

Eje intestino–sistema osteomioarticular: mecanismos fisiopatológicos y aplicaciones clínicas

Gut–osteomyoarticular axis: pathophysiological mechanisms and clinical applications

Vicente Manuel MARTÍNEZ CÁRDENAS¹, Vivian R. MENA MIRANDA²

¹ Children's Medical Center, Lake City, Florida, USA.

² Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana, Cuba.

Recibido: 1/septiembre/2025. Aceptado: 30/diciembre/2025.

RESUMEN

Introducción: La microbiota intestinal influye en procesos inmunológicos, endocrinos y metabólicos que impactan la homeostasis ósea, muscular y articular. Este eje intestino–sistema osteomioarticular integra metabolitos bacterianos, citoquinas y hormonas intestinales; su desregulación se relaciona con osteoporosis, sarcopenia y enfermedades articulares inflamatorias.

Objetivo: Revisar los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la microbiota intestinal con el sistema osteomioarticular y explorar aplicaciones clínicas potenciales.

Método: Revisión narrativa con elementos sistematizados (PRISMA 2020). Fuentes: PubMed/MEDLINE, Scopus/Embase y Web of Science (2015–2025). Criterios predefinidos para inclusión/exclusión, selección por pares, evaluación del sesgo (RoB2, ROBINS-I, JBI, SYRCLE) y calificación de certeza (GRADE). Se identificaron 612 registros; 58 estudios cumplieron criterios y se incorporaron a la síntesis cualitativa.

Resultados: La disbiosis intestinal incrementa la permeabilidad intestinal y la translocación de lipopolisacáridos, activando receptores TLR4 en hueso y cartílago, lo que favorece inflamación crónica y degradación de matriz. El desequilibrio Th17/Treg estimula la osteoclastogénesis, mientras que los ácidos grasos de cadena corta favorecen la función osteoblastica y muscular. Probióticos y prebióticos han mostrado

efectos antiinflamatorios y osteoprotectores en modelos animales y estudios piloto en humanos.

Conclusiones: El eje intestino–sistema osteomioarticular es un campo emergente con aplicaciones clínicas prometedoras. Su modulación mediante estrategias nutricionales y terapias dirigidas podría contribuir a la prevención y tratamiento de patologías metabólicas óseas y articulares.

PALABRAS CLAVE

Disbiosis intestinal; Inflamación sistémica; Eje intestino–hueso; Masa muscular; Osteoclastogénesis; Probióticos; Nutrición clínica.

ABSTRACT

Introduction: The gut microbiota influences immunological, endocrine, and metabolic processes that affect bone, muscle, and joint homeostasis. This gut–osteomyoarticular axis integrates bacterial metabolites, cytokines, and intestinal hormones; its dysregulation is associated with osteoporosis, sarcopenia, and inflammatory joint diseases.

Objective: To review the pathophysiological mechanisms linking the gut microbiota to the osteomyoarticular system and to explore potential clinical applications.

Methods: Narrative review with systematized methods (PRISMA 2020). Sources: PubMed/MEDLINE, Scopus/Embase, and Web of Science (2015–2025). Predefined eligibility criteria, dual screening, risk-of-bias assessment (RoB2, ROBINS-I, JBI, SYRCLE), and certainty grading (GRADE). Of 612 records identified, 58 studies were included in qualitative synthesis.

Correspondencia:

Vicente Manuel Martínez Cárdenas
vicente7757@yahoo.com

Results: Gut dysbiosis increases intestinal permeability and lipopolysaccharide translocation, activating TLR4 receptors in bone and cartilage, which promotes chronic inflammation and matrix degradation. Th17/Treg imbalance enhances osteoclastogenesis, whereas short-chain fatty acids stimulate osteoblast and muscle function. Probiotic and prebiotic interventions have shown anti-inflammatory and osteoprotective effects in animal models and pilot human studies.

Conclusions: The gut–osteomyoarticular axis is an emerging field with promising clinical applications. Its modulation through nutritional strategies and targeted therapies may contribute to the prevention and treatment of bone and joint metabolic disorders.

KEYWORDS

Gut dysbiosis; systemic inflammation; gut–bone axis; muscle mass; osteoclastogenesis; probiotics; clinical nutrition.

LISTADO DE ABBREVIATURAS

AGCC / SCFA: Ácidos grasos de cadena corta; Short-chain fatty acids.

Indoles: Indoles (derivados del triptófano); Indoles.

TMAO: Óxido de trimetilamina; Trimethylamine N-oxide.

AhR: Receptor de hidrocarburos aromáticos; Aryl hydrocarbon receptor.

NF-κB: Factor nuclear kappa-B; Nuclear factor kappa-B.

MAPK: Quinasa activada por mitógenos; Mitogen-activated protein kinase.

Wnt/β-catenina: Vía Wnt/β-catenina; Wnt/β-catenin pathway.

Runx2: Factor de transcripción Runx2; Runt-related transcription factor 2.

RANKL: Ligando del receptor activador de NF-κB; Receptor activator of NF-κB ligand.

OPG: Osteoprotegerina; Osteoprotegerin.

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina-1; Insulin-like growth factor-1.

mTOR: Diana mecanística de la rapamicina; mechanistic Target Of Rapamycin.

FXR: Receptor X de farnesoide; Farnesoid X receptor.

TGR5 (GPBAR1): Receptor biliar acoplado a proteína G; Takeda G-protein-coupled receptor 5.

LPS: Lipopolisacárido; Lipopolysaccharide.

TLR4: Receptor tipo Toll 4; Toll-like receptor 4.

Th17: Linfocitos T cooperadores 17; T helper 17 cells.

Treg: Linfocitos T reguladores; Regulatory T cells.

Eje HPA: Eje hipotálamo–hipófisis–adrenal; Hypothalamic–pituitary–adrenal axis.

GLP-1: Péptido similar al glucagón-1; Glucagon-like peptide-1.

GLP-2: Péptido similar al glucagón-2; Glucagon-like peptide-2.

PPY: Péptido YY; Peptide YY.

GH: Hormona de crecimiento; Growth hormone.

PTH: Hormona paratiroidea; Parathyroid hormone.

VDR: Receptor de vitamina D; Vitamin D receptor.

FGF23: Factor de crecimiento de fibroblastos-23; Fibroblast growth factor-23.

BA: Ácidos biliares; Bile acids.

DMO / BMD: Densidad mineral ósea; Bone mineral density.

DXA: Absorciometría de rayos X de doble energía; Dual-energy X-ray absorptiometry.

TBS: Índice trabecular óseo; Trabecular bone score.

P1NP: Propéptido N-terminal del procolágeno-1; Procollagen type-1 N-terminal propeptide.

CTX: Telopeptido C-terminal del colágeno-I; C-terminal telopeptide of type-I collagen.

OA: Osteoartritis; Osteoarthritis.

AR / RA: Artritis reumatoide; Rheumatoid arthritis.

WOMAC: Índice de Osteoartritis de Western Ontario y McMaster; Western Ontario and McMaster OA Index.

DAS28: Puntaje de actividad de la enfermedad-28; Disease Activity Score-28.

SPPB: Batería corta de rendimiento físico; Short Physical Performance Battery.

OVX: Modelo ovariectomizado; Ovariectomized model.

ECA / RCT: Ensayo clínico aleatorizado; Randomized controlled trial.

PRISMA: Ítems preferidos para reportar revisiones sistemáticas y metaanálisis; Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

RoB 2: Herramienta Cochrane revisada de riesgo de sesgo; Revised Cochrane Risk-of-Bias tool.

ROBINS-I: Riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados; Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions.

JKI: Instituto Joanna Briggs; Joanna Briggs Institute.

SYRCLE: Centro de Revisiones Sist. para Experimentación Animal; Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation.

GRADE: Sistema GRADE (certeza de evidencia); Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations.

INTRODUCCIÓN

El **eje intestino–sistema osteomioarticular** constituye un campo emergente de la investigación biomédica que integra las interacciones entre la microbiota intestinal, las hormonas enteroendocrinas y los mecanismos neuroendocrinos que repercuten en el hueso, el cartílago y el músculo esquelético. Actualmente se reconoce que el intestino no es solo un órgano de digestión, sino un modulador sistémico con capacidad de influir en la salud musculoesquelética a través de múltiples vías fisiopatológicas y metabólicas^{1,2}.

