

Peran *Gut Microbiome* (Disbiosis Usus) sebagai Faktor Risiko DM Tipe 2 pada Anak dan Remaja

Ayu Tiara Fitri¹, Shellya Puti Sudesty¹
¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kejadian Diabetes Melitus (DM) tipe 2 pada kelompok usia anak-anak dan remaja terus menunjukkan tren yang mengkhawatirkan di berbagai belahan dunia, termasuk Indonesia. Selain faktor risiko seperti obesitas, pola hidup dan riwayat keluarga, penelitian terbaru secara konsisten mengarahkan perhatian pada ekosistem mikroorganisme usus atau *gut microbiome* sebagai bagian baru pada penyakit ini. Tinjauan literatur naratif ini disusun dengan tujuan mengkaji secara mendalam mengenai bagaimana kondisi dysbiosis usus berkontribusi sebagai faktor risiko DM tipe 2 pada anak dan remaja. Penelusuran dilakukan melalui PubMed, Scopus, dan Google Scholar, mencakup publikasi tahun 2017-2026. Berdasarkan telaan yang dilakukan terhadap artikel terpilih, disbiosis usus memiliki andil dalam pathogenesis DM tipe 2 melalui jalur molekuler yang saling berkaitan, antara lain penurunan [produksi *short chain fatty acids* (SCFA) terutama butirat, endotoksemia metabolik yang disebabkan oleh transmigrasi lipopolisakarida (LPS) bakteri gram negative menuju sirkulasi sistemik, peningkatan permeabilitas epitel usus (*leaky gut*) serta disregulasi metabolisme asam empedu melalui reseptor FXR dan TGR5. Pada kelompok usia ini juga dipengaruhi oleh beberapa faktor yang memperberat derajat dysbiosis, seperti perubahan hormonal pada masa pubertas, penggunaan antibiotik yang berulang dan pola makan tinggi gula tambahan dan lemak jenuh. Pemahaman terhadap hubungan antara disbiosis dan DM tipe 2 pada anak dan remaja memberikan perspektif baru dalam upaya deteksi dini dan pencegahan yang lebih terarah berbasis modulasi *microbiome*.

Kata Kunci: Anak, diabetes melitus tipe 2, disbiosis usus, gut microbiome, remaja, resistensi insulin

The Role of Gut Microbiome (Intestinal Dysbiosis) as a Risk Factor for Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents

Abstract

The incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) among children and adolescents continues to exhibit an alarming upward trend across various regions worldwide, including Indonesia. Beyond established risk factors such as obesity, sedentary lifestyle, and family history, emerging evidence consistently draws attention to the intestinal microorganism ecosystem commonly referred to as the gut microbiome as a novel contributor to the pathogenesis of this disease. This narrative literature review was conducted with the aim of comprehensively examining the role of gut dysbiosis as a risk factor for T2DM in children and adolescents. A systematic literature search was performed across PubMed, Scopus, and Google Scholar, encompassing publications from 2017 to 2026. Based on a critical appraisal of the selected articles, gut dysbiosis contributes to the pathogenesis of T2DM through several interrelated molecular pathways, including: a reduction in short-chain fatty acid (SCFA) production particularly butyrate; metabolic endotoxemia driven by the translocation of lipopolysaccharide (LPS) from gram-negative bacteria into the systemic circulation; increased intestinal epithelial permeability (*leaky gut*); and dysregulation of bile acid metabolism mediated via FXR and TGR5 receptors. In this age group, dysbiosis is further exacerbated by several compounding factors, including pubertal hormonal changes, recurrent antibiotic use, and dietary patterns high in added sugars and saturated fats. A deeper understanding of the relationship between gut dysbiosis and T2DM in children and adolescents offers a new perspective for early detection and more targeted prevention strategies based on microbiome modulation.

