gohir W, Ratcliffe EM, Sloboda DM. Of the bugs that shape us: maternal obesity, the gut microbiome, and long-term disease risk. Pediatr Res. 2015;77:196-204.
69. Azad MB, Moossavi S, Owora A, Sepehri S. Early- life antibiotic exposure gut microbiota development, and predisposition to obesity. Nestle Nutr Inst Workshop Serv. 2017;88:67-79.
70. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2011;141(5):1792-801.
71. Diamant M, Blaak EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. Obes Rev. 2011;12(4):272-81.
72. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the gut microbiota ecosystem. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8):E1679.