

Eje intestino–disco intervertebral. Relación entre la disbiosis y el dolor lumbar debido a la degeneración del disco intervertebral. Revisión de la literatura.

Suarez–Gómez Santiago Andrés¹,
Acevedo–González Juan Carlos².

Referencias

¹Médico Interno, Facultad de medicina, Semillero de Neurocirugía, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Ingeniero Biomédico, Facultad de ingeniería, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia

²Neurocirujano especialista en Neurocirugía funcional y estereotaxia, manejo de dolor y espasticidad. Profesor Titular, Facultad de medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Título en inglés

Intervertebral disk–gut axis. Relation between dysbiosis and lumbar pain due to intervertebral disk degeneration. Literature Review.

Correspondencia

Suárez–Gómez Santiago Andrés

Correo electrónico

suarez-santiago@javeriana.edu.co
Tel: +57 320 848 6754

Patrocina



Resumen

El dolor lumbar es una patología con alta incidencia y prevalencia a nivel mundial, generando altos costos para el sistema de salud y perjudicando la calidad de vida de los pacientes. Entre sus causas se encuentra la degeneración del disco intervertebral. Existen varios mecanismos fisiopatológicos para entender y tratar el dolor lumbar debido a la degeneración discal. Entre estas se está poniendo en discusión el papel que cumple el microbioma en la regulación del disco intervertebral. Se conoce la influencia que tiene el microbioma en otras áreas y sistemas del cuerpo humano. Este artículo consiste en una revisión de literatura para compilar los procesos por los cuales el microbioma tiene un impacto en el disco intervertebral y cómo entender esto puede llevar a novedosas herramientas para el tratamiento del dolor lumbar.

Palabras clave

Disbiosis, Disco Intervertebral, Eje intestino-disco intervertebral, Lumbago, Microbioma

Abstract

Lumbar pain is a disease with high incidence and prevalence worldwide, generating high healthcare system costs and reducing patient quality of life. Amongst the causes, intervertebral disk degeneration must be considered. Various pathological mechanisms exist to understand and further treat lumbar pain due to intervertebral disk degeneration. Amongst these processes, the role of gut microbiome to regulate the intervertebral disk is being highlighted. It is known that the microbiome affects other areas and systems inside the human body. This paper is a literature review which has the objective to compile the processes in which the microbiome impacts the intervertebral disk, and how its understanding may lead to novel tools to treat lumbar pain.

Keywords

Dysbiosis, Gut-Intervertebral Disk Axis, Intervertebral Disk, Lumbago, Microbiome

Introducción

El dolor lumbar o lumbago se define como una sensación dolorosa delimitada a posterior entre las costillas inferiores y la cresta glútea horizontal. En la literatura se reporta con una prevalencia aproximada del 20% pero algunos artículos reportan hasta de un 84%. Es la segunda razón más común por la cual los trabajadores de oficina visitan al médico (1,2). Entre las causas de lumbago se encuentra la degeneración del disco vertebral, entre otras causas anatómicas (3). Los tratamientos incluyen intervenciones multidisciplinarias con fisioterapia, acupuntura e intervenciones farmacológicas analgésicas que incluyen AINES y opioides. En algunos casos se realiza una intervención quirúrgica como descompresión espinal. Todo con el objetivo de aliviar el dolor, aumentar la movilidad y mejorar la calidad de vida del paciente (4).