Keywords: adolescents, children, gut dysbiosis, gut microbiome, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus

Korespondensi: Ayu Tiara Fitri, S.Si., M.Biomed., Alamat: Jl. Soemantri Brodjonegoro No.1 Bandar Lampung, No. Hp 081367977067, email: ayutiarafitri@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) tipe 2 merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai dengan hiperglikemia persisten akibat berkurangnya sensitivitas jaringan terhadap insulin atau dikenal sebagai resistensi insulin yang seiring waktu akan disertai dengan penurunan sekretorik sel beta pancreas.^[1] Selama beberapa dekade terakhir, pengelompokan DM tipe 2 menjadi penyakit yang sering menyerang individu lansia. Namun sekarang tidak sedikit anak usia sekolah dan remaja didiagnosis DM tipe 2 difasilitasi pelayanan kesehatan primer maupun rujukan.^[2]

Bedasarkan epidemiologi global, data terkini menunjukkan jika prevalensi DM tipe 2 pada usia muda terus meningkat secara konsisten dan diprediksi akan terus bertambah seiring dengan meluasnya transisi nutrisi dan gaya hidup sedentari di negara dengan penghasilan menengah ke bawah.^[3] Di Indonesia persoalan mengenai DM menjadi relevan karena tingginya prevalensi obesitas pediatrik yang menjadi pemicu berkembangnya gangguan toleransi glukosa sejak dini.^[4] Faktor risiko yang meliputi obesitas visceral, riwayat keluarga, pola makan hiperkalorik, dan kurangnya aktivitas fisik.^[5] Namun berbagai bukti ilmiah dalam beberapa tahun terakhir menunjukkan jika faktor tersebut tidak cukup menjelaskan keseluruhan spektrum patogenesis DM tipe 2, terutama pada kelompok usia yang berada dalam kondisi fisiologis optimal.

Penelitian bidang mikrobiologi usus menemukan paradigma baru yang menempatkan *gut microbiome* sebagai faktor yang turut terlibat dalam homeostasis metabolik, modulasi imunitas, dan regulasi sinyal hormonal yang berkaitan dengan metabolisme glukosa.^[6] Kondisi disbiosis terjadi ketika keseimbangan antar komunitas mikrobiota terganggu, sehingga dapat memicu resistensi insulin dan memperparah disfungsi sel beta pankreas.^[7] Peran menjadi signifikan pada populasi anak dan remaja, mengingat jika *gut microbiome* pada usia tersebut masih berada dalam fase perkembangan dan rentan terhadap berbagai gangguan eksternal.^[8]

Meskipun studi mengenai hubungan disbiosis dengan DM tipe 2 pada dewasa sudah

banyak dikaji, namun kajian yang secara spesifik membahas pada anak dan remaja masih tergolong terbatas. Kesenjangan pengetahuan ini penting untuk diatasi mengingat perbedaan fisiologis yang mendasar antara *microbiome* anak dengan dewasa, juga adanya faktor lain seperti Perubahan hormonal pada saat pubertas yang dapat memodulasi komposisi mikrobiota itu sendiri. Berdasarkan latar belakang tersebut tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif mengenai bagaimana disbiosis *gut microbiome* berperan sebagai faktor risiko DM tipe 2 pada anak dan remaja, termasuk mekanisme molekuler yang mendasari juga faktor yang memperparah kondisi disbiosis pada kelompok usia anak dan remaja ini.

Gut microbiome pada Anak dan Remaja

Gut microbiome merupakan komunitas ekologi yang kompleks, terdiri dari banyak mikroorganisme yang mencakup bakteri, virus, fungi, protozoa, dan archaea yang terdapat di gastrointestinal manusia dengan densitas tertinggi ditemukan di kolon.^[6] Perkembangan *gut microbiome* dimulai dari sejak proses persalinan dan melewati beberapa fase transformasi. Kolonisasi awal dipengaruhi oleh jalur persalinan yaitu sejak bayi yang dilahirkan secara pervaginam yang akan terpapar terlebih dahulu oleh flora vagina dan perineum ibu yang kaya akan genus *Lactobacillus*, sedangkan bayi yang dilahirkan melalui seksio sesarea cenderung mengalami kolonisasi awal yang didominasi oleh bakteri lingkungan seperti *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, dan *Propionibacterium*.^[9] Pemberian ASI eksklusif akan memberikan substrat berupa *Human Milk Oligosaccharides* (HMO) yang secara selektif memfasilitasi pertumbuhan *Bifidobacterium* dan bakteri probiotik lainnya. Pola *microbiome* pada bayi yang baru lahir relatif sederhana namun akan mengalami diversifikasi yang signifikan seiring dengan adanya makanan pendamping ASI pada usia 6 bulan dan diperkaya ketika anak mulai mengonsumsi makanan sehari-hari.^[10]

