

Inflamación intestinal como moduladora de las enfermedades endocrinas: revisión narrativa crítica de los mecanismos fisiopatológicos, la evidencia clínica y las perspectivas terapéuticas

Intestinal Inflammation as a Modulator of Endocrine Diseases: A Critical Narrative Review of Pathophysiological Mechanisms, Clinical Evidence, and Therapeutic Perspectives

Liss Estefanny Orozco Guijarro ¹[0000-0001-8691-7140] Génesis Dayana Moreno Ojeda ¹[0009-0001-0458-650X]
Mabel Ximena Velasco Bonifaz ¹[0009-0008-4039-774X] Irene Guadalupe Montenegro Borja ¹[0000-0002-7434-8275]

¹ Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.

liss.orozco@epoch.edu.ec mabel.velasco@epoch.edu.ec genesisd.moreno@epoch.edu.ec

CITA EN APA:

Orozco Guijarro, L. E., Moreno Ojeda, G. D., Velasco Bonifaz, M. X., & Montenegro Borja, I. G. (2026). Inflamación intestinal como moduladora de las enfermedades endocrinas: revisión narrativa crítica de los mecanismos fisiopatológicos, la evidencia clínica y las perspectivas terapéuticas. *Tesla Revista Científica*, 6(2), e702.

<https://tesla.puertomaderoeditorial.com.ar/index.php/tesla/article/view/702>

Recibido: 2026-03-18

Aceptado: 2026-04-30

Publicado: 2026-07-05

TESLA

Revista Científica

ISSN: 2953-4275



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

The contents of this article are under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license. The authors retain the moral and patrimonial rights of their works.

Resumen: La alteración de la microbiota intestinal y la inflamación asociada contribuyen al desarrollo de enfermedades endocrinas mediante el deterioro de la barrera intestinal, la activación inmunitaria y la inflamación sistémica crónica de bajo grado. **Objetivo:** Analizar de forma crítica sobre cómo la inflamación intestinal altera la fisiología endocrina, evaluando además sus posibles aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de estas condiciones. **Metodología:** Se llevó a cabo una revisión narrativa crítica de la literatura científica mediante búsquedas en PubMed/MEDLINE y PubMed Central, complementadas con plataformas editoriales y colecciones científicas de alto impacto como Nature Reviews, Frontiers, SpringerLink y Annual Reviews, entre otras. Se priorizaron metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos publicados principalmente entre 2015 y 2026. La base documental se compone de 38 referencias contrastadas rigurosamente con sus fuentes de origen. **Resultados:** La literatura científica sugiere que la disbiosis, el aumento de la permeabilidad en el epitelio intestinal y la endotoxemia metabólica activan vías de señalización proinflamatorias fundamentales (como TLR4, NF-κB y el inflammasoma NLRP3). Estas vías actúan como puentes inmunometabólicos que favorecen el desarrollo de obesidad, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), tiroidopatías autoinmunes y el síndrome de ovario poliquístico —SOP—, recientemente denominado en el consenso internacional polyendocrine metabolic ovarian syndrome —PMOS—, traducido en este artículo como síndrome ovárico metabólico poliendocrino —SOMP— (en adelante SOP/SOMP). En sentido inverso, ciertos metabolitos producidos por bacterias benéficas, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), y hormonas de secreción intestinal (como GLP-1 y PYY) actúan como protectores de la homeostasis metabólica. **Conclusiones:** La inflamación intestinal representa un nexo fisiopatológico transversal a múltiples trastornos endocrinos y abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas. No obstante, la práctica clínica diaria aún requiere de biomarcadores mejor validados y de estudios clínicos de diseño prospectivo para consolidar estas intervenciones.

Palabras Clave: microbiota intestinal; inflamación intestinal; disbiosis; permeabilidad intestinal; enfermedades endocrinas; inmunometabolismo; endotoxemia metabólica.

Abstract: Background: Intestinal inflammation and gut microbiota dysbiosis have been proposed as key pathophysiological mechanisms involved in endocrine diseases through disruption of intestinal barrier integrity, activation of immune-inflammatory pathways, and chronic low-grade systemic inflammation. **Objective:** To critically review current scientific evidence regarding the role of intestinal inflammation in the pathophysiology of endocrine diseases and its potential diagnostic and therapeutic implications. **Methods:** A critical narrative review was conducted using PubMed/MEDLINE and PubMed Central Frontiers, SpringerLink, and Annual Reviews, prioritizing systematic reviews, meta-analyses, and original human studies published mainly between 2015 and 2026. The final synthesis draws on 38 references individually verified against their original source (authors, journal, DOI). **Results:** Current evidence suggests that gut dysbiosis, intestinal barrier dysfunction, and metabolic endotoxemia are associated with activation of TLR4, NF-κB, and the NLRP3 inflammasome, and may contribute to immunometabolic alterations implicated in obesity, type 1 and type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, and autoimmune thyroid disorders. Microbial metabolites such as short-chain fatty acids and enteroendocrine hormones including GLP-1 and PYY appear to contribute to endocrine and metabolic homeostasis. **Conclusions:** Intestinal inflammation represents a shared pathophysiological mechanism across studies and validated biomarkers are required before microbiota-based interventions can be routinely implemented in clinical endocrinology.

Keywords: gut microbiota; intestinal inflammation; dysbiosis; intestinal permeability; endocrine diseases; immunometabolism; metabolic endotoxemia.

1.- INTRODUCCIÓN

Las enfermedades endocrinas se ubican entre las principales causas de enfermedad y muerte en todo el mundo. Su manejo representa un reto constante para la salud pública debido a su tendencia al alza y a su compleja relación con desórdenes de tipo metabólico, cardiovascular y autoinmune. Durante décadas, la endocrinología clásica explicó estos trastornos apoyándose casi de forma exclusiva en factores genéticos, ambientales y hormonales directos. Sin embargo, la investigación contemporánea ha roto este paradigma al colocar a la microbiota intestinal en un rol protagónico para la regulación del metabolismo, el entrenamiento del sistema inmunitario y el mantenimiento del equilibrio hormonal (Fan & Pedersen, 2021; Rinninella et al., 2019).

El intestino alberga un ecosistema dinámico compuesto por billones de microorganismos que conviven de forma armoniosa con el hospedador. Este conjunto celular no solo asiste en la digestión de nutrientes y la síntesis de vitaminas esenciales, sino que produce metabolitos con actividad biológica y sostiene la estructura física de la barrera epitelial. Cuando este delicado balance se quiebra, un estado conocido como disbiosis, se desencadena un escenario de inflamación crónica que debilita al organismo y eleva la susceptibilidad a desarrollar condiciones como obesidad, diabetes o disfunciones tiroideas autoinmunes, entre otras (Fan & Pedersen, 2021; Cani, 2018; de Vos et al., 2022).

El pilar de esta conexión radica en la pérdida de la integridad epitelial. Al debilitarse los complejos proteicos que sellan el espacio entre células intestinales (uniones estrechas), se produce una filtración no controlada de componentes bacterianos. Entre ellos, los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias Gram negativas acceden al torrente sanguíneo, originando la denominada endotoxemia metabólica. Este flujo constante de endotoxinas activa receptores clave del sistema inmunitario innato, como TLR4, estimulando vías inflamatorias intracelulares (NF- κ B e inflamasoma NLRP3) que dañan progresivamente la sensibilidad a la insulina y entorpecen la función hormonal (Matar et al., 2024; de Vos et al., 2022; Tilg et al., 2020).

Afortunadamente, el diálogo intestino-endocrino también cuenta con señales protectoras. La fermentación bacteriana de la fibra dietética genera ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, propionato y butirato, los cuales fortalecen el epitelio, estimulan la diferenciación de células T reguladoras y reducen la síntesis de mediadores proinflamatorios. A la par, este ecosistema influye en la secreción de hormonas intestinales como GLP-1 y PYY, y participa en la transformación de los ácidos biliares, interactuando con receptores sistémicos como FXR y TGR5. Todo ello teje una compleja red de comunicación que conecta estrechamente el intestino con el resto del sistema endocrino (Koh et al., 2016; Martin et al., 2019; Cani & Van Hul, 2024).