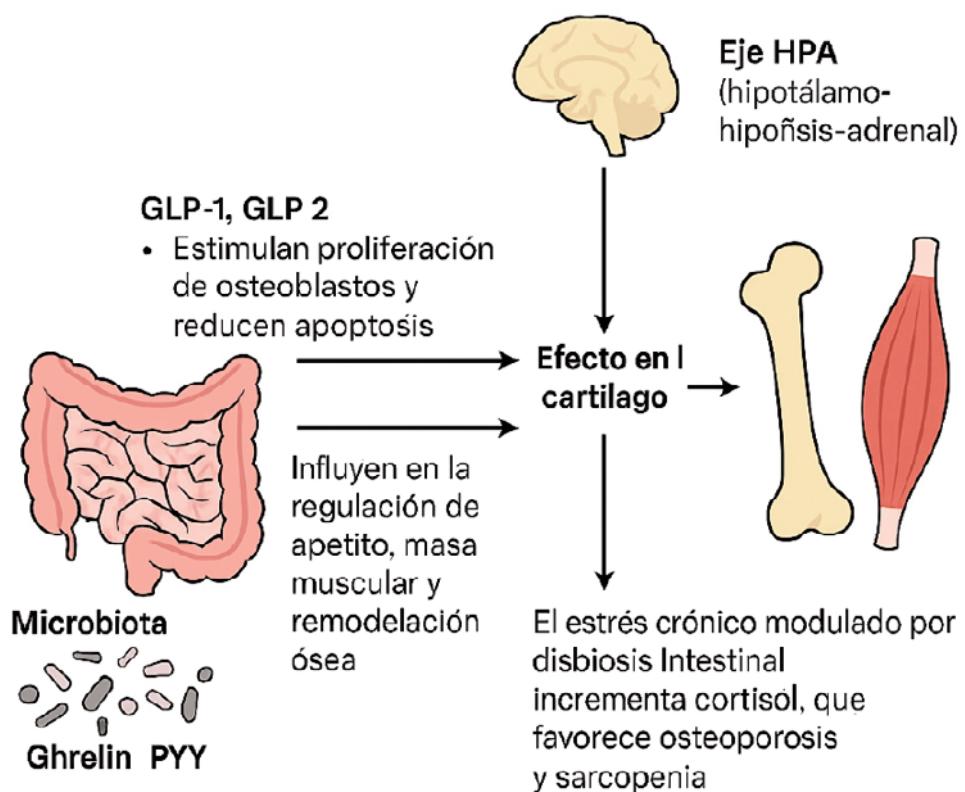
Entre los principales mediadores, los **péptidos similares al glucagón (GLP-1 y GLP-2)**, secretados por células L intestinales en respuesta a nutrientes, ejercen efectos anabólicos sobre el tejido óseo. GLP-1 estimula la proliferación y diferenciación de osteoblastos y reduce su apoptosis, mientras que GLP-2 mejora la absorción intestinal de calcio y fósforo, y contribuye a inhibir la resorción ósea³⁻⁵.

La **ghrelina**, producida en el estómago y el intestino, regula el apetito y la secreción de hormona de crecimiento, pero también desempeña un papel en la preservación de la masa muscular y la remodelación ósea. Por otro lado, el **péptido YY (PYY)**, liberado en el íleon y colon tras la ingesta, participa en el control del balance energético y se ha vinculado a cambios en la densidad mineral ósea⁶⁻⁸.

Asimismo, la **microbiota intestinal** modula el **eje hipotálamo–hipófisis–adrenal (HPA)**. La disbiosis puede inducir una activación sostenida del HPA, con aumento de cortisol y efectos catabólicos que favorecen la **osteoporosis** y la **sarcopenia**⁹. Estos hallazgos evidencian que el intestino y sus mediadores hormonales se relacionan de manera estrecha con la integridad ósea y muscular, y abren la puerta a estrategias terapéuticas dirigidas a este eje. (Ver figura 1).

En conjunto, la evidencia disponible respalda que el **eje intestino–sistema osteomioarticular** constituye un puente fi-

El eje intestino–sistema osteomioarticular



La microbiota intestinal y las hormonas enteroendocrinas (GLP-1, GLP-2, ghrelina y PYY) modulan procesos de remodelación ósea, masa muscular y función articular, mientras que la disbiosis y el estrés crónico contribuyen a inflamación sistémica, osteoporosis y sarcopenia.

Fuente: Propia.

Figura 1. Representación esquemática del eje intestino–sistema osteomioarticular y su interacción con el eje hipotálamo–hipófisis–adrenal

siopatológico que conecta nutrición, microbiota, hormonas y metabolismo, y cuya disfunción puede contribuir al desarrollo de enfermedades como osteoporosis, osteoartritis y sarcopenia¹⁰.

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y valorar críticamente la evidencia **fisiopatológica y clínica** que vincula la microbiota y los mediadores intestinales con la salud del **hueso, cartílago y músculo**, para **derivar implicaciones terapéuticas y prioridades de investigación**.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. **Describir los mecanismos** del eje (AGCC/indoles-AhR, LPS-TLR4 y permeabilidad, Th17/Treg, FXR/TGR5, GLP-1/GLP-2, ghrelina, PYY, vitamina D/VDR y K2) y su plausibilidad biológica.
2. **Examinar la asociación** entre disbiosis/permeabilidad y desenlaces **óseos** (DMO, recambio, fracturas), **articulares** (actividad/dolor, mediadores inflamatorios) y **musculares** (masa, fuerza, rendimiento).
3. **Evaluar la eficacia y seguridad** de intervenciones de **modulación de microbiota** (pre/pro/simbóticos, dieta rica en fibra/postbóticos) y de **dianas enteroendocrinas** (GLP-2; GLP-1 combinado con ejercicio) sobre esos desenlaces.
4. **Calificar la certeza** de la evidencia (riesgo de sesgo, GRADE) e **identificar fuentes de heterogeneidad** que limiten la generalización.
5. **Proponer un marco clínico de estratificación** (edad, sexo/estado hormonal, vitamina D, obesidad/uso de GLP-1, fenotipo inflamatorio) y recomendaciones **prácticas** para la práctica.
6. **Identificar vacíos** de conocimiento y **priorizar** ensayos clínicos multicéntricos con **desenlaces duros** (DMO, fracturas, fuerza/función, actividad articular) y **biomarcadores estandarizados** (SCFA, indoles, BA secundarios, LPS/citoquinas).

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una **revisión narrativa con elementos sistematizados**, orientada a integrar la evidencia fisiopatológica, clínica y traslacional relacionada con el eje intestino-sistema osteomioarticular (hueso, cartílago y músculo esquelético) en poblaciones pediátricas y adultas. El objetivo metodológico fue sintetizar de forma crítica los mecanismos biológicos implicados y sus posibles aplicaciones clínicas, manteniendo un enfoque comprensible para el lector clínico. Dada la heterogeneidad de los estudios disponibles y la naturaleza traslacional del tema, se optó por una revisión narrativa con elementos sistematizados.

La identificación de la literatura se llevó a cabo siguiendo principios de **transparencia y reproducibilidad**, tomando como referencia las recomendaciones PRISMA 2020 y, cuando fue pertinente para el mapeo de evidencia, PRISMA-ScR. No obstante, el diseño no correspondió a una revisión sistemática formal ni se planteó la realización de metaanálisis cuantitativos, debido a la heterogeneidad metodológica, poblacional y de desenlaces de los estudios disponibles.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos **PubMed/MEDLINE**, **Scopus/Embase** y **Web of Science Core Collection**, abarcando el periodo comprendido entre enero de 2015 y agosto de 2025. Se incluyeron publicaciones en español, inglés y portugués. De forma complementaria, se revisaron manualmente las listas de referencias de artículos relevantes para identificar estudios adicionales de interés. La gestión bibliográfica y eliminación de duplicados se efectuó mediante un gestor de referencias, con verificación manual posterior.

