

# Microbiota intestinal en la patogenia del síndrome metabólico: una nueva pieza en el rompecabezas neuroendocrino

Gut microbiota in the pathogenesis of metabolic syndrome: A new piece in the neuro-endocrine puzzle

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Julio César Paredes Pintado, MD<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0812-5898>, Gabriela del Carmen Lozada Martínez, MD<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8881-170X>, Byron Alejandro Verdezoto Nuñez, MD<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2452-5317>, Gabriela Patricia Gómez Félix, MD<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3843-259X>, Elsie del Rocío Flores Fiallos, MD<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0967-9104>

<sup>1</sup>Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

<sup>2</sup>Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

<sup>3</sup>Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador.

<sup>4</sup>Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

<sup>5</sup>Médico General. Universidad Central del Ecuador. Provincia de Pichincha. República del Ecuador.

<sup>6</sup>Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

\*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: [cristocristocristobal@hotmail.com](mailto:cristocristocristobal@hotmail.com)

## RESUMEN

El síndrome metabólico (SM) engloba la agregación de varios factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus; las cuales a su vez son responsables de una enorme carga de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En décadas recientes, la microbiota intestinal (MI) se ha reconocido como un nuevo "órgano" funcional que interviene activamente en la homeostasis general y en la etiopatogenia de múltiples trastornos sistémicos, entre estos, el SM. En este sentido, la MI se comporta como un potencial órgano endocrino ya que puede secretar un amplio rango de moléculas señaladoras que ejercen efectos remotos. Éstas incluyen ácidos grasos de cadena corta (AGCC), neurotransmisores clásicos, ácidos biliares, hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y hormonas gastrointestinales como la ghrelina, leptina, y GLP-1. Estos mensajeros intervienen en la etiopatogenia del SM fundamentalmente a través de la promoción de dos fenómenos fisiopatológicos: la insulinoresistencia y la inflamación crónica. En este

escenario intervienen alteraciones como la inversión de la relación Bacteroidetes/Firmicutes y la unión de los AGCC, ácidos biliares y otras moléculas a distintos receptores inmunometabólicos, como Gpr41, Gpr43, TLR2, TLR4, FXR, LXR, PPAR, entre muchos otros. Se suman además los cambios en los niveles circulantes y sensibilidad a las hormonas gastrointestinales, la regulación de la gluconeogénesis intestinal y la modulación de la señalización humoral y neural entre el intestino y el sistema nervioso central, en particular en relación al control del apetito. La identificación de esta red compleja de fenómenos fisiopatológicos interrelacionados ha abierto las puertas a posibles alternativas de tratamiento novedales y nuevos blancos terapéuticos, lo cual representa una oportunidad promisoriosa en el abordaje terapéutico del SM.

**Palabras clave:** microbiota intestinal, síndrome metabólico, insulinoresistencia, inflamación crónica, hormonas gastrointestinales.

## ABSTRACT

The metabolic syndrome (MS) is the aggregation of various risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus; which in turn are responsible for an enormous burden of morbidity and mortality worldwide. In recent decades, the gut microbiota (GM) has been recognized as a new functional "organ" which actively intervenes in general homeostasis and in the pathogeny of several systemic disorders, with the MS among them. In this context, the GM indeed behaves as a potential endocrine organ, as it secretes a wide range of signaling molecules, which exert their effects remotely. These include short-chain fatty acids (SCFA), classic neurotransmitters, biliary acids, hormones

from the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and gastrointestinal hormones such as ghrelin, leptin and GLP-1. These messengers intervene in the pathogeny of the MS fundamentally by promoting two pathophysiological phenomena: insulin resistance and chronic inflammation. This situation involves factors such as the inversion of the Bacteroidetes/Firmicutes ratio and the binding of SCFA, biliary acids, and other molecules, to various immunometabolic receptors, such as Gpr41, Gpr43, TLR2, TLR4, FXR, LXR, PPAR, and many others. Other alterations also intervene, such as changes in circulating levels and sensitivity to gastrointestinal hormones, regulation of intestinal gluconeogenesis, and modulation of humoral and neural signaling between the gut

and the central nervous system, in particular regarding appetite control. Elucidating this complex network of interrelated components has allowed the proposal of novel treatment alternatives and new therapeutic targets, which represent a promising opportunity in the management of MS.