Si bien hoy entendemos que este eje bidireccional es determinante en la génesis de patologías como la diabetes tipo 1 y 2, el síndrome de ovario poliquístico / síndrome ovárico metabólico

poliendocrino (SOP/SOMP), las enfermedades tiroideas autoinmunes y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), todavía nos enfrentamos a barreras importantes para su aplicación práctica. La variabilidad biológica entre individuos, las diferencias metodológicas en los estudios clínicos y la escasez de biomarcadores estandarizados dificultan llevar estos descubrimientos del laboratorio al consultorio (Knip & Siljander, 2016; Tilg et al., 2020; Sawicka-Gutaj et al., 2022).

Aunque existen abundantes revisiones sobre el papel del microbioma en patologías endocrinas específicas de forma aislada, rara vez se integran estos mecanismos inflamatorios transversales como una vía fisiopatológica unificada. Esta revisión se propone cubrir ese vacío, analizando de manera crítica la evidencia científica reciente para examinar tanto los puntos de encuentro inflamatorios comunes como las particularidades de cada enfermedad, ofreciendo una perspectiva integradora útil tanto para la investigación clínica como para la práctica médica.

El propósito de este trabajo es desarrollar una revisión narrativa crítica de la literatura científica reciente sobre la influencia de la inflamación intestinal en el desarrollo y progresión de las enfermedades endocrinas. Se analizan detalladamente los procesos mecanicistas que enlazan la disbiosis microbiana, el fallo de la barrera epitelial, la endotoxemia metabólica y la activación de cascadas inmunoinflamatorias con la patogenia de la obesidad, la diabetes mellitus, las tiroidopatías autoinmunes, el síndrome de ovario poliquístico / síndrome ovárico metabólico poliendocrino (SOP/SOMP) y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, evaluando además su potencial utilidad en el ámbito clínico y terapéutico.

2. METODOLOGÍA

2.1 Diseño del estudio

Se estructuró una revisión narrativa crítica diseñada para sintetizar, contrastar y evaluar la evidencia científica actual referente al impacto de los procesos inflamatorios intestinales sobre el sistema endocrino. La revisión narrativa crítica permite integrar hallazgos procedentes de diseños heterogéneos, examinar mecanismos fisiopatológicos y contrastar interpretaciones teóricas y clínicas. A diferencia de una revisión sistemática, su finalidad principal no es realizar una síntesis cuantitativa exhaustiva, sino desarrollar un análisis conceptual e integrador de la evidencia disponible, aportando una visión sistémica del eje intestino-endocrino.

2.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

La recopilación de la literatura se llevó a cabo entre enero y marzo de 2026. La búsqueda principal se realizó en PubMed/MEDLINE y PubMed Central. De manera complementaria, se

efectuaron búsquedas dirigidas y rastreo de referencias en plataformas editoriales y colecciones científicas como SpringerLink, Nature Reviews, Frontiers, Annual Reviews, ASM Journals, MDPI y The Physiological Society, con el fin de incorporar estudios adicionales de alta relevancia.

Dada la naturaleza crítica y narrativa de este manuscrito, no se requirió un registro cuantitativo formal del flujo de artículos en cada base de datos. En su lugar, la selección de documentos estuvo guiada estrictamente por la calidad del diseño metodológico y la pertinencia temática, deteniendo la búsqueda al alcanzar la saturación conceptual en cada sección. La base final de esta revisión consta de 38 referencias, cada una de las cuales fue verificada de manera individual directamente contra el documento original (DOI, autores y revista de origen) previo a su redacción final.

Las ecuaciones de búsqueda se estructuraron mediante la combinación de descriptores MeSH y palabras clave en inglés, utilizando operadores lógicos (AND, OR), de la siguiente manera: gut microbiota, intestinal inflammation, gut barrier, intestinal permeability, metabolic endotoxemia, lipopolysaccharide, short-chain fatty acids, TLR4, NF- κ B, NLRP3 inflammasome, GLP-1, PYY, bile acids, endocrine diseases, obesity, type 1 diabetes, type 2 diabetes, autoimmune thyroid disease, polycystic ovary syndrome y MASLD. A modo de ejemplo, una de las estrategias de búsqueda completas y reproducibles empleadas en PubMed fue la siguiente: (“Gut Microbiota”[Mesh] OR gut microbiome OR intestinal dysbiosis) AND (“Intestinal Permeability” OR intestinal inflammation OR gut barrier OR metabolic endotoxemia) AND (“Endocrine System Diseases”[Mesh] OR obesity OR diabetes mellitus OR autoimmune thyroid disease OR polycystic ovary syndrome OR MASLD).

✓ Criterios de inclusión

Para la selección de la evidencia se adoptaron los siguientes criterios: publicaciones científicas sometidas a revisión por pares; revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisiones narrativas de alto nivel conceptual y estudios originales experimentales u observacionales con relevancia clínica; estudios clínicos en humanos, así como modelos in vivo e in vitro con potencial de traslación clínica; y artículos publicados preferentemente entre 2015 y 2026. Se admitieron publicaciones anteriores a este rango únicamente cuando se consideraron indispensables para describir los fundamentos de un mecanismo biológico, por ejemplo, los trabajos seminales sobre la zonulina o la caracterización inicial de la endotoxemia metabólica.

Gran parte de la literatura que cimenta los mecanismos clave del eje intestino-endocrino (como la caracterización de las uniones estrechas, la señalización de los AGCC y la endotoxemia) se consolidó entre 2016 y 2019, por lo que estas referencias fundacionales se conservan por su rigor y vigencia científica. Estas se complementaron de manera sistemática con revisiones críticas y guías de consenso publicadas entre 2023 y 2026 (por ejemplo, Alkader et al., 2023, en tiroides; Cani & Van Hul, 2024, en obesidad; Blok et al., 2025, en diabetes tipo 1; Lau et al., 2025, en MASLD; y Teede et al., 2026, en el consenso de SOP/SOMP). De este modo, la solidez histórica del mecanismo se integra de forma directa

con la actualización científica de frontera. Las referencias anteriores a 2015 (Sapone et al., 2006; Donath & Shoelson, 2011; Vaarala, 2008; de Goffau et al., 2013) se mantuvieron por tratarse de descripciones iniciales que marcaron un hito en la investigación de estas vías moleculares.

✖ Criterios de exclusión

Se descartaron de forma rigurosa los siguientes tipos de documentos: duplicados o textos redundantes; cartas al editor, resúmenes presentados en congresos y literatura gris; documentos no indexados o carentes de un proceso formal de revisión por pares; blogs de divulgación informal, portales comerciales o artículos de opinión sin soporte científico verificable; e investigaciones que no vincularan de forma directa la fisiología gastrointestinal o inflamatoria con el sistema endocrino.

2.3 Selección y análisis de la evidencia

Las autoras evaluaron de forma independiente los documentos resultantes de la búsqueda. Se asignó un mayor peso científico a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y consensos institucionales publicados en revistas de alto impacto. Las investigaciones observacionales y los modelos animales se utilizaron para respaldar hipótesis de carácter mecanicista. Toda la información seleccionada se organizó de manera sistemática en torno a los ejes temáticos definidos: disbiosis, disfunción de barrera, endotoxemia metabólica, cascadas intracelulares (TLR4/NF- κ B/NLRP3), papel de los metabolitos bacterianos (AGCC, hormonas enterales, ácidos biliares) y el análisis individualizado de las patologías bajo estudio.

2.4 Síntesis de la evidencia

La información recopilada fue sometida a un análisis crítico comparativo, confrontando las conclusiones de diferentes grupos de investigación para identificar contradicciones conceptuales, coincidencias y limitaciones de tipo metodológico. Se dio prioridad a la evidencia mecanicista que permitiese establecer relaciones causales sólidas entre la salud intestinal y la alteración de la respuesta hormonal.