Sin embargo, se encuentra en investigación otro abordaje para el

tratamiento del lumbago. La literatura científica actual correlaciona el beneficio entre una microbiota intestinal balanceada con una disminución de complicaciones y problemas de salud. Esta flora intestinal se forma in útero y se reconfigura dependiendo de si se cursa con parto natural, cesárea, hábitos alimenticios y dieta. Entre las funciones de estos microorganismos simbiotes está la digestión de carbohidratos complejos, los cuales son sustratos para regular la respuesta inmune, inflamatoria y expresión epigenética. También ayudan en la síntesis de vitaminas como B12, K, Biotina, entre otras. De las propiedades más estudiadas del microbioma se encuentra la inflamación y propiedades antiinflamatorias. Por lo tanto, un desbalance de estas bacterias, también conocido como disbiosis, se considera como factor de riesgo para múltiples enfermedades (5-7). Profundizar en esta temática puede llevar a un diferente y novedoso enfoque para manejar el dolor lumbar basado en la degeneración del disco intervertebral, lo cual es el objetivo de esta revisión. Profundizar en la fisiopatología de la degeneración discal y su concatenación con el microbioma para plantear balances de la flora bacteriana como tratamiento novedoso para esta patología.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática y revisión de la literatura en las diferentes bases de datos. Las tres bases de datos escogidas para la búsqueda fueron Pubmed, Scopus y Science Direct. Se utilizaron como patrones de búsqueda las siguientes palabras claves: “Lumbago”, “Lower Back Pain”, “Dysbiosis” y “Gut Microbiota”. Posteriormente se aplicaron operadores booleanos como “AND” y “OR” para obtener una fórmula de búsqueda de artículos relevantes. La fórmula es la siguiente: ((“Lower Back Pain” OR “Lumbago”) AND (“Dysbiosis” OR “Gut Microbiome”)). Se encontraron un total de 2 artículos en PubMed, 24 en Scopus y 84 en ScienceDirect para un total de 110 artículos, de los cuales se exportaron los resultados de búsqueda en Rayyan. Esta es una herramienta para compilar todos los resultados obtenidos en la literatura y generar un archivo compartido entre investigadores para que cada uno, de manera independiente den su opinión y permitan filtrar los artículos para el desarrollo de la investigación y posteriormente compararlos. Se aplicó un primer filtro de comparación de bases de datos, para identificar artículos duplicados. Fueron 27 artículos únicos que fueron evaluados por los dos autores a partir de sus resúmenes buscando determinar su pertinencia frente a los objetivos de la investigación. De los artículos encontrados, existen reportes de caso que abordan en su definición el microbioma y su papel en procesos fisiopatológicos, sin embargo, no ahondan en el eje microbiota- disco intervertebral. Otros artículos que hablan acerca de hábitos alimenticios y salud osteomuscular pero no abordan mecanismos fisiopatológicos

Tabla 1.

Autor	Título	Temática
Rajasekaran, S., Soundararajan, D.C.R., Tangavel, C. et al.	Human intervertebral discs harbour a unique microbiome and dysbiosis determines health and disease	Estudio experimental. Recolectaron muestras de discos de pacientes en muerte cerebral de manera voluntaria. Posteriormente se extrajo el DNA genómico y proteínas y se analizó. Esto demostraba la presencia de bacterias en todos los especímenes recolectados, contraargumentando la idea de que el disco intervertebral es estéril
Li, W., Lai, K., Chopra, N. et al.	Gut-disc axis: A cause of intervertebral disc degeneration and low back pain?	Revisión de la literatura. Propone tres mecanismos potenciales para la degeneración del disco intervertebral como la traslocación bacteriana por la barrera epitelial intestinal, los mecanismos regulatorios de la mucosa e inmunes y finalmente, la formación y regulación de metabolitos en el lumen intestinal para posterior difusión en el disco intervertebral
Yao, B., Cai, Y., Wang, W., Deng, J., Zhao, L., Han, Z., & Wan, L.	The Effect of Gut Microbiota on the Progression of Intervertebral Disc Degeneration	Modelo Experimental. Trasplante de material en ratas que padecen de degeneración del disco intervertebral para un posterior análisis molecular e histológico del disco donde se concluye un alivio sintomatológico e histopatológico en el disco intervertebral
Ogunrinola, G. A., Oyewale, J. O., Oshamika, O. O., & Olasehinde, G. I.	The Human Microbiome and Its Impacts on Health	Revisión de la literatura. Narra sobre la traslocación bacteriana y la disbiosis sistémica, causando diversas patologías por este mecanismo.
Shreiner AB, Kao JY, Young VB.	The gut microbiome in health and in disease	Revisión de la literatura. Profundiza sobre los mecanismos del microbioma, cómo tiene utilidad metabólica en la digestión de varias macromoléculas y la formación de ácidos grasos de cadena corta. También indaga sobre la interacción de estos ácidos grasos y la respuesta que tiene en el sistema inmune para modulación de respuestas inflamatorias.
Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, Trancassini M, Passariello C, Pantanella F, Schippa S.	Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. Int J Environ Res Public Health	Revisión de la literatura. Menciona sobre prebióticos y probióticos, la importancia de una dieta balanceada y otras opciones terapéuticas como el trasplante de materia fecal y terapia con bacteriófagos o bacterias depredadoras