Masa remaja menjadi fase yang secara khusus menarik perhatian para peneliti *gut microbiome*. Perubahan hormonal yang terjadi selama pubertas, terutama pada lonjakan kadar

Growth Hormone (GH), *Insuline-like Growth Factor-1* (IGF-1), estrogen, dan testosterone yang terbukti secara independent memengaruhi komposisi dan diversitas microbiota usus.^[11] Sebuah studi prospektif yang meneliti mengenai *gut microbiome* pada remaja dengan obesitas yang berisiko DM tipe 2 menemukan adanya variasi yang signifikan dalam biomassa dan komposisi taksonomi bakteri yang berkorelasi dengan kadar lipid plasma dan respon insulin, temuan ini juga memperkuat mengenai gagasan bahwa *microbiome* remaja memiliki karakteristik yang berbeda dimulai dari anak-anak, remaja maupun dewasa.^[12]

Secara fungsional, *gut microbiome* yang sehat memiliki peran fisiologis yang secara langsung mendukung homeostasis metabolik. Fermentasi serat makanan yang tidak tercerna oleh bakteri anaerob menghasilkan SCFA yang berfungsi sebagai sumber energi bagi enterosit, pengatur integritas *tight junction*, juga ligan untuk berbagai reseptor yang terlibat dalam regulasi nafsu makan dan sensitivitas insulin.^[13] Selain itu *microbiome* juga berperan dalam beberapa hal seperti transformasi asam empedu primer menjadi sekunder, sintesis vitamin K2 dan B kompleks, juga memprogram sistem imun mukosa melalui jalur komunikasi dengan sel imun di lamina propria usus.^[14]

Disbiosis Usus

Disbiosis usus didefinisikan sebagai gangguan homeostasis ekosistem microbiota usus yang ditandai dengan perubahan pergeseran komposisi taksonomi, penurunan densitas total atau ketidakseimbangan proporsi antar spesies, dan gangguan metabolisme juga produksi metabolit yang secara kolektif berpotensi menimbulkan patologi untuk inangnya.^[15] Kelimpahan pada beberapa spesies yang memiliki peran protektif dapat mengandai penurunan bermakna. Seperti *Akkermansia muciniphila* yang termasuk ke dalam bakteri gram-negatif yang terdapat di lapisan mukus kolon dan dikenal juga sebagai penjaga integritas sel epitel usus, ditemukan dalam jumlah yang lebih rendah pada anak dengan obesitas dan resistensi insulin dibandingkan dengan anak yang sehat.^[10]

Selain itu spesies yang tergolong dalam kategori patobion seperti *Prevotella copri*,

Ruminococcus gnavus, dan beberapa anggota *Proteobacteria* ditemukan dalam jumlah yang tinggi pada individu dengan gangguan metabolik dan keberadaan mereka dikaitkan dengan produksi metabolit proinflamasi dan degradasi integritas mukosa usus.^[7]

Mekanisme Disbiosis sebagai Faktor Risiko DM Tipe 2

Penurunan Produksi *Short Chain Fatty Acids* (SCFA)

Short Chain Fatty Acids (SCFA) merupakan produk utama fermentasi anaerobik pada serat makanan dan pati resisten yang tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan. Terdapat tiga jenis SCFA dominan seperti butirat, propionate, dan asetat.^[13] Diantara ketiga jenis tersebut, butirat yang memiliki peran paling sentral dalam metabolisme glukosa dan integritas mukosa usus. Butirat memiliki beberapa fungsi seperti sebagai sumber energi primer untuk kolonosit, mengaktifasi deacetylase inhibitor yang berimplikasi pada regulasi epigenetic ekspresi gen inflamasi, juga sebagai ligan agonistic bagi reseptor protein G yaitu GPR41 dan GPR43 yang diekspresikan pada sel enteroendokrin.^[14]