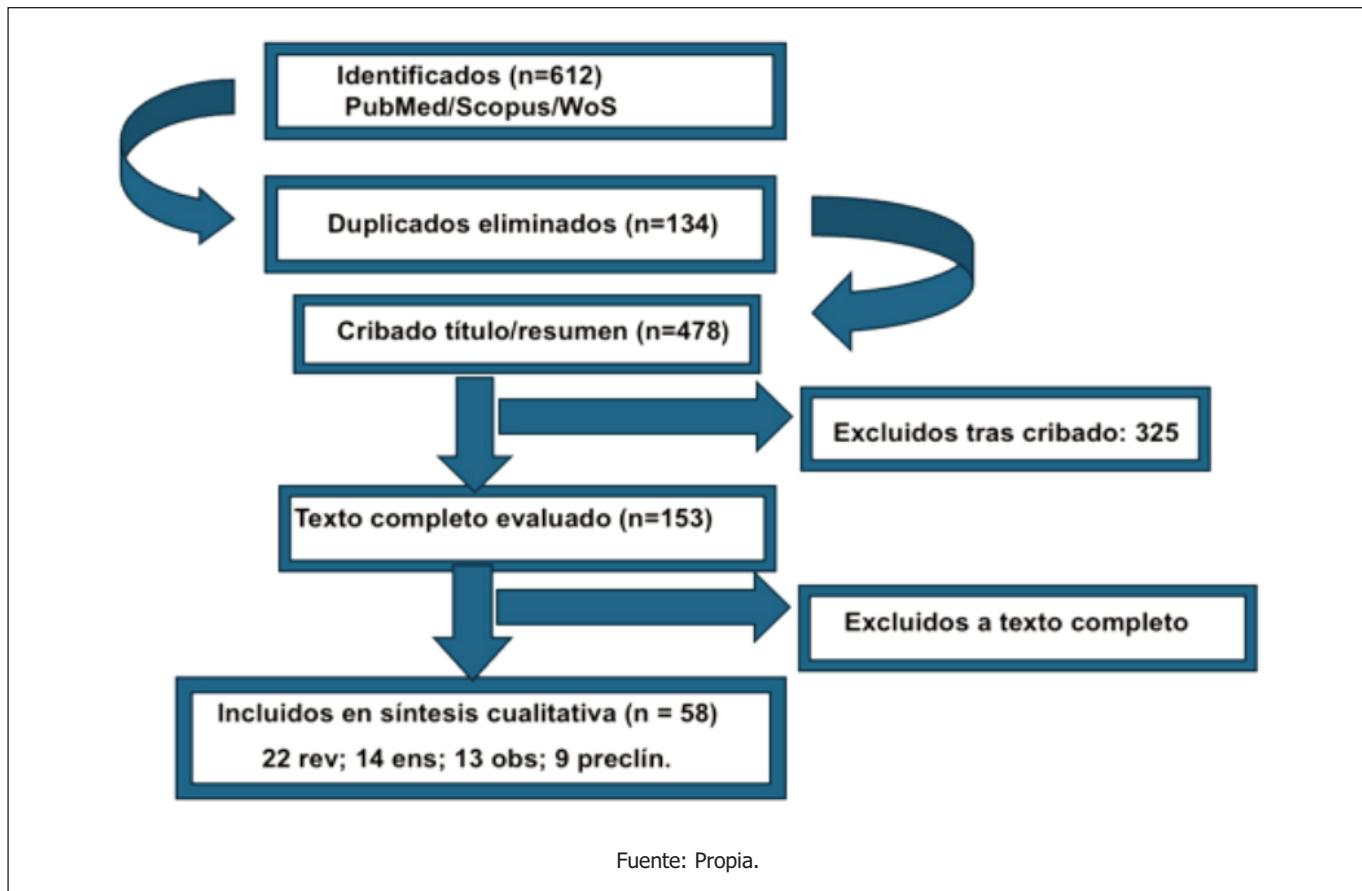
La estrategia de búsqueda combinó descriptores controlados (MeSH y Emtree) y términos de texto libre relacionados con microbiota intestinal, hueso, cartílago y músculo, metabolitos microbianos, vías inmunológicas y hormonas enteroendocrinas. Las ecuaciones se adaptaron a cada base de datos con el objetivo de maximizar la sensibilidad de la búsqueda.

Se consideraron elegibles estudios en humanos (ensayos clínicos, estudios observacionales) que evaluaran la relación entre microbiota intestinal, metabolitos o mediadores hormonales e inmunológicos, y desenlaces osteomusculares u articulares. Asimismo, se incluyeron estudios preclínicos relevantes para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y revisiones sistemáticas pertinentes para contextualizar la evidencia. Se excluyeron editoriales, cartas, resúmenes sin texto completo y trabajos sin relación directa con el eje intestino-sistema osteomioarticular.

La selección de los estudios se realizó mediante cribado independiente de títulos y resúmenes, seguido de evaluación a texto completo cuando correspondió. Las discrepancias se resolvieron por consenso. En total, se identificaron 612 registros, de los cuales 58 cumplieron los criterios y se incorporaron a la síntesis cualitativa. El proceso de identificación, cribado y selección de los estudios incluidos se resume en la Figura 2.

La extracción de datos se efectuó de manera estructurada, considerando características generales de los estudios, tipo de exposición relacionada con la microbiota o sus mediadores, y desenlaces óseos, musculares y articulares. Dada la heterogeneidad de diseños y medidas, los resultados se sintetizaron de forma **narrativa y temática**, organizados por mecanismos fisiopatológicos y ámbitos clínicos.

Al tratarse de una revisión de literatura previamente publicada, **no fue necesaria la aprobación por un comité de ética**.



Fuente: Propia.

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de identificación, cribado y selección de estudios incluidos en la revisión narrativa con elementos sistematizados sobre el eje intestino–sistema osteomioarticular (2015–2025)

RESULTADOS

En la presente revisión se identificaron y analizaron estudios experimentales, clínicos y traslacionales que aportan evidencia sobre los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la microbiota intestinal con la homeostasis del hueso, cartílago y músculo. Los resultados se agrupan en torno a los principales ejes de interacción descritos en la literatura: metabolitos derivados del intestino, comunicación inmunológica, señalización endocrina y factores de permeabilidad intestinal. Asimismo, se incluyen investigaciones recientes que exploran las aplicaciones clínicas de estas interacciones en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades osteomioarticulares.

Con el fin de facilitar la comprensión de los hallazgos, los resultados se presentan de forma estructurada en tres apartados: **1) Mecanismos fisiopatológicos básicos**, donde se resumen los procesos moleculares e inmunológicos implicados; **2) Evidencia clínica y experimental**, que recoge los estudios en modelos animales y en poblaciones humanas; y **3) Implicaciones terapéuticas**, donde se exponen las posibles aplicaciones clínicas, desde la utilización de probió-

ticos y prebióticos hasta la modulación farmacológica de rutas específicas.

Flujo de estudios y características generales

La búsqueda (1-ene-2015 a 31-agosto-2025) identificó **612** registros; tras eliminar **134** duplicados quedaron **478** para cribado. Se evaluaron **153** a texto completo y se excluyeron **95** por motivos predefinidos. Se incluyeron **58** estudios en la síntesis cualitativa (22 revisiones, 14 ensayos clínicos, 13 observacionales y 9 preclínicos con aplicabilidad traslacional). Los estudios abarcaron población **pediátrica y adulta** y modelos **in vivo/in vitro**, con desenlaces en hueso (DMO, marcadores de recambio, fracturas), cartílago (actividad clínica y mediadores inflamatorios) y músculo (masa, fuerza y rendimiento).

1. Concepto general

El eje intestino–sistema osteomioarticular describe la interacción bidireccional entre la microbiota intestinal y la fisiología del hueso, cartílago y músculo. Factores derivados del intestino como metabolitos, hormonas intestinales y mediadores

inmunológicos pueden modular la remodelación ósea, la inflammation articular y el metabolismo muscular¹⁻³.

2. Mecanismos principales de interacción (Ver tabla 1)

a) Metabolitos microbianos

La microbiota intestinal transforma nutrientes en metabolitos bioactivos que impactan directamente en hueso, cartílago y músculo.

• Ácidos grasos de cadena corta (AGCC: acetato, propionato, butirato)

- Estimulan la **diferenciación osteoblástica** al activar la vía **Wnt/β-catenina** y aumentar la expresión de Runx2^{1,2,11-13}.
- Reducen la **osteoclastogénesis** al inhibir RANKL y promover la expresión de OPG (osteoprotegerina)¹⁴⁻¹⁶.
- Mejoran la **síntesis proteica muscular** vía IGF-1 y activación de mTOR¹⁷⁻¹⁹.