Tabla 1. Título y temática de los artículos escogidos finalmente para entender el papel del microbioma en procesos fisiológicos y los diferentes mecanismos fisiopatológicos entre la disbiosis y la degeneración del disco intervertebral (10, 12-16).

que aportan a esta revisión, y otros artículos que hablan acerca de patologías prevalentes como la hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular donde se menciona como comorbilidad el lumbago, pero no hay un enfoque hacia la fisiopatología del disco intervertebral. Otros artículos tenían en alguna porción las palabras utilizadas en los filtros, pero no tenían relevancia alguna con el tema a tratar. Debido a estas razones, el escrutinio de los dos autores llevó a la selección de los 6 artículos listados en la Tabla 1. Se utilizó la herramienta Prisma 2020 para realizar un esquema del proceso de filtrado. (Figura 1)

Figura 1.

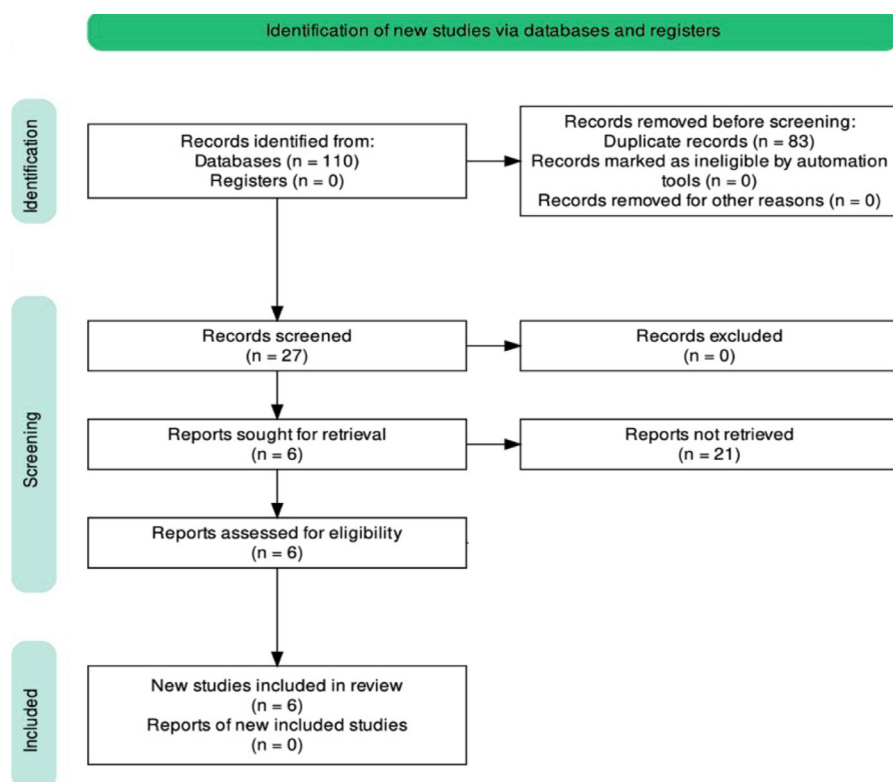


Figura 1. Proceso de Filtrado esquematizado por Prisma2020, en el cual se demuestra el proceso por el cual se excluyen los resultados de literatura hasta llegar a los artículos usados finalmente.