Aktivasi GPR41 dan GPR43 oleh butirat dan propionate memicu sekresi Peptide YY (PYY) dan *Glucagon-Like Peptide* (GLP-1) yang berasal dari sel L di usus. GLP-1 merupakan incretin yang memberikan simultan berupa rangsangan sekresi insulin yang bergantung dengan glukosa di sel beta pancreas, menghambat sekresi glucagon dari sel alfa, memperlambat pengosongan lambung, dan menekan nafsu makan melalui sistem saraf pusat.^[14] Sehingga butirat yang dihasilkan melalui fermentasi *microbiome* yang bekerja sebagai regulator homeostasis glukosa postprandial.

Pada kondisi disbiosis, bakteri penghasil butirat seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, dan *Eubacterium rectale* mengalami penurunan yang bermakna.^[7] Berdasarkan tinjauan yang mengkaji hubungan *gut microbiome* dengan SCFA pada anak-anak obesitas menemukan bahwa kadar butirat dan propionate pada kelompok anak obes secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok anak yang sehat, perbedaan ini

berkorelasi terbalik dengan nilai indeks resistensi insulin.^[13] Berkurangnya produksi butirat akan mengganggu tight junction epitel usus, melemahkan respon antiinflamasi lokal, dan menurunkan sekresi GLP1.^[16]

Endotoksemia Metabolik melalui Jalur Lipopolisakarida (LPS)

Lipopolisakarida (LPS) merupakan glikolipid kompleks yang terdiri dari komponen struktural utama membrane luar bakterinya. Adalah gram-negatif. Saat kondisi normal, LPS di lumen usus dikendalikan oleh barier epitel usus yang berfungsi untuk mencegah translokasi LPS ke dalam sirkulasi. Namun pada kondisi disbiosis yang disertai dengan meningkatnya permeabilitas usus, sejumlah kecil LPS dapat menembus barier dan memasuki sirkulasi yang ujungnya ke sistemik, kondisi ini sering dikenal sebagai endotoksemia metabolik.^[8] Setelah masuk ke sirkulasi, LPS akan berikatan dengan LPS-Binding Protein (LBP) yang nantinya mempresentasikan kompleks LPS-LBP ke CD14 di permukaan makrofag dan monosit, selanjutnya mengaktifasi reseptor transmembrane *Toll-Like Reseptor 4* (TLR4). Aktivasi ini akan memicu sinyal intraseluler yang mengaktifasi faktor transkripsi NF- κ B, yang kemudian mendorong produksi sejumlah sitokin proinflamasi termasuk *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), *Interleukin-6* (IL-6), dan *Interleukin-1 beta* (IL-1 β).^[6]

Relevansi jalur ini terhadap pathogenesis resistensi insulin terletak pada kemampuan TNF- α dan IL-6 untuk mengganggu kerja kaskade sinyal insulin. Sitokin proinflamasi tersebut akan mengaktifasi kinase serin IKK β dan JNK yang memfosforilasi residu serin pada *Insulin Receptor Substrate-1* (IRS-1), mengubahnya dari substrat aktif menjadi penghambat sinyal insulin itu sendiri.^[15] Fosforilasi serin IRS-1 nantinya akan menghambat pengaktifan phosphoinositide 3-kinase (PI3K) dan protein kinase B (Akt), yang pada akhirnya dapat mencegah translokasi GLUT 4 dan menurunkan intake glukosa ke dalam sel otot skelet, jaringan adiposa, dan hepatosit. Studi yang melibatkan remaja dengan obesitas menemukan jika kadar LPS plasma yang tinggi secara independent memiliki korelasi dengan derajat resistensi insulin yang lebih berat,

bahkan setelah dikontrol terhadap indeks massa tubuh dan asupan makanan.^[12]

Peningkatan Permeabilitas Usus (*Leaky Gut*)