Tabla 1. Eje intestino-sistema osteomioarticular: mecanismos de interacción

Mecanismo	Mediadores intestinales	Efecto en hueso/cartílago/músculo	Consecuencia clínica
Metabolitos microbianos	AGCC (acetato, propionato, butirato)	↑ Osteoblastos, ↓ osteoclastos, ↑ síntesis proteica muscular, ↓ inflamación sinovial	Mayor densidad ósea, protección articular, mejor función muscular
	Derivados del triptófano (indoles, quinurenina)	Indoles: efecto antiinflamatorio; Quinurenina: favorece resorción ósea y debilidad muscular	Riesgo de artritis y osteoporosis
	Ácidos biliares secundarios	Activan FXR y TGR5 → ↑ GLP-1, ↑ absorción mineral	Efecto anabólico en hueso y músculo
	TMAO	↑ Estrés oxidativo, inflamación crónica	Osteoporosis y artritis inflamatoria
Regulación inmune	Balance Th17/Treg, IL-6, IL-17, TNF-α	Th17: activación osteoclastos y daño cartílago; Treg: protección antiinflamatoria	Osteoporosis inflamatoria, artritis
	LPS y permeabilidad intestinal	Activación TLR4 en hueso/cartílago	Inflamación crónica, artritis reumatoide
Absorción y metabolismo de nutrientes	SCFAs → ↓ pH intestinal	↑ Absorción de calcio y fósforo	Prevención de raquitismo y osteopenia
	Vitamina D (modulación microbiota)	Regula remodelado óseo y músculo	Deficiencia → raquitismo, osteoporosis
	Vitamina K2 (menaquinonas)	Activa osteocalcina y proteínas Gla	Fortalecimiento óseo y articular
Comunicación neuroendocrina	GLP-1 y GLP-2	↑ Proliferación osteoblastos, ↑ absorción mineral	Efecto osteoprotector
	Ghrelina, PYY	Regulación apetito, masa muscular y ósea	Sarcopenia si hay disbiosis
	Cortisol (eje HPA)	↑ Resorción ósea y catabolismo muscular	Osteoporosis y sarcopenia
Cartílago articular	<i>Prevotella copri</i> , LPS, peptidoglicanos	Activación de macrófagos articulares → IL-1β	Artritis reumatoide, espondiloartritis
	Probióticos (<i>L. casei</i> , <i>B. longum</i>)	↓ Inflamación sinovial	Protección articular
Músculo esquelético	AGCC (butirato)	↑ Biogénesis mitocondrial, ↓ fatiga	Mayor fuerza y resistencia
	Metabolismo de AA (triptófano, leucina)	↑ Síntesis proteica muscular	Prevención de sarcopenia

Resumen de evidencia basado den las referencias 1-3,9-12,15-19,21-27,29-34.

- Disminuyen inflamación articular inhibiendo NF-κB en condrocitos y sinoviocitos en modelos experimentales^{16,17}.

- **Derivados del triptófano** (indoles, quinureninas)

- Los indoles activan AhR y modulan vías antiinflamatorias en cartílago y articulación; ciertos postbióticos fenólicos (p. ej., urolitina A, derivada de polifenoles) reducen MAPK/NF-κB en condrocitos¹⁷.
- El exceso de quinurenina se ha asociado a fenómenos pro-resortivos y debilidad muscular en estudios preclínicos (evidencia emergente y en desarrollo)^{1,2}.

- **Ácidos biliares secundarios:**

- Activan FXR/TGR5 y estimulan GLP-1; se han ligado indirectamente a efectos anabólicos/antiinflamatorios con potencial impacto osteomuscular³.

- **Metabolitos de colina/carnitina (TMAO):**

- Evidencia **emergente** sugiere asociación entre TMAO y menor DMO/osteoporosis (estudios observacionales y modelos animales), aunque hay resultados discrepantes; debe interpretarse con cautela^{32,34}.

b) Regulación del sistema inmunitario

El intestino es el órgano linfoide más grande y la microbiota dirige la maduración inmunitaria, que repercute en hueso, cartílago y músculo.

- **Balance Th17/Treg**

- **Cuando hay disbiosis intestinal:**

Se produce un aumento de **Th17**, lo que incrementa la liberación de **IL-17, IL-6 y TNF-α**. Estas citocinas estimulan la activación de **osteocitos** y promueven la **resorción ósea** y la **degradación del cartílago**, contribuyendo a enfermedades como osteoporosis y artritis inflamatoria^{1,8,9,29}.

- **Cuando predominan Treg (gracias a AGCC como el butirato):**

Se potencia la secreción de **IL-10 y TGF-β**, que ejercen un efecto **antiinflamatorio**, inhiben la activación excesiva de osteoclastos y promueven la **protección ósea y articular**.

- **Inflamación sistémica crónica de bajo grado**

- Relacionada con **osteopenia y sarcopenia** en adultos y envejecimiento acelerado.^{1,3,18,19}
- En niños, asociada con **raquitismo inflamatorio** y retraso de crecimiento.

- **Activación de células B y producción de autoanticuerpos**

- La disbiosis se ha vinculado a autoanticuerpos en AR (p. ej., relación con *Prevotella copri* en AR de inicio reciente)¹³.
- Disbiosis intestinal se vincula con aparición de anticuerpos anti-colágeno tipo II en artritis reumatoide^{13,14}.

- **Permeabilidad intestinal aumentada y efecto osteoarticular**

- Cuando existe un **"intestino permeable"** (**leaky gut**), la barrera intestinal pierde su integridad y permite el paso de componentes bacterianos hacia la circulación: Entre ellos, los **lipopolisacáridos (LPS)** de bacterias Gram negativas atraviesan la mucosa intestinal. Los LPS activan los **receptores TLR4** presentes en células del **hueso (osteoclastos, osteoblastos)** y del **cartílago (condrocitos, sinoviocitos)**. Esta activación induce la producción de citocinas proinflamatorias (**IL-1β, IL-6, TNF-α**) que generan **inflamación crónica**. El resultado es **mayor resorción ósea** y **daño del cartílago**, favoreciendo procesos como osteoporosis, artritis reumatoide y osteoartritis^{9,12,15}.

c) Absorción y metabolismo de nutrientes

La microbiota facilita o dificulta la disponibilidad de nutrientes esenciales para hueso y músculo:

- **Calcio y fósforo:**

- SCFAs reducen el pH intestinal lo que produce mayor solubilidad y absorción de minerales¹⁻³.
- La disbiosis reduce la absorción, asociándose a osteopenia^{1,2}.
- Algunos prebióticos elevan la retención de calcio en humanos¹⁻³.

- **Vitamina D:**

- La microbiota influye el metabolismo endocrino de vitamina D (eje FGF23–1α-hidroxilasa) y la señalización VDR; la disbiosis puede alterar esta homeostasis²¹⁻²³.
- Disbiosis intestinal puede inducir resistencia parcial a la vitamina D.

- **Vitamina K2 (menaquinonas bacterianas):**

- Producida por bacterias intestinales (*Bacteroides*, *Eubacterium*, *Enterobacteri*) y por la dieta.
- Fundamental para la activación de osteocalcina y proteínas Gla en hueso y cartílago. La biodisponibilidad de las menaquinonas bacterianas puramente colónicas es limitada y la dieta suele ser la fuente funcional principal^{24,25}.

d) Comunicación neuroendocrina (Ver tabla 1)

La **comunicación neuroendocrina intestinal** se refiere a la interacción entre el intestino y el sistema endocrino a través de hormonas y mediadores que influyen en otros órganos y tejidos, incluido el sistema osteomioarticular.

- **GLP-1 y GLP-2 (péptidos similares al glucagón):**

Estimulan la proliferación de osteoblastos y reducen la apoptosis celular, favoreciendo la formación ósea. Además, mejoran la absorción intestinal de calcio y fósforo, minerales esenciales para la mineralización ósea.

- GLP-2 reduce de forma consistente la resorción ósea en humanos y favorece la absorción mineral^{5,6,26}.
- GLP-1 muestra efectos osteoanabólicos en modelos preclínicos; en humanos, los agonistas del receptor GLP-1 pueden preservar hueso cuando se combinan con ejercicio durante adelgazamiento, aunque los resultados sobre marcadores/DMO son heterogéneos y dependen del contexto clínico^{4,7,27}.

- **Ghrelin y PYY (péptido YY):**

Modulan el apetito y el balance energético. La ghrelin también estimula la masa muscular y participa en la remodelación ósea, mientras que el PYY influye en la homeostasis metabólica y en la regulación del consumo energético. PYY se ha relacionado con variaciones de DMO en humanos (evidencia resumida en revisiones)^{7,8}.

- **Eje HPA (hipotálamo-hipófisis-adrenal):**

El intestino, mediante la microbiota y la disbiosis, puede modificar la respuesta al estrés. El estrés crónico incrementa el cortisol, lo que favorece **osteoporosis** y **sarcopenia** (principalmente evidencia preclínica)¹⁻³.