3. DESARROLLO

3.1 Microbiota intestinal y homeostasis endocrina

El intestino alberga un ecosistema de una complejidad extraordinaria, compuesto por alrededor de 10^{14} microorganismos. Esta comunidad incluye bacterias, arqueas, virus y hongos que coexisten en una simbiosis estrecha con el hospedador humano. Lejos de limitarse a la digestión, este sistema participa activamente en la síntesis de vitaminas esenciales, la biotransformación de compuestos complejos, la defensa contra patógenos y la educación constante de nuestro sistema inmunológico. Todos estos procesos resultan determinantes para sostener el equilibrio metabólico general (Fan & Pedersen, 2021; Rinninella et al., 2019).

En los últimos años, el concepto de la microbiota intestinal ha cambiado radicalmente. Ya no se le concibe como un actor meramente local, sino como un órgano dinámico integrado en el eje intestino-endocrino. A través de esta red de comunicación bidireccional, el intestino intercambia señales inmunitarias, neurales, metabólicas y hormonales indispensables para la fisiología sistémica. Este eje regula aspectos tan vitales como la forma en que administramos la energía, la sensibilidad de las células a la insulina, los ritmos de secreción hormonal y la intensidad de las respuestas inflamatorias (Fan & Pedersen, 2021; de Vos et al., 2022). En un estado de salud o eubiosis, destaca la riqueza de especies y la estabilidad de grupos bacterianos dominantes, como Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Verrucomicrobia. Este ecosistema equilibrado asegura una producción abundante de metabolitos benéficos, destacando los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), esenciales para mantener la barrera intestinal íntegra, optimizar el uso de la glucosa y promover la autotolerancia inmunológica (Rinninella et al., 2019; Koh et al., 2016).

Por el contrario, la disbiosis rompe este orden, provocando una caída en la diversidad microbiana, la pérdida de bacterias reguladoras y la proliferación de taxones oportunistas con potencial inflamatorio. Este desbalance trastorna la síntesis de metabolitos protectores, daña el revestimiento intestinal y enciende una inflamación silenciosa y persistente de bajo grado. Esta inflamación subyace al desarrollo y progresión de enfermedades como la obesidad, la diabetes tipo 2, la esteatosis hepática metabólica (MASLD), el síndrome de ovario poliquístico y las enfermedades tiroideas autoinmunes (Fan & Pedersen, 2021; de Vos et al., 2022; Tilg et al., 2020).

La evidencia disponible sugiere que las alteraciones en el microbioma suelen preceder al inicio de los desajustes metabólicos o inmunitarios. No obstante, definir una causalidad estricta en humanos sigue siendo un reto debido a factores de confusión como la alimentación, el uso de fármacos, el estilo de vida, la genética y la edad. A pesar de estas dificultades, el uso de técnicas avanzadas como la metagenómica y la metabolómica está permitiendo identificar huellas microbianas características de cada enfermedad, abriendo nuevas posibilidades diagnósticas y facilitando el diseño de terapias personalizadas (Fan & Pedersen, 2021; Cani & Van Hul, 2024).

3.2 Inflamación intestinal y alteración de la barrera epitelial

La barrera intestinal es una estructura altamente especializada y dinámica que filtra selectivamente el paso de sustancias al interior del cuerpo. Está constituida por una capa única de células epiteliales conectadas por complejos de unión estrecha (tight junctions), protegida además por una capa de moco denso, péptidos antimicrobianos, inmunoglobulina A secretora (IgA) y un conjunto de células inmunes vigilantes en la lámina propia. Este engranaje permite absorber nutrientes y agua mientras bloquea la entrada de gérmenes, toxinas y alérgenos a la circulación general (Matar et al., 2024; de Vos et al., 2022). El mantenimiento de este escudo protector depende de un equilibrio constante entre los factores del hospedador, la dieta y el microbioma. Patrones alimenticios ricos en grasas saturadas y

azúcares refinados, el estrés crónico, el sedentarismo, el uso de antibióticos y el propio envejecimiento pueden alterar la microbiota, reduciendo la producción de metabolitos y uniones estrechas.

Como consecuencia directa, se eleva la permeabilidad del epitelio, dando lugar a lo que se conoce popularmente como intestino permeable (leaky gut). Esta alteración estructural facilita el paso anormal de fragmentos bacterianos a la circulación portal y sistémica. En el corazón de esta disfunción se encuentra la pérdida o redistribución de proteínas estructurales como la ocludina, las claudinas y la zonula occludens-1 (ZO-1). A esto se suma el déficit de bacterias productoras de butirato, lo que priva a las células intestinales de su principal fuente de energía y frena su capacidad de autorreparación (Matar et al., 2024; Dmytriv et al., 2024). El paso de lipopolisacáridos (LPS) de la pared de bacterias Gram negativas al torrente sanguíneo se asocia con el desarrollo de la endotoxemia metabólica. Aunque los niveles de LPS circulantes son muy inferiores a los de una infección grave, su presencia persistente mantiene encendido al sistema inmune innato. Este estímulo inflamatorio de bajo grado altera la señalización de la insulina y deteriora de forma progresiva el sistema endocrino (Dmytriv et al., 2024).

Junto al LPS, otros elementos como el ADN bacteriano o fragmentos de peptidoglicano cruzan la barrera dañada y activan receptores de alarma en macrófagos y células epiteliales. Esta activación estimula la secreción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas 1 beta (IL-1 β) y 6 (IL-6), que amplifican la inflamación local y propagan la resistencia a la insulina a tejidos distantes (Matar et al., 2024).

Esta inflamación persistente rompe además la tolerancia inmunológica del intestino. En condiciones normales, el microbioma comensal estimula la producción de linfocitos T reguladores y citocinas antiinflamatorias. Sin embargo, la disbiosis apaga estas señales protectoras y activa respuestas inmunes agresivas, generando un círculo vicioso de daño epitelial crónico que expande sus efectos patológicos mucho más allá de las paredes del aparato digestivo (Cani, 2018; de Vos et al., 2022).

3.3 Mecanismos inmunológicos e inmunometabólicos: papel del LPS, TLR4, NF- κ B y el inflammasoma NLRP3

La inflamación sistémica de bajo grado actúa como el puente que conecta la disbiosis intestinal con el daño endocrino generalizado. Cuando la barrera intestinal pierde su hermeticidad, diversos antígenos bacterianos ganan acceso al sistema circulatorio. Entre ellos, el lipopolisacárido (LPS) se destaca como el principal inductor de la endotoxemia metabólica y de la activación constante del sistema de defensa innato (Dmytriv et al., 2024).

Aunque el cuerpo cuenta con sistemas para neutralizar pequeñas cantidades de LPS, la filtración continua sobrepasa estas defensas. En la sangre, el LPS se une a la proteína LBP y al receptor CD14, formando un complejo que activa fuertemente al receptor tipo Toll 4 (TLR4) en macrófagos,

células dendríticas, células intestinales e incluso adipocitos. Esta interacción marca el punto de partida del estado de inflamación metabólica crónica.

A la par de la vía NF- κ B, la endotoxemia activa el inflamasoma NLRP3, un sensor citoplasmático clave para la inmunidad innata que responde al estrés celular, las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las perturbaciones del metabolismo. Su activación recluta y activa a la caspasa-1, enzima responsable de procesar y liberar las formas maduras e inflamatorias de la IL-1 β y la IL-18, intensificando la cascada proinflamatoria (Zhang et al., 2018).

La activación crónica del inflamasoma NLRP3 y el flujo constante de IL-1 β dañan el páncreas endocrino, promueven la acumulación de grasa ectópica y propician la resistencia periférica a la insulina. El tejido adiposo es especialmente sensible a este entorno: la inflamación favorece que los macrófagos antiinflamatorios (tipo M2, encargados de la homeostasis del tejido) cambien a un perfil francamente proinflamatorio (tipo M1), el cual secreta altos niveles de TNF- α , IL-6 e IL-18, perpetuando la disfunción metabólica (Cani & Van Hul, 2024).