Barier epitel usus bergantung pada jaringan protein *tight junction* yang menghubungkan sel-sel epitel yang berdekatan secara parakselular. Kompleks protein ini terdiri dari okcludin, klaudin-1, klaudin-3, dan *zonula occludens*, yang secara bersama-sama berfungsi untuk mengatur permeabilitas selektif epitel usus, sehingga memungkinkan penyerapan nutrisi dan mencegah masuknya patogen dan makromolekul berbahaya masuk ke dalam sirkulasi.^[15] Disbiosis merusak *tight junction* melalui beberapa mekanisme. Pertama, berkurangnya produksi butirat akan menghilangkan salah satu sinyal terpenting yang mendukung ekspresi dan fosforilasi normal protein *tight junction*. Butirat yang dihasilkan oleh *microbiome* bekerja melalui inhibisi histon deasetilase (HDAC) untuk meningkatkan ekspresi gen yang mengkode okcludin dan klaudin, sementara defisiensinya secara langsung menurunkan regulasi gen tersebut.^[14] Kedua, LPS yang dapat memperparah peningkatan permeabilitas usus melalui jalur TLR4-FAK-MyD88 yang nantinya mengaktifasi MLCK) sehingga menyebabkan kontraksi aktomiosin parakselular yang secara mekanis memperlebar celah antar sel epitel.^[15]

Kondisi *leaky gut* yang diakibatkan oleh disbiosis menimbulkan siklus umpan balik positif yang nantinya akan menimbulkan beberapa keparahan, seperti: peningkatan permeabilitas usus sehingga memfasilitasi masuknya lebih banyak LPS ke dalam sirkulasi, yang kemudian memperparah inflamasi sistemik dan kerusakan barier epitel yang lebih lanjut.^[8] pada studi yang menggunakan hewan model menunjukkan jika translokasi komponen bakteri melalui epitel usus yang bocor dapat mengaktifasi imun di jaringan adiposa visceral, yang nantinya menjadi sumber lokal sitokin proinflamasi yang berkontribusi secara langsung terhadap resistensi insulin di jaringan tersebut.^[7]

Disregulasi Metabolisme Asam Empedu

Asam empedu dikenal memiliki fungsi sebagai pengemulsi lemak dalam proses pencernaan, namun kini diakui sebagai molekul

sinyal metabolik multifungsi yang menghubungkan metabolisme lipid, glukosa, dan energi.^[17] Hepar mensintesis asam empedu primer yaitu asam kolat dan asam kenodeoksikolat dari kolesterol yang kemudian dikonjugasikan dengan glisin atau taurine sebelum disekresikan ke dalam duodenum. Dilumen usus, *gut microbiome* mentransformasikan asam empedu primer menjadi asam empedu sekunder seperti asam deoksikolat (DCA) dan asam litokolat (LCA).^[18]

Dua reseptor yang menjadi pusat regulasi metabolik asam empedu adalah *farnesoid X receptor* (FXR) dan *Takeda G protein-coupled receptor 5* (TGR5). FXR merupakan reseptor yang diekspresikan terutama di hepar dan ileum, dan memiliki peran penting dalam mengontrol gluconeogenesis hepatic dan regulasi kadar gula darah puasa melalui jalur FXR-SHP dan FXR-FGFR15/19.^[17] Sedangkan TGR5 diekspresikan oleh sel L enteroendokrin usus yang bekerja melalui mekanisme yang berbeda yaitu diaktivasi oleh asam empedu sekunder yang mengaktifasi protein kinase A (PKA) yang kemudian merangsang sekresi GLP-1 dari sel L, sehingga menciptakan sinyal glikemik yang meningkatkan sekresi insulin dan memperbaiki sensitivitas insulin jaringan perifer.^[18]

Saat kondisi disbiosis bakteri yang memiliki aktivitas BSH dan 7 α -dehidroksilase berkurang dan mengganggu transformasi normal asam empedu primer menjadi sekunder, sehingga mengubah total profil asam empedu usus sehingga kurang menguntungkan secara metabolik.^[19] Disregulasi FXR menyebabkan lemahnya control terhadap gluconeogenesis hepatic sehingga berkontribusi pada hiperglikemia puasa, sementara menurunnya TGR5 akan menekan sekresi GLP-1. Kedua konsekuensi tersebut memperparah gangguan sekresi insulin yang diinduksi glukosa pada anak dan remaja yang mengalami disbiosis persisten.^[17]