En conjunto, estos mecanismos muestran cómo el intestino funciona como un regulador central que conecta nu-

trición, microbiota, metabolismo endocrino y salud osteomuscular.

e) Microbiota y cartílago articular

La **microbiota intestinal** influye directamente en la salud del **cartílago articular** a través de mecanismos inflamatorios e inmunológicos:

- Se halló asociación entre **disbiosis** (expansión de *Prevotella copri*) y **AR** de inicio reciente y **espondiloartritis**^{13,14}. En cartílago/sinovio, **TLR4** media inflamación y destrucción; **butirato** y **urolitina A** reducen **NF-κB** / **MAPK** e **IL-1β** en modelos^{11,12,15-17}. Ensayos pequeños sugieren beneficio de **Lactobacillus casei** sobre actividad clínica (AR) y síntomas (OA)^{28,30}.
- **Bacterias intestinales proinflamatorias** como *Prevotella copri* se asocian con mayor incidencia y severidad de **artritis reumatoide** y **espondiloartritis**, debido a su capacidad de inducir respuestas inmunes desreguladas^{13,14}.
- La **translocación de productos bacterianos** (lipopolisacáridos, LPS, y peptidoglicanos) a la circulación activa los **macrófagos sinoviales**, promoviendo la producción de **IL-1β** y otras citoquinas proinflamatorias que aceleran la **degradación de la matriz cartilaginosa**^{11,12,15,16}.
- En contraste, los **probióticos** (*Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium longum*) han mostrado en **modelos animales** reducir la **inflamación sinovial** y modular la respuesta inmune, lo que abre la posibilidad de estrategias terapéuticas para preservar la función articular. Ensayos pequeños y modelos sugieren que *Lactobacillus casei* puede reducir actividad clínica/biomarcadores en AR y síntomas en OA; *Bifidobacterium longum* muestra efectos óseos en modelos OVX (pruebas preliminares)^{3,28,30}.

Tabla 2. Tabla comparativa de los mecanismos de comunicación neuroendocrina intestinal

Hormona / Eje	Origen intestinal	Acción principal	Efecto en hueso y músculo
GLP-1	Células L intestinales	Estimula secreción de insulina, modula apetito	↑ proliferación de osteoblastos, ↓ apoptosis; mejora absorción de Ca y P
GLP-2	Células L intestinales	Aumenta absorción intestinal y trofismo mucoso	↑ absorción de calcio y fósforo, favorece mineralización ósea
Ghrelin	Estómago e intestino	Estimula apetito y secreción de GH	↑ masa muscular, modula remodelación ósea
PYY (péptido YY)	Íleon y colon	Disminuye apetito, regula metabolismo energético	Influye en balance energético y en homeostasis osteomuscular
Eje HPA (hipotálamo-hipófisis-adrenal)	Modulado por microbiota/disbiosis	Aumenta cortisol en estrés crónico	↑ resorción ósea → osteoporosis; ↑ catabolismo muscular → sarcopenia

Resumen de evidencia basado en las referencias 4-8,21-23,26,27.

Tabla 3. Comparación entre los factores, mecanismos y efectos de la microbiota intestinal en el cartílago y su aplicación clínica

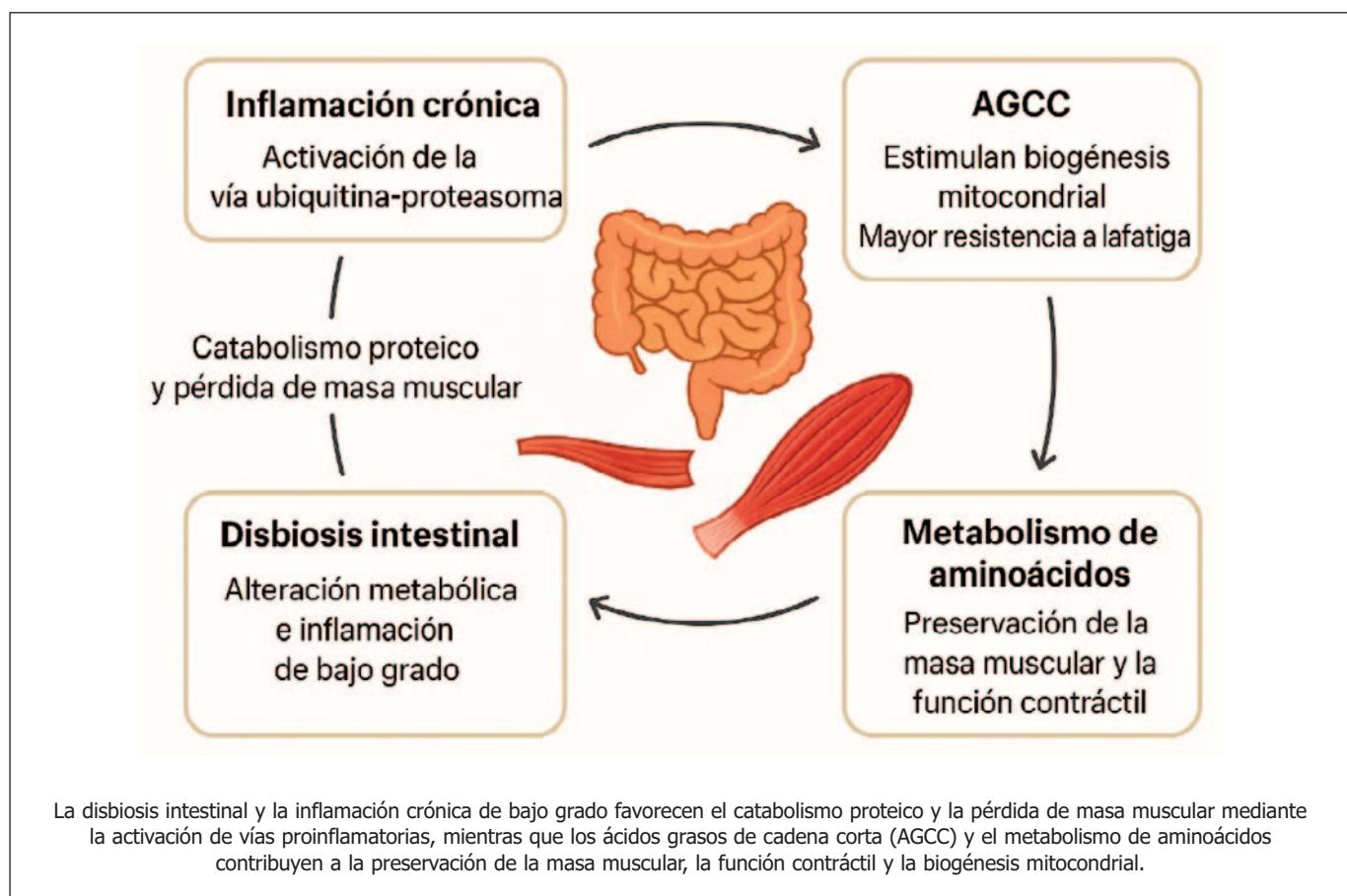
Factor	Mecanismo	Efecto en el cartílago	Aplicaciones clínicas
Bacterias proinflamatorias (ej. <i>Prevotella copri</i>)	Inducen respuestas inmunes desreguladas	Mayor incidencia y severidad de artritis reumatoide y espondiloartritis	Identificación de microbiota asociada a riesgo; potencial uso de antibióticos dirigidos o dieta moduladora
Productos bacterianos (LPS, peptidoglicanos)	Activan macrófagos sinoviales → producción de IL-1 β y citoquinas proinflamatorias	Aceleración de la inflamación y degradación de la matriz cartilaginosa	Desarrollo de terapias bloqueadoras de citoquinas (anti-IL-1 β)
Probióticos (<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>)	Modulan la respuesta inmune y reducen citocinas proinflamatorias en modelos animales	Disminución de la inflamación sinovial y preservación de la matriz cartilaginosa	Potencial uso en prevención y tratamiento coadyuvante de artritis inflamatorias

Resumen de evidencia basado en las referencias 11–17,28,30.

f) Eje intestino–músculo (Ver figura 3)

El **eje intestino–músculo** describe la interacción entre la **microbiota intestinal**, los metabolitos derivados de su actividad y la **función del músculo esquelético**. Se reconoce hoy que el intestino no solo regula la absorción de nu-

trientes, sino que también influye de manera crítica en la **homeostasis energética, la fuerza muscular y la sarcopenia**, tanto en la salud como en enfermedades agudas y crónicas. Revisiones/metaanálisis apoyan un **eje intestino–músculo**: disbiosis asociada a **sarcopenia** (↓ diversidad, cambios compositionales), mientras butirato

**Figura 3.** Factores y mecanismos implicados en el eje intestino–músculo

promueve **biogénesis mitocondrial** y **resistencia a la fatiga** en modelos^{18-20,27}.