Por último, esta alteración repercute en la inmunidad adaptativa. La disbiosis inclina la balanza a favor de los linfocitos Th17 (proinflamatorios) en detrimento de los linfocitos T reguladores (Treg), lo que apaga los mecanismos de autotolerancia. Este desajuste es clave tanto en las enfermedades autoinmunes de base endocrina (como la diabetes tipo 1 y la tiroiditis autoinmune) como en los trastornos puramente metabólicos (Starosz et al., 2022; Chen et al., 2018).

3.4 Metabolitos microbianos y regulación endocrina: papel de los AGCC, GLP-1, PYY y los ácidos biliares

La microbiota intestinal no solo interactúa con el hospedador mediante señales inflamatorias; también actúa como una fábrica bioquímica muy activa que produce metabolitos capaces de regular el metabolismo y el sistema inmune. Estos compuestos actúan como mensajeros de largo alcance que influyen en el páncreas, el hígado, el cerebro, el tejido adiposo y diversas glándulas endocrinas. Entre ellos, destacan por su relevancia fisiológica los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), las hormonas enteroendocrinas y los ácidos biliares secundarios (Fan & Pedersen, 2021; Koh et al., 2016).

3.5 Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

Los AGCC, principalmente acetato, propionato y butirato, se producen en el colon mediante la fermentación de las fibras dietéticas no digeribles por acción de bacterias benéficas de géneros como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium* y *Bifidobacterium*. El butirato sirve como el principal combustible biológico para los colonocitos, estimulando la producción de moco, previniendo la muerte celular programada del epitelio y mejorando la expresión de proteínas de unión estrecha. De este modo, reduce la permeabilidad intestinal y bloquea la translocación bacteriana (Koh et al., 2016; Matar et al., 2024).

En el sistema inmune, los AGCC ejercen un potente efecto antiinflamatorio. Favorecen la generación de células T reguladoras (Treg), atenúan la sobreactivación de los macrófagos y frenan la síntesis de mediadores como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , en parte disminuyendo la actividad de la vía NF- κ B y regulando el inflamasoma NLRP3 (Koh et al., 2016).

En el plano endocrino, los AGCC interactúan con los receptores acoplados a proteínas G, específicamente GPR41 (FFAR3) y GPR43 (FFAR2). Su activación mejora la sensibilidad a la insulina, promueve el uso de grasas como fuente de energía y regula positivamente el gasto energético. Por lo tanto, la reducción de la producción de AGCC asociada con la disbiosis podría contribuir a la alteración de la sensibilidad a la insulina y del balance energético observada en la obesidad, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico (Cani & Van Hul, 2024).

3.6 Hormonas enteroendocrinas: GLP-1 y PYY

Las células enteroendocrinas del epitelio intestinal detectan los metabolitos del microbioma y responden liberando péptidos reguladores. Entre ellos, el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) estimula la liberación de insulina de forma dependiente de los niveles de glucosa, reduce la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y promueve la saciedad a nivel cerebral. Además, posee efectos antiinflamatorios sistémicos que protegen a las células beta del páncreas (Martin et al., 2019; Cani & Van Hul, 2024).

Por su parte, el péptido YY (PYY), cuya secreción también es estimulada por los AGCC, colabora en el control del apetito y optimiza el tránsito intestinal. Se ha observado que un déficit en la liberación de PYY y GLP-1 debido a la disbiosis podría contribuir de manera relevante al desarrollo de la obesidad y la resistencia a la insulina. El auge clínico de los fármacos agonistas del receptor de GLP-1 para el tratamiento de la obesidad y la diabetes ha despertado un gran interés en estudiar cómo estos medicamentos modifican secundariamente la composición y función del microbioma, potenciando sus efectos metabólicos positivos (Martin et al., 2019).

3.7 Ácidos biliares y señalización mediante FXR y TGR5

Tras su secreción al intestino, los ácidos biliares primarios sintetizados en el hígado son transformados por enzimas bacterianas en ácidos biliares secundarios con capacidad señalizadora. Estos metabolitos se unen de forma selectiva a dos receptores fundamentales: el receptor farnesoide X (FXR) y el receptor acoplado a proteína G TGR5.

Mientras que FXR regula la síntesis hepática de los propios ácidos biliares y optimiza el metabolismo de lípidos y glucosa, TGR5 estimula la liberación de GLP-1, incrementa el gasto de energía en los tejidos y reduce las respuestas inflamatorias. En consecuencia, las alteraciones en este proceso de transformación bacteriana dañan la señalización de FXR y TGR5, facilitando el depósito de grasa ectópica, la resistencia a la insulina y la inflamación crónica del eje intestino-hígado (Wu et al.,

2015; Lynch & Pedersen, 2016).

3.8 Implicaciones de la inflamación intestinal en las enfermedades endocrinas

La evidencia acumulada indica que la inflamación intestinal crónica y la disbiosis constituyen nexos fisiopatológicos compartidos por un amplio espectro de trastornos endocrinos. Aunque cada uno de estos desórdenes cuenta con características clínicas y firmas inmunológicas propias, todos coinciden en procesos básicos como el aumento de la permeabilidad en el epitelio digestivo, la endotoxemia metabólica y la distorsión en la síntesis de metabolitos reguladores. No obstante, la forma en que interactúan estos elementos define un mecanismo de daño predominante y característico para cada patología.