Faktor yang Memperburuk Disbiosis pada Anak dan Remaja

Terdapat beberapa faktor yang ditemukan pada populasi anak dan remaja dan terbukti memperparah derajat dysbiosis, sekaligus memperkuat hubungannya dengan risiko DM tipe 2. Obesitas dan sindrom

metabolik membentuk hubungan dua arah yang saling memperkuat dengan disbiosis.^[7] diet tinggi serat yang berasal dari sayuran, buah dan biji-bijian utuh dapat memfasilitasi pertumbuhan bakteri penghasil SCFA dan mempertahankan diversitas *microbiome* yang tinggi. Perbedaan antara pola makan dalam membentuk *microbiome* menjadikan intervensi dietary sebagai salah satu titik yang paling aksesibel untuk memodifikasi risiko berbasis *microbiome* sejak dini.^[13]

Penggunaan antibiotik spektrum luas masih sangat umum terjadi pada anak Indonesia akibat dari berbagai infeksi bakteri yang berulang, sehingga memberikan dampak destruktif terhadap ekosistem *microbiome*.^[10] Antibiotik tidak hanya akan mengeliminasi bakteri patogen saja yang menjadi target terapeutiknya, melainkan secara tidak langsung juga mengeliminasi bakteri komensal yang bermanfaat, termasuk penghasil butirir dan spesies probiotik. Studi kohort longitudinal menunjukkan paparan antibiotic dalam dua tahun pertama kehidupan berkorelasi secara signifikan dengan adanya peningkatan risiko obesitas dan gangguan toleransi glukosa di kemudian hari, dengan efek yang dapat bertahan hingga beberapa tahun setelah pajanan terjadi.^[9]

Perubahan hormonal selama pubertas merepresentasikan faktor Risiko yang khas untuk kelompok usia remaja. Dimana lonjakan kadar GH dan IGF-1 selama pubertas diketahui menyebabkan penurunan sementara sensitivitas insulin dan secara langsung memodulasi komposisi *gut microbiome*.^[11] Gaya hidup sedentari yang sering terjadi di kalangan remaja, durasi tidur yang tidak teratur dan *screen time* yang bekepanjangan turut berkontribusi terhadap buruknya *microbiome*.^[8]

Aktivitas fisik yang teratur terbukti dapat meningkatkan kelimpahan bakteri penghasil butirir dan mempertahankan diivertitas alfa *microbiome*, sedangkan kurangnya gerak dapat berkaitan dengan profil *microbiome* yang lebih sedikit dan kurang beragam. Dengan demikian, intervensi peningkatan aktivitas fisik tidak hanya bekerja melalui jalur metabolik langsung, melainkan juga secara tidak langsung memperbaiki komposisi *microbiome*.^[6]

Kesimpulan

Dysbiosis gut microbiome merupakan faktor risiko DM tipe 2 yang relevan, dapat dimodifikasi, dan memiliki landasan mekanistik yang kuat pada populasi anak dan remaja. Terdapat empat jalur patofisiologis utama yang bekerja, antara lain: penurunan produksi SCFA terutama butirir, endotoksemia metabolik melalui translokasi LPS, peningkatan permeabilitas epitel usus, juga disregulasi metabolisme asam empedu melalui sumbu FXR dan TGR5. Disbiosis secara konsisten menciptakan kondisi inflamasi kronik dengan derajat rendah dan adanya gangguan sinyal insulin yang menjadi substrat patogenik utama pada DM tipe 2. Kerentanan yang terjadi pada populasi anak dan remaja terhadap disbiosis yang dibentuk oleh interaksi antara perubahan hormonal saat pubertas, paparan antibiotik yang berulang dan pola makan pro-disbiosis, sehingga menjadikan anak pada usia tersebut menjadi sasaran prioritas dalam strategi pencegahan berbasis modulasi *microbiome*.

Pendekatan pencegahan DM tipe 2 pada anak dan remaja perlu diperluas melampaui faktor risiko, dengan mengintegrasikan intervensi yang secara aktif memelihara diversitas dan fungsi *microbiome*, baik melalui diversifikasi pola makan berbasis serat, pembatasan penggunaan antibiotik yang tidak terindikasi, ataupun promosi gaya hidup sehat.