**Keywords:** gut microbiota, metabolic syndrome, insulin resistance, chronic inflammation, gastrointestinal hormones.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no transmisibles son responsables de aproximadamente 67% de la mortalidad a nivel mundial cada año<sup>1</sup>, esta tendencia se ha incrementado en años recientes en gran parte debido al impacto de la globalización del estilo de vida occidentalizado, y es evidencia de la llamada “transición epidemiológica”<sup>2</sup>. Se estima que para el año 2050 las enfermedades no transmisibles causen más de 55 millones de muertes globalmente<sup>3</sup>, entre éstas la enfermedad cardiovascular (ECV) y la diabetes mellitus (DM) se asocian con 42,6% y 4% de las muertes, respectivamente<sup>4</sup>.

Este patrón epidemiológico se ha vinculado al incremento en la prevalencia de varios trastornos cardiometabólicos que han sido identificados como importantes factores de riesgo para ECV que incluyen hipertensión arterial, dislipidemias, disglucemia y obesidad<sup>5</sup>. La agregación de estos factores se ha denominado con el término de Síndrome Metabólico (SM)<sup>6</sup>, cuya causa subyacente aún es incierta, pero se ha evidenciado que la insulinoresistencia (IR) y la inflamación crónica (IC) son componentes fisiopatológicos fundamentales<sup>7-10</sup>.

En décadas recientes, la microbiota intestinal (MI) se ha reconocido como un nuevo ente funcional que interviene activamente en la homeostasis sistémica y en la etiopatogenia de múltiples enfermedades inmunológicas, neuropsiquiátricas y endocrinas<sup>11</sup>. La MI ha evolucionado en paralelo a la especie humana y su importancia no puede soslayarse, al comprender aproximadamente 10 veces más células bacterianas que el número de células humanas en un adulto, y un genoma 100 veces más amplio que el del humano<sup>12</sup>. Aunque la MI es mayormente reconocida por su rol inmunomodulador, es también sitio activo para la síntesis de un amplio espectro de mediadores endocrinos<sup>13</sup>. En esta revisión se expone el conocimiento actual en relación al papel de la MI en la patogenia del SM.

### La microbiota intestinal como “órgano endocrino”

La MI interviene en numerosas funciones inmunometabólicas esenciales para la homeostasis del hospedero, incluyendo el procesamiento de los alimentos, digestión de polisacáridos complejos, control de patógenos y síntesis de vitaminas<sup>14</sup>. Además, la influencia de la MI se extiende a múltiples tejidos blancos, a través de su interacción directa con el sistema nervioso entérico, y depositando grandes cantidades de mediadores endocrinos al tejido intersticial, desde donde eventualmente alcanzan la circulación sistémica. En este sentido, la MI asemeja la función de un órgano endocrino

clásico ya que sus moléculas mensajeras ejercen efectos en tejidos remotos<sup>15</sup>. Asimismo, la secreción de sustancia por parte de la MI también puede responder a retroalimentación positiva y negativa señalizada por mediadores de múltiples órganos y sistemas<sup>16</sup>.

Sin embargo, a diferencia de los órganos endocrinos clásicos, los productos de la MI no se limitan a una selección pequeña de hormonas; sino que engloban un extenso catálogo de moléculas con orígenes y funciones diversos<sup>17</sup>. Estos mediadores pueden categorizarse en varios grupos según su estructura bioquímica:

1. Ácidos grasos de cadena corta (AGCC); como acetato, butirato y propionato, que además de intervenir en el metabolismo energético del hospedero, han mostrado ser moduladores epigenéticos en múltiples tejidos, al igual que señalizadores neuroactivos en el sistema nervioso central<sup>18</sup>.
2. Neurotransmisores clásicos; incluyendo serotonina, dopamina, noradrenalina y ácido gamma-amino butírico (GABA), y algunos de sus precursores, como triptófano para la serotonina, o L-Dopa para la dopamina<sup>19</sup>. Estas moléculas regulan funciones mentales como el ánimo, motivación, y cognición; más allá de sus efectos directos sobre la motilidad y secreción gastrointestinal<sup>20</sup>.
3. Ácidos biliares; que participan en el metabolismo del hospedero y tienen actividad antibacteriana reguladora<sup>21</sup>.
4. Hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (EHHA); en particular cortisol, un mediador esencial de la respuesta de estrés con efectos pleiotrópicos bien reconocidos, incluyendo regulación sistema cardiovascular, inmunológico, y metabólica<sup>22</sup>.
5. Hormonas gastrointestinales; como ghrelina, leptina, GLP-1 y PYY, que no sólo modulan la motilidad y secreción gastrointestinal, sino que también intervienen en la regulación del apetito y el metabolismo energético<sup>23</sup>.

El rango de bacterias productoras de estas moléculas con actividad endocrina es amplio, aunque tiende a componerse principalmente de miembros de los filos Firmicuta y Bacteroidetes, particularmente especies de *Lactobacillus* y *Bacteroides*<sup>24</sup>. A su vez, esta constitución corresponde a la MI típicamente conseguida en adultos, no obstante; debe subrayarse que la composición de la MI es altamente fluctuante a lo largo del crecimiento y desarrollo, y significativamente susceptible a modificaciones asociadas a la dieta, la vía de nacimiento e incluso enfermedades sistémicas<sup>25</sup>. La pérdida del equilibrio funcional en la MI se denomina disbiosis, aunque este término originalmente fue utilizado para la descripción de trastornos fundamentalmente gastrointestinales como el sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Se propone que algunas formas de disbiosis se vinculen con trastornos sistémicos en virtud de la función endocrina de la MI<sup>26</sup>. Asimismo, más recientemente se ha propuesto el concepto de enterotipos, para describir distintas composiciones estables de la MI con capacidades funcionales y perfiles secretorios diferentes, y por extensión, potencialmente vinculados a patologías gastrointestinales y sistémicas específicas<sup>27</sup>.

En este escenario, se ha planteado la posibilidad de que la MI participe en la patogenia del SM a través de la promoción de la disbiosis, o de la constitución de enterotipos disfuncionales. Esta hipótesis ha tomado relevancia ante hallazgos donde los cambios en la MI asociados a nacimiento por cesárea se correlacionan significativamente con respuestas inmunes aberrantes y mayor riesgo de enfermedades inmunes a largo plazo<sup>28</sup>. En el contexto del SM, se propone que los fenómenos clave más íntimamente asociados a la señalización endocrina mediada por la MI sean la IR y la IC, las cuales a su vez mediarían el desarrollo de cada uno de los componentes del SM. A continuación, se discute el papel de la MI como promotora de estos fenómenos fisiopatológicos.

### **Microbiota intestinal como promotora de la insulinorresistencia**

Partiendo de las observaciones emblemáticas de Reaven<sup>29</sup>, la IR ha sido ampliamente reconocida como el eje central de la fisiopatología del SM, conduciendo la agregación de los distintos componentes del mismo. La IR conlleva a hiperinsulinemia compensatoria, lo cual representa la respuesta de la célula  $\beta$  pancreática (CBP) para preservar la homeostasis del metabolismo de carbohidratos<sup>30</sup>. No obstante, este mecanismo a largo plazo favorece el desarrollo de obesidad—otro pilar fundamental en el desarrollo del SM—además de disfunción y finalmente falla de la CBP, constituyendo un elemento importante en el desarrollo de disglucemia y DM<sup>31</sup>. Además, la IR se desarrolla de manera desigual en cada uno de los tejidos sensibles a insulina, y en relación a las diversas funciones de esta hormona<sup>32</sup>; incluyendo aspectos como la regulación del metabolismo lipídico, proliferación celular, tono vascular y modulación del apetito<sup>33</sup>. Esto explicaría la variabilidad en la cronología y severidad de los componentes del SM en cada individuo<sup>34</sup>.