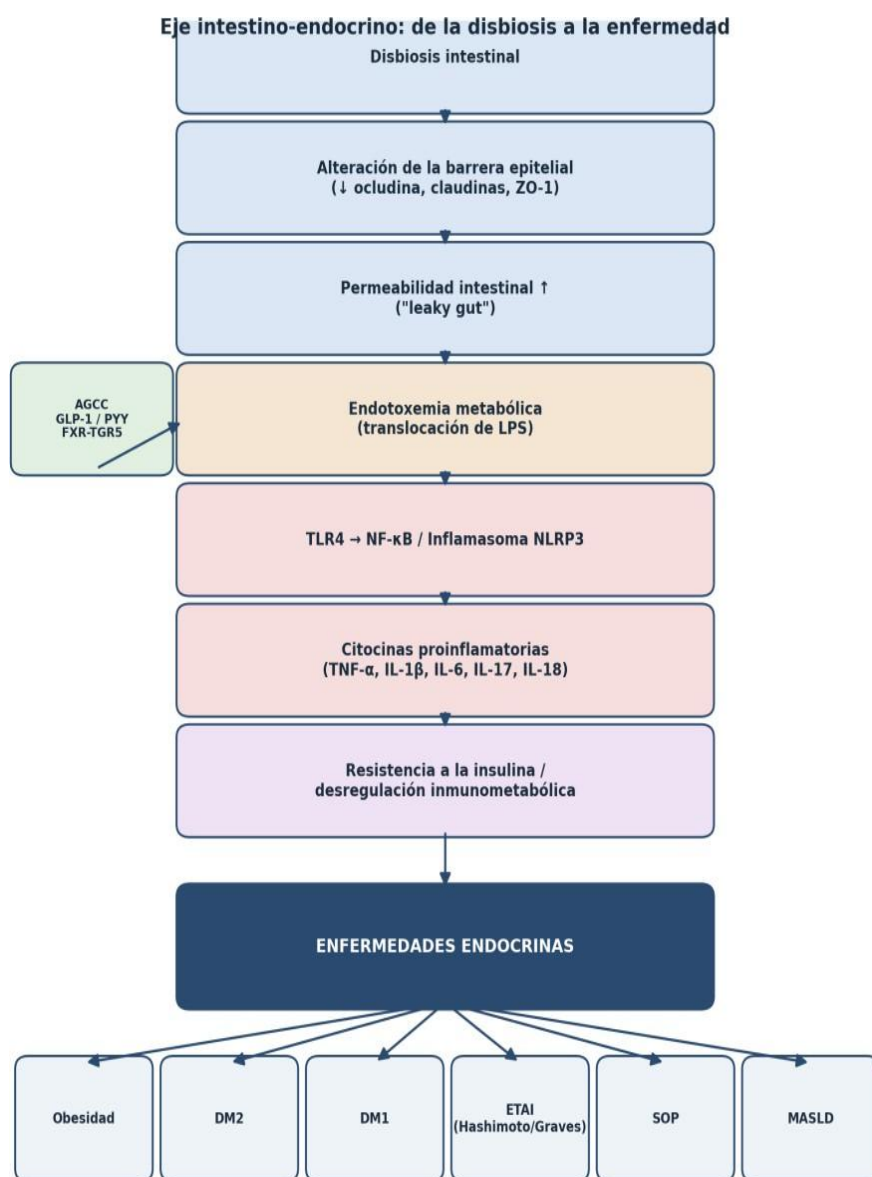


Figura 1. Eje intestino-endocrino: de la disbiosis intestinal a las enfermedades endocrinas. La disbiosis y la alteración de la barrera epitelial incrementan la permeabilidad intestinal, favoreciendo la endotoxemia metabólica y la activación de la vía TLR4/NF-κB y del inflamasoma NLRP3.

La producción resultante de citocinas proinflamatorias contribuye a la resistencia a la insulina y a la desregulación inmunometabólica que subyace a la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la diabetes mellitus tipo 1, las enfermedades tiroideas autoinmunes, el síndrome de ovario poliquístico/ síndrome

ovárico metabólico poliendocrino (SOP/SOMP) y la MASLD. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y las hormonas enteroendocrinas GLP-1/PYY, así como la señalización mediada por FXR/TGR5, actúan como mediadores protectores que contrarrestan esta cascada. Elaboración propia a partir de la síntesis de la evidencia revisada.

3.9 Obesidad

En la obesidad, caracterizada por un estado inflamatorio crónico de baja intensidad, el desbalance bacteriano se traduce en una menor diversidad biológica, una pérdida notoria de productores de butirato y cambios en la proporción de los filos bacterianos dominantes (Fan & Pedersen, 2021; Cani & Van Hul, 2024). Este escenario daña el epitelio intestinal y eleva los niveles circulantes de LPS, activando el receptor TLR4 en macrófagos, adipocitos y células inmunes residentes del tejido graso. La posterior activación de NF- κ B y del inflamasoma NLRP3 induce la liberación sistemática de mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , que bloquean directamente los receptores de insulina (Cani & Van Hul, 2024).

El tejido graso experimenta una profunda reestructuración inflamatoria, cambiando su dotación inmunitaria habitual de macrófagos protectores M2 y células T reguladoras hacia un perfil agresivo M1 y células Th1/Th17. Al mismo tiempo, la escasez de AGCC deprime la secreción de GLP-1 y PYY, entorpeciendo las señales de saciedad y propiciando un mayor consumo calórico (Koh et al., 2016; Martin et al., 2019).

- *Mecanismo predominante: desbalance energético, acumulación de grasa ectópica e inflamación del tejido adiposo.*
- *Citocinas y mediadores clave: TNF- α , IL-6, IL-1 β .*
- *Metabolitos alterados: AGCC $\downarrow$, GLP-1/PYY $\downarrow$.*
- *Aplicación clínica potencial: modulación del microbioma mediante pautas dietéticas ricas en fibra, suplementación con prebióticos y probióticos, y optimización de la terapia con agonistas de GLP-1.*

3.10 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes tipo 2 (DM2) destaca por el desarrollo progresivo de resistencia a la insulina y el agotamiento de las células beta del páncreas. A nivel metagenómico, los pacientes muestran una pérdida clara de bacterias protectoras clave, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia* spp., y un aumento de bacterias oportunistas proinflamatorias (Wu et al., 2015; Tilg et al., 2020).

La permeabilidad aumentada del epitelio intestinal permite el paso continuo de LPS al torrente sanguíneo, lo que perpetúa la activación de TLR4 y del inflamasoma NLRP3. La cascada de citocinas resultante induce la fosforilación inhibitoria del sustrato del receptor de insulina (IRS-1), impidiendo

que el músculo y la grasa capten glucosa, y estimulando una producción hepática de glucosa descontrolada. Adicionalmente, el estrés inflamatorio lesiona directamente a las células beta, mermando su capacidad de producir insulina (Dmytriv et al., 2024; Zhang et al., 2018).

- *Mecanismo predominante: interrupción en la cascada de señalización de la insulina (IRS-1) y apoptosis de las células beta del páncreas inducida por citocinas.*
- *Citocinas y mediadores clave: TNF- α , IL-1 β , IL-6.*
- *Metabolitos alterados: AGCC $\downarrow$, ácidos biliares secundarios $\downarrow$.*
- *Aplicación clínica potencial: modificaciones en el estilo de vida, dietas enriquecidas con fibra, uso complementario de simbióticos y posbióticos, y el aprovechamiento de los efectos del tratamiento farmacológico sobre el ecosistema intestinal.*

3.11 Diabetes mellitus tipo 1

En la diabetes tipo 1 (DM1), el desajuste en el eje intestino-páncreas actúa como un potente acelerador de la autoinmunidad específica de órgano. El concepto de intestino permeable como antecedente de la autoinmunidad en la DM1 se planteó ya hace más de una década (Vaarala, 2008), y estudios prospectivos más recientes, como el proyecto TEDDY, han demostrado que las alteraciones en la composición del microbioma, caracterizadas por una pérdida de bacterias productoras de AGCC, ocurren de manera previa a la aparición de los primeros autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos (Vatanen et al., 2018; Zhou et al., 2020; Blok et al., 2025).

El aumento en la permeabilidad intestinal, regulado en parte por la sobreexpresión de zonulina, permite que múltiples antígenos bacterianos crucen la barrera epitelial y activen a las células presentadoras de antígenos (Sapone et al., 2006; de Goffau et al., 2013). En este entorno proinflamatorio, la escasez de butirato frena la diferenciación de las células T reguladoras (Treg), facilitando una proliferación descontrolada de linfocitos autoinmunes Th17. Esta alteración en el balance inmune se asocia con un daño progresivo dirigido específicamente contra las células beta del páncreas (Starosz et al., 2022; Knip & Siljander, 2016).

- *Mecanismo predominante: ruptura de la autotolerancia inmunológica específica de tejido por desbalance en el eje Treg/Th17.*
- *Citocinas y mediadores clave: IL-17, IL-1 β , IL-18, IFN- γ .*
- *Metabolitos alterados: butirato $\downarrow$, zonulina $\uparrow$.*
- *Aplicación clínica potencial: investigación en terapias preventivas dirigidas a restaurar la tolerancia inmunitaria a través de intervenciones tempranas con AGCC, prebióticos o trasplante de microbiota fecal (TMF) en población pediátrica de alto riesgo genético.*

3.12 Enfermedades tiroideas autoinmunes

Las patologías tiroideas autoinmunes (ETAI), representadas por la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves, se asocian con alteraciones importantes en la barrera epitelial y el microbioma, configurando el denominado eje intestino-tiroides (Virili & Centanni, 2017; Sawicka-Gutaj et al., 2022).

La disbiosis intestinal compromete la absorción activa de micronutrientes esenciales para la síntesis de hormonas tiroideas, como el yodo, el selenio y el zinc, incrementando el estrés oxidativo en la glándula. Además, el aumento de la permeabilidad del epitelio digestivo estimula la liberación de citocinas inflamatorias como el IFN- γ y el TNF- α (Virili et al., 2021; Alkader et al., 2023).

Este entorno facilita el fenómeno de mimetismo molecular, en el cual el sistema inmunitario confunde antígenos bacterianos con proteínas de la glándula tiroides, como la tiroperoxidasa (TPO) o la tiroglobulina, induciendo la síntesis de autoanticuerpos. El proceso se ve agravado por la escasez de butirato, que reduce el control de las células T reguladoras sobre los clones autorreactivos.