Resultados

Eje Microbiota-Cerebro

Existen diferentes mecanismos de comunicación entre el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal. Estos tienen como propósito regular reflejos intestinales, peristalsis, mensajes endocrinos entéricos, modulación inmune, entre otras. Esto también afecta el cerebro al modular respuestas emocionales y funciones cognitivas, lo cual denota una interacción bidireccional. Esta red se entretiene de la cooperación entre el sistema nervioso central, sistema nervioso autónomo, sistema nervioso entérico y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal con el tracto gastrointestinal. El microbioma intestinal es relevante en

este contexto ya que se ha reportado que modula diversas patologías y en la disbiosis se asocia con ansiedad, depresión, hipersensibilidad visceral, síndrome del intestino irritable, disfunción de memoria, etc. También el microbioma parece afectar la excitabilidad de neuronas aferentes intestinales, influencia la liberación de péptidos entero-endocrinos celulares, metaboliza ácidos grasos de cadena corta útiles para inmunomodulación, modula la permeabilidad de la barrera epitelial intestinal, regula cascadas correlacionadas con depresión, entre otras (8,9). Esta participa en la regulación y modulación de varios mecanismos fisiológicos y alteraciones en el equilibrio de estos procesos se concatenan con la disbiosis bacteriana. Por lo tanto, el microbioma intestinal cumple también un rol en relación con el dolor lumbar.

Eje Microbiota-Disco Vertebral

La interacción que ocurre entre las bacterias saprófitas en la piel y el intestino pueden tener un impacto en la fisiología del disco intervertebral. Aunque se pensaba anteriormente que el disco intervertebral sano era estéril, se han documentado varios especímenes bacterianos en discos sanos. También se puede comparar esta flora y es diferente a la flora presente en degeneración y herniación del disco. Estudios recientes demuestran la relación que existe entre un disco intervertebral sano y bacterias como Actinobacteria y Saccharopolyspora, al igual que diferentes bacilos que se correlacionan con degeneración y herniación del disco. La disbiosis tiene un efecto sobre el disco intervertebral relevante (10).

Los procesos inflamatorios involucrados con la disbiosis liberan diferentes citoquinas e interleucinas que también se correlacionan positivamente con la degeneración del disco intervertebral. La disbiosis intestinal aumenta la permeabilidad del epitelio del intestino. Los productos metabólicos de las bacterias como ácidos grasos de cadena corta, debido al aumento de la permeabilidad del epitelio, son más propensos a entrar al torrente sanguíneo y modificar variables fisiológicas. Por ejemplo, estos ácidos grasos tienen afinidad con receptores celulares que modulan la presión arterial, aumentándola. Los lipopolisacáridos bacterianos también se difunden, lo cual activa una respuesta inmune. Estos lipopolisacáridos contribuyen en parte a la desensibilización hacia la insulina. También se ha establecido una relación entre la hematopoyesis de la médula ósea y el microbioma. Esto se debe a mecanismos genéticos y epigenéticos en investigación (11).

La sensibilización a la insulina, concatenada con la modulación gastrointestinal que incluye los ácidos grasos de cadena corta, péptidos parecidos al glucagón y péptidos inhibitorios gástricos se correlacionan con modificaciones en la densidad mineral ósea. Esto significa que la regulación de la homeostasis gastrointestinal es una diana terapéu-

tica viable para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la densidad mineral ósea. El microbioma, sus metabolitos y moléculas liberadas al torrente sanguíneo pueden tener un impacto positivo o nocivo en diferentes huesos y cartílagos, incluyendo el disco intervertebral. La irrigación vascular en el disco sano e irrigación modificada debido a la neovascularización posterior a un daño lleva consigo moléculas que se relacionan con el microbioma intestinal que tienen un impacto en la fisiología discal.

