

# 肥胖与糖尿病前期的关系及发病机制研究进展

詹哲莉\*, 晁冠群#

浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 浙江 杭州

收稿日期: 2024年3月9日; 录用日期: 2024年4月2日; 发布日期: 2024年4月10日

## 摘要

近年来, 随着生活方式的改变和饮食结构的调整, 糖尿病前期及肥胖症的患病人数呈现出逐年上升的趋势。肥胖作为糖尿病前期的一个重要风险因素, 其与糖代谢紊乱之间的关联机制备受关注。本文旨在对肥胖与糖尿病前期的研究进展进行综述, 深入探讨肥胖与糖代谢紊乱之间的内在联系, 以为糖尿病前期的早期干预提供理论基础和实践指导。

## 关键词

糖尿病前期, 肥胖, 胰岛素抵抗, 空腹血糖受损, 糖耐量异常

# Research Progress on the Relationship and Pathogenesis between Obesity and Prediabetes

Zheli Zhan\*, Guanqun Chao#

Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

Received: Mar. 9<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 2<sup>nd</sup>, 2024; published: Apr. 10<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

In recent years, due to alterations in lifestyle and dietary patterns, the prevalence of prediabetes and obesity has exhibited a yearly upward trend. Obesity, as an important risk factor for prediabetes, has attracted much attention for its association with glucose metabolism disorder. The objective of this article is to comprehensively review the research advancements pertaining to obesity and diabetes, while delving into the intricate link between obesity and glucose metabolism dy-

\*第一作者。

#通讯作者。

**sregulation. This endeavor aims to furnish a theoretical foundation and practical directives for the early intervention of prediabetes.**

## Keywords

**Prediabetes, Obesity, Insulin Resistance, Impaired Fasting Glucose, Impaired Glucose Tolerance**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病前期(Prediabetes mellitus, PDM)是指血糖水平介于正常和糖尿病(Diabetes mellitus, DM)患者之间的状态,通常表现为空腹血糖受损(Impaired Fasting Glucose, IFG)和糖耐量异常(Impaired Glucose Tolerance, IGT)。PDM 是 DM 发展的一个重要中间环节,相关研究显示,若无积极干预,PDM 在 10 年内转化为 DM 几率高达 70% [1]。

DM 虽然本身并不致命,但会导致机体各种组织、器官受到慢性损伤以及功能障碍,从而严重降低患者生命质量或寿命长度,并会造成多种并发症等引起死亡[2]。且当前 DM 患病率在全球范围内的不断上升,已超 10.5%人口患有 DM [3] [4],防治 DM 及 PDM 刻不容缓。

肥胖,作为 DM 患病重要独立危险因素之一,近些年不断有其关联及与 DM 发病机制相关研究[5] [6],但其与 PDM 之间的相关联系研究尚少。而由于 PDM 的可逆转性,若能明确肥胖与 PDM 的关系及机制,将更好地指导 PDM 患者进行早期干预,避免转化为 DM,对 DM 的防治有着重要意义。

## 2. PDM 的流行病学及危害

由于 PDM 无明显症状,只能通过体检发现,PDM 的患病率数据并不完整。但据不完全统计,PDM 在全球范围内的患病率不断上升,至少有 7.2 亿人处于 PDM 状态,在美国甚至每 3 人就有 1 人患 PDM [2]。而在国内,根据 2013 年一项全国调查数据显示,我国成年人糖尿病前期患病率为 35.7%,有 1.482 亿成年人患有糖尿病前期[7]。此外,重庆的一项社区人群 PDM 患病数据显示:2003 年、2008 年及 2013 年,该社区 PDM 患病率分别为 16.5%、16.0%及 28.7% [8],不仅患病率高,其增长速度更是惊人。而 PDM 不仅在老年人中患病率高[9],还呈年轻化趋势。由于大城市的生活节奏快、工作压力大、饮食不规律等因素,PDM 的患病率相对较高。而中小城市随着生活水平的提高,PDM 的发病率也在逐渐上升。数量庞大的 PDM 患者,不仅是 DM 的后备军,更有其他健康危害。

首先,PDM 患者心血管疾病的风险显著高于血糖正常的人群。研究表明,PDM 患者由于血管内皮功能受损、动脉粥样硬化加速、血压升高、血脂异常等因素,其心血管疾病的风险是非糖尿病患者的 2~4 倍[10]。