- *Mecanismo predominante: mimetismo molecular, alteración en la disponibilidad de micronutrientes esenciales y pérdida de tolerancia tiroidea.*
- *Citocinas y mediadores clave: TNF- α , IL-6, IFN- γ .*
- *Metabolitos alterados: déficit en la absorción y biodisponibilidad de yodo, selenio y zinc.*
- *Aplicación clínica potencial: corrección nutricional personalizada, uso complementario de probióticos específicos y optimización de la absorción de levotiroxina mediante la restauración de la salud de la mucosa intestinal.*

3.13 Síndrome de ovario poliquístico / síndrome ovárico metabólico poliendocrino (SOP/SOMP)

En 2026, un proceso de consenso global respaldado por organizaciones académicas, clínicas y representantes de pacientes propuso sustituir la denominación síndrome de ovario poliquístico por síndrome ovárico metabólico poliendocrino (Teede et al., 2026). Este cambio busca reflejar la naturaleza multisistémica de esta entidad clínica, la cual trasciende el ámbito ginecológico para posicionarse como un trastorno endocrino-metabólico complejo. Ambas denominaciones, SOP y SOMP, coexistirán durante un período de transición, por lo que en la presente revisión se emplean de forma equivalente.

Las pacientes con SOP/SOMP presentan una reducción drástica de bacterias productoras de AGCC, lo que altera directamente el funcionamiento del estroboloma. Este conjunto de genes bacterianos regula la circulación enterohepática de los estrógenos a través de la enzima beta-glucuronidasa. La disbiosis reduce la desconjugación de los estrógenos activos, alterando su excreción

y retroalimentación hormonal (Baker et al., 2017; Qi et al., 2019).

A la par, la endotoxemia metabólica por translocación de LPS activa la vía NF- κ B, incrementando la síntesis de citocinas inflamatorias que exacerban la resistencia periférica a la insulina. Dado que la insulina actúa de forma sinérgica estimulando a las células de la teca ovárica y suprarrenal, la hiperinsulinemia resultante favorecería la síntesis excesiva de andrógenos, lo que podría perpetuar la disfunción ovulatoria y las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo (He & Li, 2020; Lindheim et al., 2017; Torres et al., 2018; Zeng et al., 2019).

- *Mecanismo predominante: disfunción del estroboloma, hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal estimulado por hiperinsulinemia compensatoria.*
- *Citocinas y mediadores clave: TNF- α , IL-6.*
- *Metabolitos alterados: ácidos biliares primarios $\uparrow$, ácidos biliares secundarios $\downarrow$.*
- *Aplicación clínica potencial: cambios dietéticos específicos orientados a mejorar la sensibilidad a la insulina, uso de prebióticos, fibra soluble y simbióticos como coadyuvantes en el control metabólico del síndrome.*

3.14 Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD)

Debido a la conexión anatómica directa a través del sistema venoso portal, el hígado es el órgano más expuesto a los metabolitos y toxinas que se filtran desde la luz intestinal (Tang et al., 2017; Lau et al., 2025). En pacientes con MASLD se describe una disbiosis marcada que altera la conversión de ácidos biliares primarios a secundarios, lo que deprime la señalización de los receptores hepáticos FXR y TGR5, desregulando el control de la lipogénesis y propiciando el depósito de triglicéridos en el parénquima hepático (Wu et al., 2015).

El incremento en la filtración de LPS a través de un epitelio dañado se asocia con la activación de los receptores TLR4 de las células de Kupffer, los macrófagos residentes del hígado, desencadenando una respuesta proinflamatoria mediada por NF- κ B y el inflamasoma NLRP3. Esta inflamación sostenida promueve la transición de la esteatosis simple hacia la esteatohepatitis y activa a las células estrelladas hepáticas, las cuales inician la producción descontrolada de colágeno y el desarrollo de fibrosis progresiva. Adicionalmente, se describe una producción incrementada de etanol de origen endógeno por parte de taxones bacterianos oportunistas, como *Escherichia coli*, lo que perpetúa el daño celular por estrés oxidativo directo (Tang et al., 2017; Zhang et al., 2018).

- *Mecanismo predominante: inflamación portal estéril por sobrecarga de LPS, activación de células de Kupffer y fibrogénesis mediada por células estrelladas.*
- *Citocinas y mediadores clave: TNF- α , IL-6, IL-1 β .*
- *Metabolitos alterados: etanol endógeno $\uparrow$, AGCC $\downarrow$, señalización de FXR/TGR5 $\downarrow$.*

- *Aplicación clínica potencial: intervenciones dietéticas dirigidas a modular la microbiota, uso de simbióticos protectores de la barrera intestinal y ensayos experimentales con trasplante de microbiota fecal (TMF) para frenar la progresión de la fibrosis hepática.*

Enfermedad	Mecanismo predominante	Citocinas y mediadores clave	Metabolitos alterados	Aplicación clínica potencial
Obesidad	Balance energético y remodelación inflamatoria del tejido graso	TNF- α , IL-6, IL-1 β	AGCC $\downarrow$, GLP-1/PYY $\downarrow$	Fibra dietética, prebióticos/probióticos, agonistas de GLP-1
DM2	Resistencia a la insulina (bloqueo de IRS-1) y daño de la célula beta	TNF- α , IL-1 β , IL-6	AGCC $\downarrow$, ácidos biliares secundarios $\downarrow$	Pautas nutricionales, simbióticos, posbióticos
DM1	Destrucción autoinmune de la célula beta mediada por linfocitos T (Treg/Th17)	IL-17, IL-1 β , IL-18, IFN- γ	Butirato $\downarrow$, zonulina $\uparrow$	Restaurar tolerancia inmune (fase experimental)
ETAI (Hashimoto/Graves)	Mimetismo molecular y absorción deficiente de oligoelementos	TNF- α , IL-6, IFN- γ	Yodo, selenio y zinc con menor biodisponibilidad	Probióticos, corrección de micronutrientes, optimizar levotiroxina
SOP/SOMP	Alteración del estroboloma e hiperandrogenismo secundario a hiperinsulinemia	TNF- α , IL-6	Ácidos biliares primarios $\uparrow$, ácidos biliares secundarios $\downarrow$	Modulación dietética, suplementación con fibra y simbióticos
MASLD	Endotoxemia portal, inflamación de células de Kupffer y desarrollo de fibrosis	TNF- α , IL-6, IL-1 β	Etanol endógeno $\uparrow$, AGCC $\downarrow$	Restauración de barrera epitelial, TMF (experimental)

Tabla 1. Síntesis comparativa de los mecanismos inflamatorios intestinales, mediadores y aplicaciones clínicas potenciales por enfermedad endocrina. AGCC: ácidos grasos de cadena corta; TMF: trasplante de microbiota fecal.

3.2 **Perspectivas terapéuticas**

El descubrimiento del papel que desempeña la salud intestinal en la modulación del sistema endocrino ha impulsado la búsqueda de terapias dirigidas a restaurar la barrera epitelial, modular el microbioma y reducir la inflamación sistémica de bajo grado.

3.3 **Intervenciones nutricionales, prebióticos y probióticos**

La terapia nutricional, con especial énfasis en el aporte de fibra fermentable, representa la herramienta más directa y segura para potenciar la síntesis de AGCC y recuperar la eubiosis intestinal. La administración dirigida de prebióticos, como la inulina y los fructooligosacáridos, alimenta selectivamente a las bacterias productoras de butirato. Por su parte, la suplementación con probióticos, destacando cepas de los géneros Lactobacillus y Bifidobacterium, ha demostrado en ensayos clínicos una capacidad modesta pero consistente para reducir marcadores inflamatorios sistémicos y optimizar la sensibilidad a la insulina (Cani & Van Hul, 2024).