Algunos cambios específicos en la constitución de la MI se han vinculado con la presencia de IR, ésta se ha asociado con el predominio de especies de *Dores*, *Oscillospira* y *Ruminococcus*. Estos microorganismos son notorios por su elevada actividad fermentadora de AGCC, alto metabolismo de piruvato y potenciación de la vía de las pentosas-fosfato, de la biosíntesis de ácidos grasos y del metabolismo de los glicerolípidos. En conjunto, estas características promueven la acumulación de adiposidad, y por ende, el desarrollo y progresión de la obesidad e IR<sup>35</sup>. En particular, se ha reportado una relación inversa de *Bacteroidetes*/*Firmicutes* con menor sensibilidad a la insulina en humanos, especialmente en hombres, tras la utilización del clamp euglicémico-hiperinsulinémico, considerado el gold standard para la evaluación de la IR<sup>36</sup>. Esta proporción en la composición de la MI se correlaciona con mayor producción de acetato, el cual es un sustrato para la síntesis de colesterol<sup>37</sup>; y menor síntesis de butirato, el cual es sustrato energético esencial para los enterocitos mejorando significativamente la sensibilidad a la insulina<sup>38</sup>. En este sentido, los AGCC parecen modular la IR acelerando el gasto metabólico basal a través de la unión a receptores Gpr41 y Gpr43 y potenciando el efecto incretina a través de la promoción de la liberación de GLP-1 desde el intestino delgado<sup>39</sup>.

Estos cambios en la MI también pueden alterar los niveles circulantes de ácidos biliares, los cuales pueden aumentar la liberación de GLP-1 a través de la unión con receptores TGR5 en los enterocitos<sup>40</sup>; y mediante la unión a los receptores farnesoide X (FXR), presentes en enterocitos, hepatocitos y CBP. El agonismo en estos receptores se ha vinculado con menor expresión de genes involucrados en la lipogénesis, la gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos; lo cual resulta en disminución de la IR, reducción de la esteatosis hepática y disminución de los niveles de colesterol<sup>41</sup>.

Finalmente, la MI podría favorecer el desarrollo de IR y obesidad participando en la regulación del apetito, especialmente modulando la gluconeogénesis intestinal (GNI). Este fenómeno se ha asociado con disminución de la IR y el apetito<sup>42</sup>, se ha sugerido que el butirato puede activar directamente la GNI en los enterocitos vía modulación genética; mientras que el propionato media el efecto opuesto al unirse a los receptores Gpr41 en las neuronas aferentes periporales que relevan el estímulo de la GNI al sistema nervioso central<sup>43</sup>. Adicionalmente, el tratamiento con prebióticos se ha asociado con mayor saciedad en humanos, esto se ha atribuido a la potenciación de la secreción de GLP-1 y PYY en los enterocitos posterior a la activación de Gpr41 y Gpr43 por AGCC<sup>44</sup>. La inversión de la relación *Bacteroidetes*/*Firmicutes* también se ha asociado con aumento de los niveles circulantes de ghrelina y disminución de la concentración de leptina; resultando en desregulación del apetito y menor gasto metabólico<sup>45,46</sup>. Por último, la síntesis de neurotransmisores como serotonina y dopamina por la MI podría ser importante en la modulación del apetito y gasto energético en el contexto de trastornos neuropsiquiátricos como la depresión<sup>47</sup>.

### **Microbiota intestinal como promotora de la inflamación crónica**

El rol clave de la IC como componente fisiopatológico del SM se ha identificado como consecuencia del reconocimiento del tejido adiposo como participante activo en la inmunidad innata<sup>48</sup>. En este contexto es especialmente relevante la expresión de receptores toll-like como TLR2 y TLR4, cuya activación se asocia a translocación nuclear del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), y la subsecuente liberación de IL-6, TNF- $\alpha$  y múltiples citocinas y quimiocinas<sup>49</sup>. Se ha observado que los ácidos grasos saturados, que abundan en la obesidad y promueven la IR, pueden activar TLR2 y TLR4<sup>50</sup>. Asimismo, otros sistemas señalizadores de estrés, como las cinasas activadas por mitógenos, mTOR, IKK y PKC también pueden activar estos receptores, y además interferir con las cascadas moleculares de la señalización insulínica mediante la fosforilación de residuos de serina en IRS<sup>51</sup>. La activación inmunológica del tejido adiposo visceral promueve la conformación de un microambiente pro-inflamatorio local, que a su vez permite la perpetuación de la inflamación sistémica de bajo grado de manera crónica<sup>52</sup>.