Daftar Pustaka

1. Abel ED, Gloyn AL, Evans-Molina C, Joseph JJ, Misra S, Pajvani UB, et al. Diabetes mellitus—Progress and opportunities in the evolving epidemic. *Cell*. 2024;187(15):3789–820. doi:10.1016/j.cell.2024.06.029
2. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023;402(10397):203–34. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6
3. Xie QY, Hamilton JK, Danska JS. Gut microbiota and metabolic disease risk in youth. *Cell Reports Medicine*. 2026;7(2):102571. doi:10.1016/j.xcrm.2025.102571
4. Iafusco D, Franceschi R, Maguolo A, Guercio Nuzio S, Crinò A, Delvecchio M, et al. From Metabolic Syndrome to Type 2 Diabetes in Youth. *Children*. 2023;10(3):516. doi:10.3390/children10030516
5. Shah AS, Nadeau KJ, Dabelea D, Redondo MJ. Spectrum of Phenotypes and Causes of Type 2 Diabetes in Children. *Annu Rev Med*. 2022;73(1):501–15. doi:10.1146/annurev-med-042120-012033
6. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.051
7. Enache RM, Profir M, Roșu OA, Crețoiu SM, Gaspar BS. The Role of Gut Microbiota in the Onset and Progression of Obesity and Associated Comorbidities. *IJMS*. 2024;25(22):12321. doi:10.3390/ijms252212321
8. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55–71. doi:10.1038/s41579-020-0433-9
9. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):583–8. doi:10.1038/s41586-018-0617-x
10. Pinzariu AC, Leonte SM, Trofin AG, Trandafir LM, Moscalu M, Manole LM, et al. Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids: Key Factors in Pediatric Obesity and Therapeutic Targets. *IJMS*. 2025;26(23):11503. doi:10.3390/ijms262311503
11. Aydin Ö, Nieuwdorp M, Gerdes V. The Gut Microbiome as a Target for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(8):55. doi:10.1007/s11892-018-1020-6
12. Granato A, Xie QY, Wong A, Yau C, Noseworthy R, Chen T, et al. Metabolic Dysfunction Associated With Alterations in Gut Microbiota in Adolescents With Obesity. *Diabetes*. 2025;db240866. doi:10.2337/db24-0866
13. Li S, Ma X, Mei H, Chang X, He P, Sun L, et al. Association between gut microbiota and short-chain fatty acids in children with

- obesity. *Sci Rep.* 2025;15(1):483.
doi:10.1038/s41598-024-84207-4
14. Shao T, Shao L, Li H, Xie Z, He Z, Wen C. Combined Signature of the Fecal Microbiome and Metabolome in Patients with Gout. *Front Microbiol.* 2017;8. doi:10.3389/fmicb.2017.00268
 15. Rosendo-Silva D, Viana S, Carvalho E, Reis F, Matafome P. Are gut dysbiosis, barrier disruption, and endotoxemia related to adipose tissue dysfunction in metabolic disorders? Overview of the mechanisms involved. *Intern Emerg Med.* 2023;18(5):1287–302. doi:10.1007/s11739-023-03262-3
 16. 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. *Front Immunol.* 2022;13:934695. doi:10.3389/fimmu.2022.934695
 17. Gao R, Meng X, Xue Y, Mao M, Liu Y, Tian X, et al. Bile acids-gut microbiota crosstalk contributes to the improvement of type 2 diabetes mellitus. *Front Pharmacol.* 2022;13:1027212. doi:10.3389/fphar.2022.1027212
 18. Liu P, Jin M, Hu P, Sun W, Tang Y, Wu J, et al. Gut microbiota and bile acids: Metabolic interactions and impacts on diabetic kidney disease. *Current Research in Microbial Sciences.* 2024;7:100315. doi:10.1016/j.crmicr.2024.100315
 19. Zeng Y, Wu Y, Zhang Q, Xiao X. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases. Rodrigues M, editor. *mBio.* 2024;15(1):e02032-23. doi:10.1128/mbio.02032-23