3.4 **Simbióticos, posbióticos y psicobióticos**

El uso de simbióticos busca aprovechar la acción conjunta del prebiótico y el probiótico en una sola formulación. En paralelo, ha surgido con fuerza el uso de posbióticos, que consisten en el empleo

de metabolitos bacterianos purificados o bacterias inactivadas. Esta estrategia elimina los riesgos biológicos de administrar microorganismos vivos, una ventaja de gran relevancia en pacientes inmunodeprimidos o con una mucosa intestinal severamente dañada. Asimismo, se investiga el uso de psicobióticos, capaces de regular el eje intestino-cerebro, como terapia coadyuvante en trastornos con un fuerte componente neuroendocrino, como la obesidad o el SOP/SOMP.

3.5 Trasplante de microbiota fecal (TMF)

El TMF consiste en transferir un ecosistema microbiano depurado desde un donante sano al tracto digestivo de un receptor. Aunque su uso clínico estándar se restringe al tratamiento de la infección recurrente por *Clostridioides difficile*, múltiples ensayos clínicos exploran su viabilidad para revertir la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática en pacientes con obesidad, DM2 o MASLD. No obstante, la duración de sus beneficios metabólicos y la seguridad biológica a largo plazo aún son objeto de discusión científica (Zhang et al., 2018).

3.6 Microbiota personalizada, metabolómica y metagenómica

El desarrollo de las ciencias ómicas ha impulsado este campo de estudio. El perfilado metagenómico y metabolómico de las muestras biológicas permite conocer con precisión la dotación genética y la actividad metabólica del microbioma de cada paciente. Este enfoque abre el camino a la medicina de precisión o microbiota personalizada, diseñando pautas dietéticas y suplementos microbianos adaptados a las deficiencias biológicas de cada individuo, alejándose del modelo de tratamiento genérico (Fan & Pedersen, 2021).

3.7 Inteligencia artificial aplicada al microbioma y biomarcadores microbianos

La incorporación de modelos de aprendizaje automático permite analizar grandes bases de datos metagenómicos para identificar firmas microbianas predictivas. En el futuro, estas herramientas informáticas facilitarán el diagnóstico temprano de disfunciones del eje intestino-endocrino antes del desarrollo de síntomas clínicos evidentes, permitiendo además predecir qué pacientes responderán de forma óptima a una determinada intervención terapéutica. Sin embargo, la estandarización metodológica y la validación de estos modelos informáticos en poblaciones diversas siguen siendo requisitos indispensables para su uso clínico de rutina.

4. DISCUSIÓN

El análisis integral de la literatura científica sugiere que la inflamación intestinal, sostenida por la disbiosis y el fallo de la barrera epitelial, actúa como un factor transversal que amplifica el desarrollo de múltiples enfermedades endocrinas. Sin embargo, una mirada analítica y crítica sobre la evidencia actual revela matices y áreas de controversia que la investigación clínica aún debe resolver.

En primer lugar, los cambios en la estructura de la microbiota no se presentan con una firma homogénea en todas las patologías. Mientras que en trastornos metabólicos como la obesidad y la DM2 se observa de manera consistente una pérdida generalizada de la diversidad bacteriana y de los géneros productores de butirato (Fan & Pedersen, 2021), en patologías de base inmunológica como la DM1 el factor crítico suele ser la pérdida selectiva de taxones específicos de forma previa a la seroconversión, sin que ocurran necesariamente cambios drásticos en la riqueza global del ecosistema (Vatanen et al., 2018). Esto indica que no existe una única firma microbiana patológica común, sino patrones de disbiosis adaptados al perfil inmunometabólico de cada enfermedad.

En segundo lugar, el debate sobre la causalidad sigue abierto. Aunque los modelos animales permiten confirmar mecanismos bioquímicos precisos mediante la manipulación directa del microbioma (Koh et al., 2016), la mayor parte de la evidencia científica en seres humanos se apoya en estudios transversales u observacionales. Estos diseños metodológicos no permiten esclarecer si la disbiosis es el factor iniciador que propicia el daño endocrino, o si representa una consecuencia del propio estado inflamatorio, los cambios en la alimentación o las terapias farmacológicas instauradas. Estudios prospectivos de seguimiento a largo plazo, como el protocolo TEDDY en DM1 (Vatanen et al., 2018; Blok et al., 2025), constituyen la herramienta metodológica más sólida para dilucidar esta relación temporal, mientras que en condiciones como el SOP/SOMP (Teede et al., 2026) o la MASLD (Lau et al., 2025) la evidencia es predominantemente correlacional.

En tercer lugar, es necesario diferenciar claramente las vías inflamatorias implicadas. En la DM1 y las ETAI predomina una pérdida de autotolerancia y un ataque autoinmune específico de tejido conducido por el desequilibrio en el eje celular Treg/Th17 y procesos de mimetismo molecular (Starosz et al., 2022; Virili et al., 2018). Por el contrario, en la obesidad, la DM2 y la MASLD asistimos a una inflamación de carácter metabólico y estéril liderada por la endotoxemia y la sobreactivación de la vía TLR4/NLRP3, sin la participación de autoanticuerpos (Cani & Van Hul, 2024; Zhang et al., 2018). El SOP/SOMP se sitúa en un punto de confluencia intermedio, combinando la respuesta metabólica inflamatoria con disfunciones endocrinas específicas mediadas por la alteración estrogénica a través del estroboloma (Baker et al., 2017; Qi et al., 2019). Reconocer estas diferencias metodológicas es crucial para evitar el sesgo de proponer tratamientos idénticos para entidades con orígenes biológicos tan distantes.

Por último, el análisis de las intervenciones terapéuticas revela una notable disparidad en la calidad de la evidencia. Si bien los prebióticos y probióticos han mostrado beneficios modestos pero reproducibles en el control glucémico y la inflamación sistémica en pacientes con obesidad y DM2 (Cani & Van Hul, 2024), la literatura respecto a su utilidad en ETAI o SOP/SOMP se compone principalmente de estudios piloto con limitaciones en el tamaño de la muestra y tiempos de seguimiento breves (Sawicka-Gutaj et al., 2022). Asimismo, el trasplante de microbiota fecal, a pesar de su gran potencial

conceptual, aún carece de protocolos estandarizados que demuestren una eficacia metabólica sostenida en el tiempo (Zhang et al., 2018).

Estas limitaciones metodológicas, sumadas a la gran variabilidad biológica que existe en el microbioma humano según factores geográficos, dietéticos y de estilo de vida, exigen el desarrollo de ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo que incorporen herramientas metagenómicas estandarizadas para consolidar el papel terapéutico del microbioma en la endocrinología moderna.

5. CONCLUSIONES

La inflamación intestinal derivada de la disbiosis y el consecuente fallo en la barrera epitelial se consolida como un factor transversal clave en la patogenia de diversos trastornos endocrinos, incluyendo la obesidad, la diabetes tipo 1 y 2, las tiroidopatías autoinmunes, el SOP/SOMP y la MASLD. La activación crónica del receptor TLR4, del factor de transcripción NF- κ B y del inflamasoma NLRP3, unida al déficit de metabolitos protectores como los AGCC y a la alteración de hormonas enteroendocrinas (GLP-1 y PYY), constituye la base mecanicista que conecta la salud intestinal con el desarrollo de la resistencia a la insulina y la desregulación inmunometabólica. No obstante, cada patología presenta un perfil biológico diferencial que la distingue: el desbalance metabólico en la obesidad y la DM2, el ataque autoinmune selectivo en la DM1 y las ETAI, la alteración reproductivo-hormonal en el SOP/SOMP, y la sobrecarga portal en la MASLD.