La magnitud de la IC en respuesta a la MI parece depender de manera importante de la predisposición genética idiosincrática de cada individuo. En este escenario, las variaciones en la expresión de MyD88 son especialmente interesantes,

ésta es una proteína adaptadora para varios TLR, además de los receptores de IL-1 e IL-18, que actúa como la interfaz entre el hospedero y las señales moleculares asociadas a patógenos como el LPS, glicoproteínas y peptidoglicanos, entre otros<sup>53</sup>. Se ha observado que los ratones knockout para MyD88 exhiben reclutamiento neutrofílico significativamente reducido en la mucosa intestinal posterior a la exposición a estímulos pro-inflamatorios<sup>54</sup>. No obstante, la delección del gen MyD88 específicamente limitada a los hepatocitos en ratones se ha vinculado con IC, IR, disglucemia y esteatosis hepática<sup>55</sup>. Las interacciones entre el contenido genético, el hospedero y la MI ameritan mayor investigación detallada a futuro.

La disbiosis de la MI se ha vinculado con el desarrollo de IC a través de múltiples mecanismos; siendo uno de los más novedosos la llamada "endotoxemia metabólica". En esta hipótesis, la exposición desregulada al lipopolisacárido (LPS) de la membrana celular externa de bacterias Gram-negativas en el intestino conllevaría a un proceso inflamatorio sistémico crónico de bajo grado<sup>56</sup>. Por otro lado, las señales pro-inflamatorias de la MI podrían ser recogidas por neuronas aferentes primarias del sistema nervioso entérico, o por fibras nerviosas vagales aferentes libres, que transmitirían esta información al sistema nervioso central<sup>53</sup>. En este nivel, las señales pro-inflamatorias se traducen en activación desregulada del EHHA y disfunción en la transmisión serotoninérgica, lo cual resulta en un estado de estrés prolongado con inflamación no controlada; acompañada de alteraciones en varias funciones mentales como el afecto y la conducta<sup>57</sup>. Este conjunto de alteraciones parece ser un aspecto clave ubicuo en la etiopatogenia de trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor<sup>58</sup>.

La relación inversa de Bacteroidetes/Firmicutes también fomenta la IC, para lo cual parecen ser clave la menor proporción de Turicibacter y el aumento en Lactococcus<sup>35</sup>. En este contexto, los AGCC son mediadores esenciales ya que participan en la regulación de la quimiotaxis de neutrófilos y de la proliferación de linfocitos T reguladores, fundamentalmente a través de la unión a receptores Gpr43<sup>59</sup>. Los AGCC también activan los receptores PPAR y el receptor X hepá-

tico (LXR); los cuales mejoran la sensibilidad a la insulina y atenúan el efecto de citocinas pro-inflamatorias<sup>60</sup>. Adicionalmente, se ha reportado que la administración de prebióticos reduce la IC en estrecha correlación con un decremento en la resistencia a la leptina<sup>61</sup> y un incremento en la secreción de GLP-1<sup>62</sup>. En efecto, el impacto de la MI en la patogenia de la IR es similar al que ejerce sobre la IC, y a menudo se solapan (Figura 1).