La literatura propone tres diferentes métodos para que el microbioma interfiera en el disco intervertebral. Estos son traslocación bacteriana, respuesta inmune y moléculas regulatorias como nutrientes, metabolitos y otras moléculas. El disco intervertebral tiene un comportamiento similar al de la barrera hematoencefálica, aislando parcialmente esta área del resto del cuerpo humano. Aunque se consideraba como un ambiente estéril, estudios recientes demuestran que bacterias no nociceptivas cohabitan en este espacio. Sin embargo, este aislamiento disminuye una respuesta inmune en caso de infección. Así mismo, la falta de oxígeno genera un ambiente propicio para crecimiento de bacterias anaerobias. Cuando hay una disbiosis, si bacterias nocivas logran colonizar el disco intervertebral, se produce una cascada inflamatoria tardía, microfracturas y fibrosis. La regulación inmune gastrointestinal puede ser nociva para el disco intervertebral cuando se encuentra en disbiosis. La respuesta inflamatoria aumenta la permeabilidad de moléculas como citoquinas e interleucinas que pueden entrar en contacto con el espacio discal, causando una respuesta inmune inespecífica que daña el disco intervertebral. Finalmente, las bacterias nocivas liberan moléculas que aumentan la respuesta inmune. Se ha documentado que los ácidos grasos de cadena corta inhiben la resorción ósea por mecanismos genéticos y epigenéticos. También, estas moléculas se correlacionan con calcificación anormal y causan dolor neuropático debido a la desregulación de la respuesta inmune (12).

La desregulación del microbioma se puede corregir por diferentes métodos. Ya existen cascadas fisiopatológicas establecidas de la disbiosis, la degeneración del disco intervertebral y el dolor lumbar. Experimentos en ratas demuestran que procedimientos como trasplante de microbiota fecal disminuyen la concentración de moléculas inflamatorias, lo que en consecuencia alivia la respuesta inmune discal. También, este proceso modifica enzimas cuyo rol es modificar y reorganizar la composición de la matriz extracelular. Finalmente, este proceso genera una regulación negativa de la piroptosis (lisis celular programada por procesos inflamatorios) en el disco (13). Terapias que buscan regular el microbioma intestinal pueden impactar positivamente el disco intervertebral, disminuyendo el dolor lumbar en los pacientes.

Discusión

Las bacterias que componen el microbioma se desarrollan desde la vida intrauterina y se van modificando, dependiendo de factores como la edad, los estilos de vida, nutrición, genética, composición fisicoquímica del medio y enfermedades del huésped. Estos organismos pueden desarrollar un vínculo con el ser humano mediante simbiosis, comensalismo o interacciones patógenas. La mayor de esta cantidad del microbioma está en el sistema gastrointestinal. Las funciones principales incluyen el metabolismo de carbohidratos y grasas, síntesis de algunas vitaminas, metabolismo de ácidos biliares, homeostasis epitelial y regulación inmune. La disbiosis de estos microorganismos tiene conexión con enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, reacciones alérgicas, infección bacteriana por traslocación, entre otras (5,14,15). Diversas razones pueden generar una disbiosis, las cuales incluyen antibioticoterapia, enfermedades crónicas, estrés mental y físico. Como se habló anteriormente, estas bacterias pueden tener un impacto perjudicial en la fisiología del paciente, por lo que se plantearon métodos de tratamiento para balancear nuevamente la flora bacteriana.

Estos tratamientos consisten en probióticos y prebióticos. Los probióticos se definen como microorganismos vivos que se administran al paciente para generar un beneficio en salud. Entre los probióticos están enterococos, levaduras, *Escherichia Coli* y otros microorganismos que se catalogan como seguros para pacientes que inclusive están inmunocomprometidos. Por otro lado, los prebióticos son sustancias que promueven el crecimiento y actividad metabólica de los microorganismos que se usan en los probióticos. Los más comunes son oligosacáridos, inulina y lactulosa, los cuales mejoran el ambiente para proliferación de bacterias saprófitas y lo vuelven más desfavorable para bacterias adversas. La dieta mediterránea y atlántica también tienen un impacto positivo al disminuir la disbiosis. El trasplante de materia fecal también es una opción para regular el microbioma. Por último, bacteriófagos y bacterias depredadoras pueden ayudar también como tratamiento para la disbiosis (16).