Mecanismos principales

- **Inflamación crónica:** Una microbiota alterada promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias que activan la vía **ubiquitina–proteasoma**, lo que acelera el **catabolismo proteico** y contribuye a la pérdida de masa muscular^{16,19}.
- **Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)**, en especial el **butirato**, estimulan la **biogénesis mitocondrial**, mejoran la eficiencia energética y aumentan la **resistencia a la fatiga muscular**^{18,19}.
- **Disbiosis intestinal:** Se asocia con **sarcopenia**, al generar desequilibrio metabólico, inflamación de bajo grado y menor absorción de nutrientes clave. **SCFA (butirato):** estimulan biogénesis mitocondrial y eficiencia energética, con mejoría funcional^{18,19}.
- **Sarcopenia y disbiosis:** revisiones y metaanálisis señalan diferencias composicionales (\downarrow Firmicutes/ \uparrow Proteobacteria, etc.) y menor diversidad en sarcopenia^{20,27}.
- **Metabolismo de aminoácidos:** La microbiota participa en la regulación del **triptófano, arginina y leucina**, que son esenciales para la **síntesis proteica y el mantenimiento de la masa muscular**. (Ver tabla 4). **Aminoácidos esenciales (triptófano, arginina, leucina):** La microbiota modula su biodisponibilidad y señalización anábolica^{18,19}.

g. Eje Intestino-Hueso

El **eje intestino–hueso** describe cómo la **microbiota intestinal** y sus productos regulan la **remodelación ósea** a través de vías **metabólicas, inmunes, de absor-**

ción de nutrientes y enteroendocrinas. La disbiosis y la permeabilidad intestinal alteran este equilibrio y favorecen la pérdida ósea¹⁻³.

Mecanismos clave

- **Metabolitos microbianos (AGCC/SCFA: acetato, propionato, butirato):** \uparrow Wnt/ β -catenina y **Runx2**, \downarrow **RANKL/** \uparrow **OPG** (\downarrow resorción), y \uparrow absorción de **Ca/P** por descenso de pH luminal^{1-3,11-16}.
- **Vía inmunitaria (Th17/Treg):** disbiosis \rightarrow \uparrow **IL-17/IL-6/TNF- α** (\uparrow osteoclastogénesis); SCFA \rightarrow \uparrow **Treg** (efecto antiinflamatorio)^{1,9,17,29}.
- **Barrera intestinal y LPS-TLR4:** permeabilidad \uparrow \rightarrow activación de **TLR4** en hueso \rightarrow inflamación crónica y resorción^{8,10-12,15}.
- **Vitaminas y minerales:** microbiota modula **vitamina D/VDR/FGF23** y aporta **K2** para carboxilar osteocalcina; mejora la **absorción de Ca/P**^{1-3,21-25}.
- **Señal enteroendocrina: GLP-2** muestra **efecto anti-resortivo** consistente en humanos; **GLP-1** tiene resultados óseos heterogéneos y mejora cuando se **combina con ejercicio** durante adelgazamiento^{4-7,26,27}.

Implicaciones clínicas

- Asociaciones con **osteopenia/osteoporosis** y riesgo de **fractura** en contextos de disbiosis y permeabilidad aumentada.
- **Estrategias coadyuvantes:** dieta **rica en fibra** (\uparrow SCFA), **pre/probióticos**, optimización de **vitamina D y K2**, y, cuando corresponda, considerar dietas como **GLP-2**; con **GLP-1**, añadir **ejercicio** para preservar el esqueleto^{1-4,6,7,22-26}.

Tabla 4. Comparación entre los factores, mecanismos y efectos de la microbiota intestinal en el músculo y su aplicación clínica

Factor	Mecanismo	Efecto en el músculo	Aplicaciones clínicas
Inflamación crónica	Activación de la vía ubiquitina–proteasoma por citoquinas proinflamatorias	Catabolismo proteico y pérdida de masa muscular	Estrategias antiinflamatorias, uso de prebióticos/probióticos, dieta antiinflamatoria
AGCC (butirato)	Estimulan biogénesis mitocondrial y mejoran eficiencia energética	Mayor resistencia a la fatiga y mejor función muscular	Suplementación con fibras fermentables, probióticos productores de butirato
Disbiosis intestinal	Alteración metabólica e inflamación de bajo grado	Sarcopenia: pérdida de masa y fuerza muscular	Modulación de la microbiota (probióticos, trasplante fecal en investigación)
Metabolismo de aminoácidos (triptófano, arginina, leucina)	Regulados por la microbiota intestinal, esenciales para síntesis proteica	Preservación de la masa muscular y la función contráctil	Suplementación de aminoácidos esenciales y dieta personalizada

La síntesis muestra que **AGCC** y **postbióticos** antiinflamatorios se asocian con ↑ formación y ↓ resorción ósea, y con **mejor absorción** de Ca/P^{1-3,11-17}. **GLP-2** reduce marcadores de resorción a corto plazo en mujeres posmenopáusicas y bajo distintas condiciones de PTH^{5,6,26}. Con **agonistas GLP-1**, las señales sobre DMO/recambio son variables y dependen del contexto; **ejercicio** concomitante mejora el perfil óseo durante adelgazamiento^{4,7,27}. La literatura sobre **TMAO** y pérdida ósea es **inconclusa**³²⁻³⁴.

En resumen: El eje intestino–sistema osteomioarticular se sustenta en una red de metabolitos microbianos, modulación inmunitaria, absorción de nutrientes, hormonas intestinales y mecanismos de inflamación sistémica. La disbiosis genera un terreno fértil para **osteoporosis, artritis y sarcopenia**, mientras que una microbiota equilibrada actúa como **factor protector osteomuscular**^{1-3,18,19}.

3. Implicaciones clínicas

- **Osteoporosis y osteopenia:** Alteraciones de microbiota asociadas a pérdida de masa ósea. Probióticos (Lactobacillus, Bifidobacterium) y Prebióticos han mostrado mejorar densidad mineral ósea en modelos animales (evidencia aún heterogénea)^{1-3,22,24,26}.
- **Artritis reumatoide y espondiloartritis:** Relación directa entre disbiosis intestinal (abundancia de Prevotella copri, reducción de Firmicutes) y procesos inflamatorios articulares^{13,14}.
- **Sarcopenia:** Relación entre disbiosis, inflamación de bajo grado y pérdida de masa muscular (datos observacionales/traslacionales)^{18-20,27}.
- **Dolor osteomuscular crónico:** Influenciado por inflamación sistémica derivada de microbiota alterada¹⁻³.

4. Perspectivas terapéuticas

- **Modulación de la microbiota** con probióticos, prebióticos, simbióticos y dieta mediterránea rica en fibra¹⁻³.
- **Suplementación con nutrientes dependientes de microbiota: vitamina D, calcio y vitamina K2**, (con énfasis en VDR/FGF23 y carboxilación de proteínas Gla)²¹⁻²⁵.
- **Terapias antiinflamatorias dirigidas al eje intestinal** como inhibidores de IL-17, moduladores de AhR; enfoque osteoimmune^{1,29}.
- Potencial uso de **postbióticos** (butirato, indoles) como potenciales agentes osteoprotectores y antiartríticos en modelos, a validar clínicamente^{1,16,17}.

Discusión de los resultados

Hallazgos principales

Esta revisión integradora muestra que el eje intestino–sistema osteomioarticular constituye un entramado fisiopatológico plausible que conecta **metabolitos microbianos, vías inmunes, absorción de nutrientes y señalización neuroendocrina** con desenlaces en **hueso, cartílago y músculo**. En conjunto, los datos apoyan que: (i) los **ácidos grasos de cadena corta (AGCC)** ejercen efectos osteoanabólicos, antiinflamatorios y ergogénicos; (ii) los **derivados del triptófano** actúan de manera bifásica (indoles/AhR protectores vs. quinurenina potencialmente deletérea); (iii) la **permeabilidad intestinal** y la activación de **TLR4** por **LPS** favorecen un fenotipo inflamatorio con resorción ósea y daño de matriz; y (iv) **GLP-2** tiene efecto antiressortivo consistente en humanos, mientras que la señal de **GLP-1** depende del contexto (particularmente, de la pérdida ponderal y de su combinación con ejercicio)^{1-3,5-7,9-12,15-20,22,26,27,32,34}. Asimismo, la disbiosis se asocia con **sarcopenia** y con mayor **actividad articular** en artritis inflamatoria, en paralelo con alteraciones composicionales y funcionales de la microbiota^{13,14,16,19,20}.

Interpretación y coherencia con la literatura

Los hallazgos mecanísticos son coherentes: los **AGCC** (en especial **butirato**) inducen **Treg**, atenúan **NF-κB/MAPK** e incrementan la **biogénesis mitocondrial**, lo que explica su triple impacto en hueso, cartílago y músculo^{1,15-19}. La **vía LPS-TLR4** ofrece un mecanismo unificador para la progresión de daño osteoarticular en entornos de **leaky gut**, integrando señales de inmunidad innata con osteoinmunología^{9-12,15}. En el eje enteroendocrino, la evidencia en humanos sitúa a **GLP-2** como modulador temprano de la **resorción** (marcadores séricos), mientras que **GLP-1** presenta heterogeneidad por el efecto confusor de la pérdida de peso; combinarlo con **ejercicio** atenúa potenciales pérdidas óseas^{4,5,7,26,27}. En **cartílago**, la relación entre **Prevotella copri** y AR/espondiloartritis apoya el papel de firmas microbianas proinflamatorias en fases iniciales de enfermedad^{13,14}. La señal sobre **TMAO** y salud ósea es **emergente** y no uniforme; conviene interpretarla con prudencia hasta contar con ensayos bien controlados³²⁻³⁴.