## CONCLUSIONES

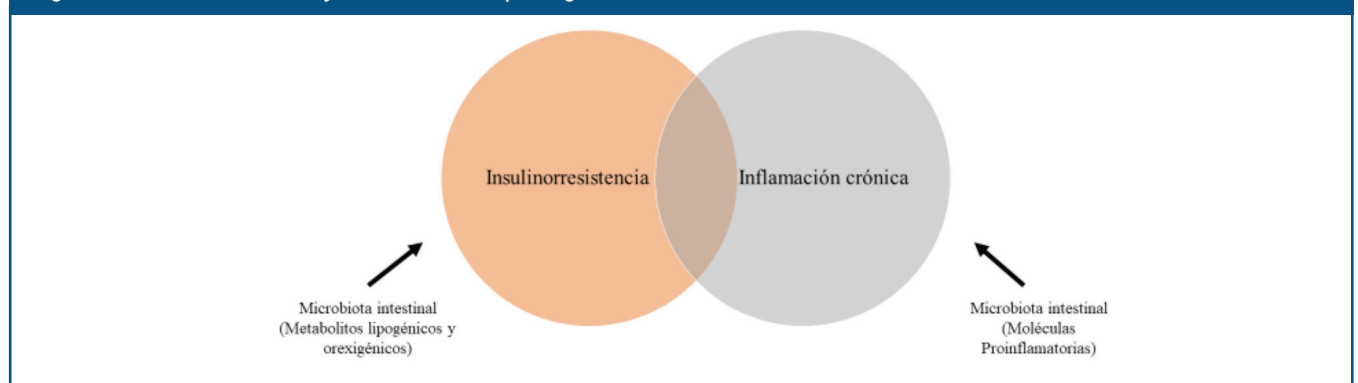
La exploración de la MI como "órgano" activo ha permitido avances revolucionarios en múltiples áreas de la patología. En el caso del SM y las enfermedades cardiometabólicas relacionadas, ha permitido la identificación de una red compleja de fenómenos fisiopatológicos interrelacionados que involucran al intestino como otro elemento de importancia. A la vez, esto ha abierto las puertas a posibles alternativas de tratamiento novedosas, y nuevos blancos terapéuticos. Para el futuro cercano se han anunciado estudios clínicos robustos sobre opciones innovadoras en prebióticos y probióticos<sup>39</sup>, los trasplantes de microbiota fecal<sup>45</sup> y el tratamiento con metabolitos de la MI, como el butirato<sup>63</sup>.

Más allá de esto, la investigación clínica debe abordar varios problemas complejos, como la consideración de distintos tipos de dieta y obesidad, severidad y comportamiento de la IR e IC, interacciones con otras comorbilidades y tratamientos, constituciones genéticas variables y composiciones distintas de la MI; entre otros. No obstante, el futuro es promisorio para los tratamientos para el SM y sus componentes basado en la modulación de la MI.

## REFERENCIAS

- Hyder AA, Wosu AC, Gibson DG, Labrique AB, Ali J, Pariyo GW. Noncommunicable Disease Risk Factors and Mobile Phones: A Proposed Research Agenda. *J Med Internet Res*. 5 de mayo de 2017;19(5):e133.
- Mercer AJ. Updating the epidemiological transition model. *Epidemiol Infect*. Abril de 2018;146(06):680-7.

Figura 1. Microbiota intestinal y mecanismos fisiopatológicos básicos en síndrome metabólico



3. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013 - 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
4. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
5. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* Febrero de 2018;20(2):12.
6. Micucci C, Valli D, Matakchione G, Catalano A. Current perspectives between metabolic syndrome and cancer. *Oncotarget.* 2016;7(25):38959-38972.
7. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):1771-6.
8. Sigüencia Cruz W, Alvarado Sigüenza O, Fernández Guamancela S, Piedra C, Carrera Andrade G, Torres Valdez M, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en individuos adultos de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, Ecuador. *Sindr Cardiometabólico.* 2013;3(3):50-62.
9. Bermúdez P. VJ, Finol G. FJ, Leal N, Parra V. MG, Peñaranda M. LP, Pérez M. AC, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la población adulta Añú de la laguna de Sinamaica del municipio Páez, estado Zulia. *Rev Latinoam Hipertens.* 2009;4(3):64-70.
10. Chacín M, Rojas J, Pineda C, Rodríguez D, Nuñez Pacheco M, Márquez Gómez M, et al. Predisposición humana a la Obesidad, Síndrome Metabólico y Diabetes: El genotipo Ahorrador y la incorporación de los diabetogenes al genoma humano desde la Antropología Biológica. *Sindr Cardiometabólico.* 2011;1(1):11-24.
11. Liang D, Leung RK-K, Guan W, Au WW. Involvement of gut microbiome in human health and disease: brief overview, knowledge gaps and research opportunities. *Gut Pathog.* Diciembre de 2018;10(1):3.
12. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 1 de junio de 2017;474(11):1823-36.
13. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol.* 2014;28(8):1221-38.
14. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:177-94.
15. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *J Endocrinol.* septiembre de 2013;218(3):R37-47.
16. Baker ME. The microbiome as a target for endocrine disruptors: Novel chemicals may disrupt androgen and microbiome-mediated autoimmunity. *Endocr Disruptors.* Enero de 2014;2(1):e964539.
17. Lyte M. Microbial Endocrinology in the Microbiome-Gut-Brain Axis: How Bacterial Production and Utilization of Neurochemicals Influence Behavior. *PLoS Pathog.* 14 de noviembre de 2013;9(11):e1003726.
18. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* 2018;7(4):198-206.
19. Martin CR, Osadchij V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):133-48.
20. Fukui H, Xu X, Miwa H. Role of Gut Microbiota-Gut Hormone Axis in the Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 1 de julio de 2018;24(3):367-86.
21. Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Méndez-Sánchez N. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol.* 2017;16(Suppl. 1: s3-105.):s15-20.
22. Huo R, Zeng B, Zeng L, Cheng K, Li B, Luo Y, et al. Microbiota Modulate Anxiety-Like Behavior and Endocrine Abnormalities in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Front Cell Infect Microbiol.* 30 de noviembre de 2017;7:489.
23. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M. Connections Between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. *Diabetes.* Agosto de 2016;65(8):2214-23.
24. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and Functional Genomics in the Human Microbiome. *Trends Genet TIG.* enero de 2013;29(1):51-8.
25. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Agosto de 2014;103(8):812-9.
26. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2 de febrero de 2015;26:26191.
27. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F, Blaser MJ, Bushman FD, et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol.* Enero de 2018;3(1):8-16.
28. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 de junio de 2010;107(26):11971-5.
29. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* 1995 Jul; 75(3):473-86.
30. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 4 de enero de 2016;126(1):12-22.
31. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al.  $\beta$ -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment. *Diabetes Care.* Junio de 2014;37(6):1751-8.
32. Pearson T, Wattis JAD, King JR, MacDonald IA, Mazzatti DJ. The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of Metabolism in Humans. *Bull Math Biol.* junio de 2016;78(6):1189-217.
33. Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(2):49-57.
34. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol.* Enero de 2013;3(1):1-58.
35. Jiao N, Baker SS, Nugent CA, Tsompana M, Cai L, Wang Y, et al. Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: a meta-analysis. *Physiol Genomics.* Abril de 2018;50(4):244-54.
36. Most J, Goossens GH, Reijnders D, Canfora EE, Penders J, Blaak EE. Gut microbiota composition strongly correlates to peripheral insulin sensitivity in obese men but not in women. *Benef Microbes.* 24 de agosto de 2017;8(4):557-62.
37. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obes Silver Spring Md.* enero de 2010;18(1):190-5.