En el disco intervertebral se conocen algunos mecanismos fisiopatológicos en los cuales la disbiosis genera daño que finalmente desemboca en un lumbago. La traslocación bacteriana se establece mediante el mecanismo transcelular por activación de canales y bombas de la membrana de los enterocitos que finalmente causa una pinocitosis por parte del enterocito hacia la bacteria. El mecanismo para-celular se da por las uniones intercelulares como las uniones adherentes entre otras. El daño causado a los enterocitos por microorganismos patógenos disminuye la integridad de estas uniones, aumentando la permeabilidad, lo cual facilita la traslocación bacteriana al torrente sanguíneo (17). La cascada inmune generada por estas bacterias, debido a sus

detritos y la probabilidad de colonización del disco generan un daño, que genera pérdida de función de este, causando dolor lumbar. Por lo tanto, es menester el estudio de la relación que existe entre el microbioma y el disco intervertebral, ya que se pueden plantear terapias innovadoras. El trasplante de materia fecal funciona en ratones para la disminución de la sintomatología (13). El entendimiento de estas rutas fisiopatológicas, las cuales se ejemplifican en la figura 2, abre camino a tratamientos más innovadores del dolor lumbar modulando el microbioma intestinal.

Figura 2.

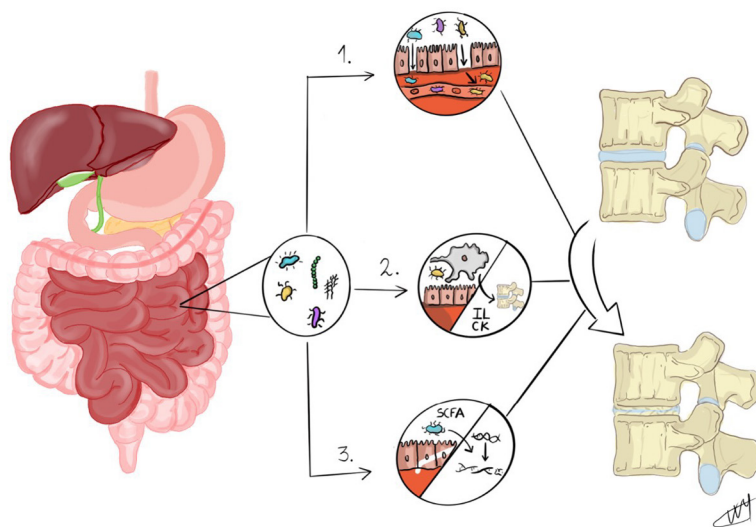


Figura 2. Esquema sobre los mecanismos fisiopatológicos enunciados previamente que se relacionan con la degeneración del disco intervertebral. 1: Traslación bacteriana por barrera epitelio-intestinal al torrente sanguíneo. 2: Mediadores inflamatorios como citoquinas (CK) e interleucinas (IL) que generan una respuesta inmune inespecífica, conllevando a cicatrización y fibrosis. 3: Productos metabólicos del microbioma EN DISBIOSIS como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) generan alteraciones genéticas y epigenéticas, inhibiendo mecanismos de resorción ósea, causando calcificación anormal, entre otras consecuencias.