其次,PDM 患者微血管病变、痴呆的风险增加。PDM 患者由于血糖水平异常,容易引发视网膜病变[11]、肾脏病变[12]等微血管病变,从而造成失明、肾衰竭等严重后果。血糖的异常还可能引发脑部神经元的损伤和功能障碍,与轻度认知功能减退密切相关[13],可以增加痴呆的发生风险。此外,近年来的研究表明,PDM 患者由于体内代谢紊乱、免疫功能下降等原因,与肺癌[14]、乳腺癌[15]等癌症的发生风险升高有关,且与死于癌症的结局风险增加相关[16] [17]。

### 3. 肥胖的流行病学及其影响

肥胖是一种由多因素引起的慢性代谢性疾病,是指体内脂肪堆积过多和/或分布异常并达到危害健康的程度,一般以 BMI 指数来定义。BMI 在 24.0~27.9 之定义为超重,而当 BMI > 28.0 为肥胖。肥胖在不同年龄段和性别之间存在一定的差异。一般来说,男性肥胖多表现为腹部肥胖,而女性肥胖则多表现为全身性肥胖。

随着生活方式的改变、饮食结构的调整以及社会压力的增大,肥胖的患病率在全球范围内呈现出逐年上升的趋势,从 1975 年不到 1% 上升到 2016 年的 6%~8%,尤其是儿童中肥胖上升更为明显[18] [19]。这一趋势不仅出现在发达国家,发展中国家同样面临着肥胖问题的严峻挑战[20]。

肥胖虽然本身不致命,不仅对人的心理健康有影响,还极大地增加了患心血管疾病、关节炎、代谢综合征、DM、阻塞性睡眠呼吸暂停、慢性肾病、癌症等多种疾病的风险[21] [22]。尤其是肥胖已通过研究被确立为与 DM 患病直接相关,如贺媛等研究发现,BMI 每增加一个标准差,DM 患病风险增加 1.7 倍,而腰围每增加一个标准差,DM 患病风险增加 2.0 倍[23];张思婷、陈佩妍等也发现,与正常组相比,超重/肥胖人群患 DM 风险显著高于普通人[24]。由于肥胖与 DM 及 PDM 的联系紧密,一些抗肥胖药物在临床治疗 DM 中也有一定应用[5]。

### 4. 肥胖与 PDM 的关系

临床数据是揭示疾病与风险因素之间关系的重要依据。大量临床数据发现:肥胖或中心型肥胖(又称腹型肥胖)与 PDM 患病风险存在显著关联。

李芝、王雯茜等人的对门诊体检人群的研究均发现,PDM 患病的 BMI、腰围、体脂率、脂质蓄积指数都与对照人群存在差异,设置临界值用来作为 PDM 诊断的特异度均高于 70% [25]。类似的是,天津一项针对儿童的研究发现,中/重度肥胖儿童出现 IFG 风险要高 1.84 倍[26]。此外,一些国外统计数据也提示了肥胖对 PDM 的影响:在美国,自我报告的 PDM 患者中,超过 80% 的患者面临超重或肥胖的问题[27]。乌克兰一项在伊万 - 弗兰基夫斯克地区的调研也发现,在正常 BMI 人群中 PDM 患病率只有 15.8%,而超重、肥胖人群的 PDM 患病率则分别升到 35.1% 和 49.1%,存在显著差异,该研究还揭示了肥胖程度与糖尿病前期风险之间的正相关关系[28]。印度的一项针对亚洲印第安青年的研究也发现,相较于总的 2.4% 的 PDM 患病率,超重和肥胖人群的 PDM 患病率激增至 28.2% 和 16.1% [29],显著高于正常人,虽然因为数据量较少,但该结果仍暗示着超重/肥胖人群的 PDM 患病率显著更高。

一些临床研究还提供了减轻体重、改善饮食习惯和加强体育锻炼等关于肥胖的干预措施对糖尿病前期影响的证据。天津的针对儿童的研究中就有发现,每天 2 小时体育活动能显著降低 PDM 患病风险[26]。陕西的一项针对 PDM 患病的研究也发现,12 周的体育锻炼,不仅显著降低了实验组研究对象的 BMI 指数,更明显缓解了实验组研究对象的 PDM 的病情[30]。类似的是,国外相关研究也发现,通过锻炼等生活方式干预 DM,能将高危成年人 T2DM 发病率降低约 58% [31]。