38. McNabney S, Henagan T. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients*. 12 de diciembre de 2017;9(12):1348.
39. Aydin Ö, Nieuwdorp M, Gerdes V. The Gut Microbiome as a Target for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. agosto de 2018;18(8):55.
40. Syring KE, Cyphert TJ, Beck TC, Flynn CR, Mignemi NA, McGuinness OP. Systemic bile acids induce insulin resistance in a TGR5-independent manner. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 19 de febrero de 2019;ajpendo.00362.2018.
41. Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, Fiorucci S. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats. *J Lipid Res*. abril de 2010;51(4):771-84.
42. Delaere F, Duchamp A, Mounien L, Seyer P, Duraffourd C, Zitoun C, Thorens B, Mithieux G. The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing. *Mol Metab*. 2012; 2(1):47-53.
43. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 2014 Jan 16; 156(1-2):84-96.
44. Nøhr MK, Pedersen MH, Gille A, Egerod KL, Engelstoft MS, Husted AS, Sichlau RM, Grunddal KV, Poulsen SS, Han S, Jones RM, Offermanns S, Schwartz TW. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology*. 2013 Oct; 154(10):3552-64.
45. Khosravi Y, Bunte RM, Chiow KH, Tan TL, Wong WY, Poh QH, et al. *Helicobacter pylori* and gut microbiota modulate energy homeostasis prior to inducing histopathological changes in mice. *Gut Microbes*. 2 de enero de 2016;7(1):48-53.
46. Yanagi H, Tsuda A, Matsushima M, Takahashi S, Ozawa G, Koga Y, et al. Changes in the gut microbiota composition and the plasma ghrelin level in patients with *Helicobacter pylori*-infected patients with eradication therapy. *BMJ Open Gastroenterol*. 26 de noviembre de 2017;4(1):e000182.
47. Evrensel A, Ceylan ME. The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 31 de diciembre de 2015;13(3):239-44.
48. Chung K-J, Nati M, Chavakis T, Chatzigeorgiou A. Innate immune cells in the adipose tissue. *Rev Endocr Metab Disord*. Diciembre de 2018;19(4):283-92.
49. Rogero M, Calder P. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*. 30 de marzo de 2018;10(4):432.
50. Jialal I, Kaur H, Devaraj S. Toll-like Receptor Status in Obesity and Metabolic Syndrome: A Translational Perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de enero de 2014;99(1):39-48.
51. Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:1-10.
52. Corrêa LH, Corrêa R, Farinasso CM, de Sant'Ana Dourado LP, Magalhães KG. Adipocytes and Macrophages Interplay in the Orchestration of Tumor Microenvironment: New Implications in Cancer Progression. *Front Immunol*. 19 de septiembre de 2017;8:1129.
53. Cani PD, Knauf C. How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. *Mol Metab*. Septiembre de 2016;5(9):743-52.
54. Karmarkar D, Rock KL. Microbiota signalling through MyD88 is necessary for a systemic neutrophilic inflammatory response. *Immunology*. Diciembre de 2013;140(4):483-92.
55. Duparc T, Plovier H, Marrachelli VG, Van Hul M, Essaghir A, Ståhlman M, et al. Hepatocyte MyD88 affects bile acids, gut microbiota and metabolome contributing to regulate glucose and lipid metabolism. *Gut*. Abril de 2017;66(4):620-32.
56. Kim K-A, Jeong J-J, Yoo S-Y, Kim D-H. Gut microbiota lipopolysaccharide accelerates inflamm-aging in mice. *BMC Microbiol*. 16 de enero de 2016;16(1):9.
57. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*. 2015;277:32-48.
58. MacQueen G, Surette M, Moayyedi P. The gut microbiota and psychiatric illness. *J Psychiatry Neurosci*. 1 de marzo de 2017;42(2):75-7.
59. Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S., Endo T.A., Nakato G., Takahashi D. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;504:446-450.
60. Kindt A, Liebisch G, Clavel T, Haller D, Hörmannspurger G, Yoon H, et al. The gut microbiota promotes hepatic fatty acid desaturation and elongation in mice. *Nat Commun*. 14 de septiembre de 2018;9(1):3760.
61. Milanski M., Arruda A.P., Coope A., Ignacio-Souza L.M., Nunez C.E., Roman E.A. Inhibition of hypothalamic inflammation reverses diet-induced insulin resistance in the liver. *Diabetes*. 2012;61:1455-1462.
62. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GM, Neyrinck AM, et al. Responses of Gut Microbiota and Glucose and Lipid Metabolism to Prebiotics in Genetic Obese and Diet-Induced Leptin-Resistant Mice. *Diabetes*. Noviembre de 2011;60(11):2775-86.
63. Li Z, Yi CX, Katiraei S, Kooijman S, Zhou E, Chung CK, Gao Y, van den Heuvel JK, Meijer OC, Berbée JFP, Heijink M, Giera M, Willems van Dijk K, Groen AK, Rensen PCN, Wang Y. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2018 Jul; 67(7):1269-1279.