Conclusiones

Debido a prevalencia y carga de enfermedad causada por el lumbago, es relevante el estudio de sus diferentes causas, incluyendo la degeneración del disco intervertebral. Para esto es menester el entendimiento de los diferentes mecanismos fisiopatológicos establecidos que pueden llevar a la degeneración del disco. Dadas las diferentes hipótesis de la fisiopatología recolectadas en la literatura esquematizadas en la figura 2 se puede ver claramente el papel que tiene el microbioma en este proceso degenerativo. Por lo tanto, se puede considerar como tratamiento para la degeneración del disco intervertebral, productos cuyo propósito es regular nuevamente el microbioma intestinal. El estudio de terapias que incluyen la administración de prebióticos, probióticos, trasplante de materia fecal, entre otras formas que equilibran nuevamente la población de bacterias saprófitas también puede tomarse en consideración para tratar el lumbago debido a la degeneración del disco intervertebral. Este tipo de tratamiento disminuye la probabilidad de un abordaje quirúrgico y puede ser la opción para

aliviar la causa del dolor crónico en este tipo de pacientes, impactando positivamente los costos del sistema y lo más importante, la calidad de vida del paciente.

Agradecimientos

Agradecemos a Valentina Velasco Muñoz, Estudiante de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, por la realización de la figura 2, de la cual ella es la autora.

Referencias bibliográficas

1. Casiano VE, Sarwan G, Dydyk AM, et al. Back Pain. [Updated 2022 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538173/>
2. Chiodo AE, Bhat SN, Van Harrison R, et al. Low Back Pain [Internet]. Ann Arbor (MI): Michigan Medicine University of Michigan; 2020 Nov. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572334/>
3. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Low back pain: Overview. 2012 Feb 9 [Updated 2019 Feb 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK284941/>
4. Varrassi, G., Moretti, B., Pace, M. C., Evangelista, P., & Iolascon, G. (2021). Common Clinical Practice for Low Back Pain Treatment: A Modified Delphi Study. *Pain and therapy*, 10(1), 589–604. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00249-w>
5. Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
6. Ferraris C, Elli M, Tagliabue A. Gut Microbiota for Health: How Can Diet Maintain A Healthy Gut Microbiota? *Nutrients*. 2020 Nov 23;12(11):3596. doi: 10.3390/nu12113596. PMID: 33238627; PMCID: PMC7700621.
7. Hills, R. D., Jr, Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., & Theberge, C. R. (2019). Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*, 11(7), 1613. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>
8. Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology*, 28(2), 203–209.
9. Appleton J. (2018). The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)*, 17(4), 28–32.
10. Rajasekaran, S., Soundararajan, D.C.R., Tangevel, C. et al. Human intervertebral discs harbour a unique microbiome and dysbiosis determines health and disease. *Eur Spine J* 29, 1621–1640 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00586-020-06446-z>
11. Santisteban, M. M., Kim, S., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2016). Brain-Gut-Bone Marrow Axis: Implications for Hypertension and Related Therapeutics. *Circulation research*, 118(8), 1327–1336. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.116.307709>
12. Li, W., Lai, K., Chopra, N. et al. Gut-disc axis: A cause of intervertebral disc degeneration and low back pain?. *Eur Spine J* 31, 917–925 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00586-022-07152-8>
13. Yao, B., Cai, Y., Wang, W., Deng, J., Zhao, L., Han, Z., & Wan, L. (2023). The Effect of Gut Microbiota on the Progression of Intervertebral Disc Degeneration. *Orthopaedic surgery*, 10.1111/os.13626. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/os.13626>
14. Ogunrinola, G. A., Oyewale, J. O., Oshamika, O. O., & Olasehinde, G. I. (2020). The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *International journal of microbiology*, 2020, 8045646. <https://doi.org/10.1155/2020/8045646>
15. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 Jan;31(1):69-75. doi: 10.1097/MOG.000000000000139. PMID: 25394236; PMCID: PMC4290017.
16. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, Trancassini M, Passariello C, Pantanella F, Schippa S. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug 7;15(8):1679. doi: 10.3390/ijerph15081679. PMID: 30087270; PMCID: PMC6121872.
17. Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleva R, Zilberstein B, Cecconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;22(4):464-71. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04933.x. PMID: 17376034.