Aunque las terapias orientadas a modular el microbioma (prebióticos, probióticos, simbióticos, posbióticos y TMF) representan vías de tratamiento con un potencial considerable, la evidencia clínica actual sigue mostrando limitaciones y heterogeneidad. Para que estas intervenciones puedan incorporarse con seguridad y eficacia a las guías de práctica clínica de la endocrinología, resulta imprescindible el desarrollo de ensayos clínicos de diseño prospectivo, con un

mayor tamaño de muestra y seguimiento temporal extendido, respaldados además por la validación de biomarcadores microbianos precisos.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen a sus familias por su constante apoyo durante la realización de este proyecto.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existe conflicto de intereses con su investigación

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org/>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

<i>Participar activamente en:</i>	<i>Autor 1.</i>	<i>Autor 2.</i>	<i>Autor 3.</i>	<i>Autor 4.</i>
<i>Conceptualización</i>	X	X	X	X
<i>Análisis formal</i>	X	X	X	X
<i>Adquisición de fondos</i>	X	X	X	X
<i>Investigación</i>	X	X	X	X
<i>Metodología</i>	X	X	X	X
<i>Administración del proyecto</i>	X	X	X	X
<i>Recursos</i>	X	X	X	X
<i>Redacción –borrador original</i>	X	X	X	X
<i>Redacción –revisión y edición</i>	X	X	X	X
<i>La discusión de los resultados</i>	X	X	X	X
<i>Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.</i>	X	X	X	X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Alkader, D. A. A., Asadi, N., Solangi, U., Singh, R., Rasuli, S. F., Farooq, M. J., Raheela, F. N. U., Waseem, R., Gilani, S. M., Abbas, K., Ahmed, M., Tanoh, D. B., Shah, H. H., Dulal, A., Hussain, M. S., & Talpur, A. S. (2023). Exploring the role of gut microbiota in autoimmune thyroid disorders: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 14, Article 1238146. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1238146>

Baker, J. M., Al-Nakkash, L., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2017). Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*, 103, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>

Blok, L., Hanssen, N., Nieuwdorp, M., & Rampanelli, E. (2025). From microbes to metabolites: Advances in gut microbiome research in type 1 diabetes. *Metabolites*, 15(2), Article 138. <https://doi.org/10.3390/metabo15020138>

Cani, P. D. (2018). Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut*, 68(9), 1716–1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>

Cani, P. D., & Van Hul, M. (2024). Gut microbiota in overweight and obesity: Crosstalk with adipose tissue. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 21(3), 164–183. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00867-z>

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>

G. W., Harmsen, H. J., & Vaarala, O. (2013). Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes*, 62(4), 1238–1244. <https://doi.org/10.2337/db12-0526>

de Vos, W. M., Tilg, H., Van Hul, M., & Cani, P. D. (2022). Gut microbiome and health: Mechanistic insights. *Gut*, 71(5), 1020–1032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>

Dmytriv, T. R., Storey, K. B., & Lushchak, V. I. (2024). Intestinal barrier permeability: The influence of gut microbiota, nutrition, and exercise. *Frontiers in Physiology*, 15, Article 1380713. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1380713>

- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98–107. <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55–71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
- He, F. F., & Li, Y. M. (2020). Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: A review. *Journal of Ovarian Research*, 13, Article 73. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>
- Knip, M., & Siljander, H. (2016). The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(3), 154–167. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.218>
- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 165(6), 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- Lau, H. C.-H., Zhang, X., & Yu, J. (2025). Gut microbiome in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and associated hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 22(9), 619–638. <https://doi.org/10.1038/s41575-025-01089-1>
- Lindheim, L., Bashir, M., Münzker, J., Trummer, C., Zachhuber, V., Leber, B., Horvath, A., Pieber, T. R., Gorkiewicz, G., Stadlbauer, V., & Obermayer-Pietsch, B. (2017). Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A pilot study. *PLoS ONE*, 12(1), Article e0168390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168390>
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2, Article 17023. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1600266>
- Martin, A. M., Sun, E. W., Rogers, G. B., & Keating, D. J. (2019). The influence of the gut microbiome on host metabolism through the regulation of gut hormone release. *Frontiers in Physiology*, 10, Article 428. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00428>
- Matar, A., Damianos, J. A., Jencks, K. J., & Camilleri, M. (2024). Intestinal barrier impairment, preservation, and repair: An update. *Nutrients*, 16(20), Article 3494. <https://doi.org/10.3390/nu16203494>
- Qi, X., Yun, C., Sun, L., Xia, J., Wu, Q., Wang, Y., Wang, L., Zhang, Y., Liang, X., Wang, L., Gonzalez, F. J., Patterson, A. D., Liu, H., Mu, L., Zhou, Z., Zhao, Y., Li, R., Liu, P., Zhong, C., ... Qiao, J. (2019). Gut microbiota–bile acid–interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nature Medicine*, 25(8), 1225–1233. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0509-0>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1), Article 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Sapone, A., de Magistris, L., Pietzak, M., Clemente, M. G., Tripathi, A., Cucca, F., Lampis, R., Kryszak, D., Carteni, M., Generoso, M., Iafusco, D., Prisco, F., Laghi, F., Riegler, G., Carratu, R., Counts, D., & Fasano, A. (2006). Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes*, 55(5), 1443–1449. <https://doi.org/10.2337/db05-1593>
- Sawicka-Gutaj, N., Gruszczyński, D., Zawalna, N., Nijakowski, K., Muller, I., Karpiński, T., Salvi, M., & Ruchała,

- M. (2022). Microbiota alterations in patients with autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), Article 13450. <https://doi.org/10.3390/ijms232113450>
- Starosz, A., Jamiołkowska-Sztabkowska, M., Głowińska-Olszewska, B., Moniuszko, M., Bossowski, A., & Grubczak, K. (2022). Immunological balance between Treg and Th17 lymphocytes as a key element of type 1 diabetes progression in children. *Frontiers in Immunology*, 13, Article 958430. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.958430>
- Tang, W. H. W., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017). Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research*, 120(7), 1183–1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- Teede, H. J., Bahri Khomami, M., Morman, R., Laven, J. S. E., et al. (2026). Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: A multistep global consensus process. *The Lancet*, 407(10545), 2329–2339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00717-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00717-8)
- Torres, P. J., Siakowska, M., Banaszewska, B., Pawelczyk, L., Duleba, A. J., Kelley, S. T., & Thackray, V. G. (2018). Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(4), 1502–1511. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02153>
- Vaarala, O. (2008). Leaking gut in type 1 diabetes. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24(6), 701–706. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32830e6d98>
- Vatanen, T., Franzosa, E. A., Schwager, R., Tripathi, S., Arthur, T. D., Vehik, K., Lernmark, Å., Hagopian, W. A., Rewers, M. J., She, J. X., Toppari, J., Ziegler, A. G., Akolkar, B., Krischer, J. P., Stewart, C. J., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., Gevers, D., Lähdesmäki, H., ... Xavier, R. J. (2018). <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0620-2>
- Virili, C., & Centanni, M. (2017). “With a little help from my friends” – The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 458, 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.053>
- Virili, C., Fallahi, P., Antonelli, A., Benvenga, S., & Centanni, M. (2018). Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 19(4), 293–300. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9467-y>
- Virili, C., Stramazzo, I., & Centanni, M. (2021). Gut microbiome and thyroid autoimmunity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(3), Article 101506. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101506>
- Wu, H., Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2015). Linking microbiota to human diseases: A systems biology perspective. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(12), 758–770. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.09.011>
- Zeng, B., Lai, Z., Sun, L., Zhang, Z., Yang, J., Li, Z., Zhang, W., & Wei, H. (2019). Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): A pilot study. *Research in Microbiology*, 170(1), 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2018.09.002>
- Zhang, F., Cui, B., He, X., Nie, Y., Wu, K., Fan, D., & FMT-standardization Study Group. (2018). Microbiota transplantation: Concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein & Cell*, 9(5), 462–473. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0541-8>
- Zhou, H., Sun, L., Zhang, S., Zhao, X., Gang, X., & Wang, G. (2020). Evaluating the causal role of gut microbiota in type 1 diabetes and its possible pathogenic mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*, 11, Article 125. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00125>