Implicaciones clínicas y traslacionales

1. **Prevención y manejo de osteoporosis/osteopenia.** Dietas ricas en fibra (↑ SCFA), **prebióticos** y ciertos **probióticos** podrían constituir coadyuvantes para optimizar **absorción de Ca/P** y modular el **recambio óseo**; **GLP-2** aparece como diana farmacológica antiressortiva de interés a corto plazo^{1-3,5,6,22,24,26}.
2. **Artritis inflamatoria y osteoartritis.** La reducción de **permeabilidad** y de señal TLR4 (p. ej., con estrategias que aumenten **butirato** o con **postbióticos** tipo

indoles) podría mitigar inflamación sinovial y degradación de matriz; **Lactobacillus casei** ha mostrado señales clínicas preliminares en AR/OA^{11,12,15-17,28,30}.

3. **Sarcopenia.** Intervenciones que eleven **SCFA** (fibra fermentable, cepas productoras de butirato) y estrategias **multicomponente** (nutrición + ejercicio de fuerza) son plausibles para mejorar **masa y función muscular** en mayores o con multimorbilidad¹⁸⁻²⁰.
4. **Terapias combinadas.** En pacientes en tratamiento con **agonistas GLP-1** por obesidad/DM2, la **prescripción concurrente de ejercicio** y vigilancia de marcadores óseos puede ser clave para **preservar el esqueleto**^{4,7,27}.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Fortalezas: la convergencia de **mechanismos** (AGCC, AhR, TLR4, GLP-2) con **señales clínicas** en diferentes tejidos aumenta la plausibilidad biológica. La inclusión de estudios **preclínicos y traslacionales** ayuda a explicar asociaciones observadas en humanos.

Limitaciones: (i) **heterogeneidad** alta en diseños, poblaciones, técnicas ómicas y métricas de desenlace; (ii) **riesgo de sesgo** en varios ensayos/observacionales (tamaños muestrales pequeños, cegamiento limitado, cointervenciones); (iii) escasez de **ensayos controlados** con desenlaces duros (DMO, **fracturas**, fuerza/función) y con **medición estandarizada** de la microbiota y sus metabolitos; (iv) dificultad para aislar el efecto de **pérdida de peso** al evaluar agonistas **GLP-1**; (v) señal inconsistente en **TMAO**; y (vi) **publicación preferencial** de resultados positivos. En conjunto, la certeza (GRADE) es **baja-moderada** para preguntas clínicas y **moderada-alta** para mecanismos consolidados^{1-3,5-7,9-12,15-17,26,27}.

Relevancia para práctica clínica

- Priorizar **dieta mediterránea alta en fibra** y **prebióticos** en pacientes con riesgo osteosarcopénico u osteoartrítico.
- Considerar **probióticos** con evidencia preliminar (p. ej. *L. casei*) como **adyuvantes** en AR/OA seleccionando casos y monitorizando síntomas/biomarcadores^{28,30}.
- En programas de pérdida de peso con **GLP-1**, integrar **ejercicio de impacto y fuerza**, además de asegurar **ingesta de Ca/Vit D** y vigilancia de **recambio óseo**^{4,7,26,27}.
- En sospecha de **leaky gut** (síntomas GI + estado inflamatorio), valorar intervenciones que **restauren la barrera** (fibra fermentable, evitar excesos de AINEs/álcool) y que aumenten **SCFA**.

Prioridades de investigación

1. **ECA multicéntricos** que comparan **cepas/dosis/duración** de probióticos y **prebióticos** con desenlaces duros (DMO/fracturas, fuerza SPB/handgrip, WOMAC/DAS28) y **biomarcadores mecanísticos** (SCFA, indoles, BA secundarios, LPS, citocinas).
2. **Estandarización** de métodos de microbiota (preanalítica, 16S vs. shotgun, metabolómica) y de **paneles óseos/musculares**.
3. **Diseños longitudinales** con **mediación causal** (incluida **Mendeliana**) para diferenciar correlación de causalidad.
4. Estratificar por **sexo/menopausia, edad, estado de vitamina D, obesidad y uso de GLP-1**, así como por fenotipos de **inflamación sistémica**.
5. Desarrollo de **postbióticos** (butirato, indoles) y **moduladores de barrera** con evaluación clínica y de **seguridad**.
6. Profundizar en la señal contradictoria de **TMAO** con cortes bien fenotipadas y control de dieta, función renal y comorbilidades.

CONCLUSIONES

El eje intestino-sistema osteomioarticular integra vías metabólicas (AGCC, indoles), inmunes (Th17/Treg, LPS-TLR4), de absorción de nutrientes (Ca/P, vitamina D/K2) y enteroendocrinas (GLP-1/GLP-2, ghrelina, PYY) que modulan de forma tangible el hueso, el cartílago y el músculo.

Los AGCC y los indoles/AhR muestran efectos osteo/condroprotectores y miotróficos; GLP-2 ejerce un efecto antiresortivo reproducible en humanos. En contraste, la disbiosis, la permeabilidad intestinal (LPS-TLR4), el sesgo Th17 y, de forma emergente, TMAO, se asocian con resorción ósea, inflamación articular y sarcopenia.

En clínica, la modulación de la microbiota (dieta rica en fibra/mediterránea, prebióticos, probióticos y postbióticos selectos) y la preservación de la barrera intestinal son estrategias coadyuvantes plausibles; con agonistas GLP-1, la combinación con ejercicio ayuda a preservar el esqueleto durante la pérdida ponderal.

La certeza global de la evidencia es baja-moderada para desenlaces clínicos y moderada-alta para mecanismos; persisten heterogeneidad metodológica y tamaños muestrales limitados, lo que impide recomendaciones definitivas.

Son prioritarios ECA multicéntricos con desenlaces duros (DMO, fracturas, fuerza/función, actividad articular), biomarcadores mecanísticos estandarizados (SCFA, indoles, BA secundarios, LPS/citoquinas) y estratificación por edad, sexo/estado hormonal, vitamina D, obesidad y uso de GLP-1.

En síntesis, La evidencia respalda que intervenir sobre el ecosistema intestinal puede proteger hueso y cartílago y mejorar la función muscular. Su incorporación a la práctica debe ser personalizada y adyuvante, sin sustituir terapias estándar, mientras se generan pruebas robustas que consoliden su eficacia y definan poblaciones diana.

BIBLIOGRAFIA

- Zaiss MM, Jones RM, Schett G, Pacifici R. The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance. *J Clin Invest.* 2019 Jul 15;129(8):3018-28. doi: 10.1172/JCI128521. PMID: 31305265; PMCID: PMC6668676.
- Behera J, Ison J, Tyagi SC, Tyagi N. The role of gut microbiota in bone homeostasis. *Bone.* 2020 Jun;135:115317. doi: 10.1016/j.bone.2020.115317. PMID: 32169602; PMCID: PMC8457311.
- Chen Y, Ye J, Cao L, et al. Gut Microbiota and Bone Diseases: A Growing Partnership. *Front Microbiol.* 2022;13:877776. doi: 10.3389/fmicb.2022.877776.
- Xie B, Tian J, Wei Y, et al. The Impact of GLP-1 Receptor Agonists on Osteoporosis. *Front Pharmacol.* 2021;12:697442. doi: 10.3389/fphar.2021.697442. PMID: 34220521; PMCID: PMC8243369. *Frontiers*
- Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, Holst JJ, Christiansen C. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2: a 14-day study in healthy postmenopausal women. *Bone.* 2007 Mar;40(3):723-9. doi: 10.1016/j.bone.2006.09.025. PMID: 17081815. PubMed
- Brubaker PL. Glucagon-Like Peptide-2 and the Regulation of Intestinal Functions. *Compr Physiol.* 2018;8(3):1049-82. doi: 10.1002/cphy.c170055. PMID: 29978894. Wiley Online Library
- Liu H, Xiao H, Lin S, Zhou H, Cheng Y, Xie B, Xu D. Effect of gut hormones on bone metabolism and their possible mechanisms in the treatment of osteoporosis. *Front Pharmacol.* 2024 Apr 25;15:1372399. doi: 10.3389/fphar.2024.1372399. PMID: 38725663; PMCID: PMC11079205. PMC
- Schiellerup SP, Skov-Jeppesen K, Windeløv JA, et al. Gut Hormones and Their Effect on Bone Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:75. doi: 10.3389/fendo.2019.00075. PMID: 30863364; PMCID: PMC6399108. *Frontiers*
- Zhu X, Ge H, Zhang X, et al. The critical role of Toll-like receptor 4 in bone remodeling and osteoporosis. *Front Immunol.* 2024;15: 1333086. doi: 10.3389/fimmu.2024.1333086. PMID: 38504994. PMC
- Alonso-Pérez A, Franco-Trepat E, Guillán-Fresco M, Jorge-Mora A, López V, Pino J, Gualillo O, Gómez R. Role of Toll-Like Receptor 4 on Osteoblast Metabolism and Function. *Front Physiol.* 2018;9:504. doi: 10.3389/fphys.2018.00504. PMID: 29867550; PMCID: PMC5952219. PMC
- Bartels YL, van Lent PLEM, van der Kraan PM, Blom AB, Bonger KM, van den Bosch MHJ. Inhibition of TLR4 signalling to dampen joint inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2024 Mar 1;63(3):608-618. doi:10.1093/rheumatology/kead493. PMID: 37788083; PMCID: PMC10907820. PMC
- Sengprasert P, Kamenkit O, Tanavalee A, Reantragool R. The Immunological Facets of Chondrocytes in Osteoarthritis: A Narrative Review. *J Rheumatol.* 2024 Jan;51(1):13-24. doi:10.3899/jrheum.2023-0816. PMID: 37914220. JRheum+1
- Scher JU, Szesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife.* 2013 Nov 5;2:e01202. doi:10.7554/eLife.01202. PMID: 24192039; PMCID: PMC3816614. eLife
- Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Jul;27(4): 319-25. doi:10.1097/BOR.0000000000000187. PMID: 2600222; PMCID: PMC4489849. PMC
- Pirozzi C, Francisco V, Guida FD, Gómez R, Lago F, Pino J, Meli R, Gualillo O. Butyrate modulates inflammation in chondrocytes via GPR43 receptor. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(1):228-43. doi:10.1159/000495203. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448827. PubMed
- Ding SL, Pang ZY, Chen XM, Li Z, Liu XX, Zhai QL, et al. Urolithin A attenuates IL-1 β -induced inflammatory responses and cartilage degradation via inhibiting the MAPK/NF- κ B signaling pathways in rat articular chondrocytes. *J Inflamm (Lond).* 2020;17:13. doi:10.1186/s12950-020-00242-8. PMID: 32210738; PMCID: PMC7092521. BioMed Central
- Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013 Dec 19;504(7480):446-50. doi:10.1038/nature12721. Epub 2013 Nov 13. Erratum in: *Nature.* 2014 Feb 13;506(7487):254. PMID: 24226770. PubMed
- Wen C, Wang Q, Gu S, Jin J, Yang N. Emerging perspectives in the gut-muscle axis: The gut microbiota and its metabolites as important modulators of meat quality. *Microb Biotechnol.* 2024 Jan;17(1):e14361. doi:10.1111/1751-7915.14361. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37902307; PMCID: PMC10832551. PMC
- Barry DJ, Wu SSX, Cooke MB. The Relationship Between Gut Microbiota, Muscle Mass and Physical Function in Older Individuals: A Systematic Review. *Nutrients.* 2025;17(1):81. doi:10.3390/nu17010081. PMID: 39796514. MDPI
- Mai X, Yang S, Chen Q, Chen K. Gut microbial composition is altered in sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *PLoS One.* 2024;19(8):e0308360. doi:10.1371/journal.pone.0308360. PMID: 39106230; PMCID: PMC11302912. PLOS
- Thomas RL, Jiang L, Adams JS, Xu ZZ, Shen J, Janssen S, et al. Vitamin D metabolites and the gut microbiome in older men. *Nat Commun.* 2020;11:5997. doi:10.1038/s41467-020-19793-8. PMID: 33244003; PMCID: PMC7693238. Nature
- Jin D, Wu S, Zhang Y-G, Lu R, Xia Y, Dong H, Sun J. Lack of vitamin D receptor causes dysbiosis and changes the functions of the murine intestinal microbiome. *Clin Ther.* 2015 May;37(5):996-

1009.e1007. doi:10.1016/j.clinthera.2015.04.004. PMID: 26046242. Clinical Therapeutics

23. Bora SA, Kennett MJ, Smith PB, Patterson AD, Cantorna MT. The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through fibroblast growth factor 23. *Front Immunol.* 2018 Mar 2;9:408. doi:10.3389/fimmu.2018.00408. PMID: 29599772; PMCID: PMC5863497. *Frontiers*

24. Yan Q, Zhang Z, Liu J, et al. The biological responses of vitamin K2: a comprehensive review. *Front Nutr.* 2023;10:1110163. doi:10.3389/fnut.2023.1110163. PMID: 37051359; PMCID: PMC10084986. PMC

25. Lai Y, Masatoshi H, Ma Y, Guo Y, Zhang B. Role of Vitamin K in Intestinal Health. *Front Immunol.* 2022 Jan 5;12:791565. doi:10.3389/fimmu.2021.791565. PMID: 35069573; PMCID: PMC8769504. *Frontiers*

26. Skov-Jeppesen K, Svane MS, Martinussen C, Gasbjerg LS, Rosenkilde MM, Rejnmark L, et al. The antiresorptive effect of GIP, but not GLP-2, is preserved in hypoparathyroidism—randomized crossover. *J Bone Miner Res.* 2021 Aug;36(8):1448-1458. doi:10.1002/jbmr.4308. PMID: 33852173; PMCID: PMC8338760. Wiley Online Library

27. Jensen SBK, Sørensen V, Sandsdal RM, Lehmann EW, Lundgren JR, Juul CR, et al. Bone Health After Exercise Alone, GLP-1 Receptor Agonist Treatment, or Combination Treatment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024 Jun 25;7(6):e2416775. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.16775. PMID: 38916894. JAMA Network

28. Paul AK, Paul A, Jahan R, Jannat K, Bondhon TA, Hasan A, Nissapatorn V, Pereira ML, Wilairatana P, Rahmatullah M. Probiotics and amelioration of rheumatoid arthritis: significant roles of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Microorganisms.* 2021 May;9(5):1070. doi:10.3390/microorganism.9051070. PMID: 34065638; PMCID: PMC8157104.

29. Yu M, Tyagi AM, Li J-Y, Adams J, Denning TL, Weitzmann MN, Jones RM, Pacifici R. PTH induces bone loss via microbial-dependent expansion of intestinal TNF⁺ T cells and Th17 cells. *Nat Commun.* 2020;11:468. doi:10.1038/s41467-019-14148-4. PMID: 31980603; PMCID: PMC6981196.

30. Moyseos M, Michael J, Ferreira N, Sophocleous A. The effect of probiotics on the management of pain and inflammation in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Nutrients.* 2024 Jul;16(14):2243. doi:10.3390/nu16142243. PMID: 39064686; PMCID: PMC11279588.

31. Pirozzi C, Francisco V, Guida FD, Gómez R, Lago F, Pino J, Meli R, Gualillo O. Butyrate modulates inflammation in chondrocytes via GPR43 receptor. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(1):228-243. doi:10.1159/000495203. PMID: 30448827.

32. Elam RE, Bůžková P, Barzilay JI, Wang Z, Nemet I, Budoff MJ, Cauley JA, Fink HA, Lee Y, Robbins JA, Wang M, Hazen SL, Mozaffarian D, Carbone LD. Trimethylamine N-oxide and hip fracture and bone mineral density in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Bone.* 2022;161:116431. doi:10.1016/j.bone.2022.116431. PMID: 35577327; PMCID: PMC10712255. ScienceDirect

33. Lin Y-H, Lian W-S, Wu R-W, Chen Y-S, Wu S-L, Ko J-Y, Wang S-Y, Jahr H, Wang F-S. Trimethylamine-N-oxide accelerates osteoporosis by PERK activation of ATF5 unfolding. *Cell Mol Life Sci.* 2024 Dec 24;82(1):13. doi:10.1007/s00018-024-05501-y. PMID: 39719538; PMCID: PMC11668722. PMC

34. Li L, An J, Bai J, Zhang Y, Li X, Lv H. Association between systemic immune-inflammation index and trimethylamine N-oxide levels in peripheral blood and osteoporosis in overweight and obese patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Feb 13;16:1539594. doi:10.3389/fendo.2025.1539594. PMID: 40017693; PMCID: PMC11864960.