此外,一些药物在治疗肥胖和 PDM 的共同作用,也提示肥胖与 PDM 联系紧密。如利拉甘肽,已有相关临床试验发现,其不仅对肥胖患者有较好效果,持续使用 52 周,约有 85.7% 的患者能达到 5% 的减肥目标,而持续使用 1 年约有 72.2% PDM 患者病情缓解[32]。类似的是,一项使用棕榈油酸的双盲安慰剂对照的临床试验,也检验了在超重和肥胖成年 PDM 患者中,棕榈油酸提高胰岛素敏感性并降低肝脏脂肪生成的假说[33]。

### 5. 肥胖致糖尿病前期的机制研究进展

相关研究已经证明了肥胖与 PDM 之间存在着密切的联系,肥胖引起 PDM 的相关机制也在逐步

阐明中。本部分将对肥胖致 PDM 的机制研究进展进行综述, 以期为预防和治疗 PDM 提供新的思路和方法。

### 5.1. 肥胖相关遗传因素

遗传因素在肥胖致 PDM 的过程中也起到了重要作用, 一些遗传变异与肥胖和 PDM 的发生密切相关。例如, 肥胖相关的基因如脂肪组织中的瘦素受体基因(LEPR)和瘦素基因(LEP)的变异, 以及 DM 相关的基因如胰岛素受体基因(INS)和胰岛素基因(INS)的变异, 都与 PDM 的发生有关[6]。

### 5.2. 肥胖相关组织微环境重塑

脂肪细胞可分为产能和分泌脂肪因子的白色脂肪细胞; 在冷暴露时被激活并产生热量的棕色脂肪细胞, 和分布在白色脂肪组织中可转化为棕色脂肪细胞的米色细胞。而肥胖症中, 白色脂肪细胞在大小、功能、炎症状态和全身分布上均会发生改变。而脂肪细胞尺寸的增加, 会造成脂肪组织过度膨胀、细胞对胰岛素的反应减弱、葡萄糖转运效率降低; 异常炎症、纤维化、缺氧、分泌调节不良等则会影响胰岛素信号, 引发胰岛素抵抗, 降低胰岛素刺激的葡萄糖转运活动[34]。总的来说, 肥胖症中脂肪组织的异常积累和扩张造成了一种以低活性脂肪酸代谢和燃料细胞应激和促炎性摄动为特征的微环境, 这导致脂肪化、纤维化和血管生成不足导致的脂化、氧化应激和缺氧增加。

### 5.3. 肥胖相关细胞因子分泌改变

肥胖导致脂肪组织过度增长, 特别是内脏脂肪的积累。内脏脂肪组织分泌大量的脂肪细胞因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (IL-6)和 resistin 等, 这些因子也会干扰胰岛素信号传导、降低胰岛素敏感性, 导致胰岛素抵抗[35]。

### 5.4. 肥胖相关炎症

肥胖引起的慢性低度炎症状态也是糖尿病前期的重要机制之一。由肥胖引起的高脂类、循环脂多糖升高、缺氧从而造成的全身炎症的发生是胰岛素抵抗、胰岛素缺乏和能量平衡失调的重要原因。

脂肪细胞和脂肪巨噬细胞在促炎细胞因子、白细胞介素、细胞介素、IL-6、IL-8、瘦素、抵抗素和单核细胞吸引蛋白 1 等的作用下, 制胰岛素信号、抗炎细胞因子和脂肪细胞素被抑制, 从而造成低度炎症[36]。释放的炎症介质不仅会促进胰岛素抵抗的发展, 还激活天然免疫系统, 进而直接损害胰岛  $\beta$  细胞功能。

### 5.5. 肥胖相关自噬

自噬通过处理和循环利用细胞成分, 维持细胞质量和器官功能。最近研究发现, 肥胖会改变自噬功能。大多数现有的实验数据表明, 脂肪组织中, 作为抗炎反应的代偿, 自噬的作用增强, 细胞内脂质处理可能增加, 脂肪分解和蛋白水解可能会导致内脏脂肪积累和胰岛素抵抗[37] [38]。

### 5.6. 肥胖相关肝脏代谢紊乱

肥胖状态下, 肝脏中的脂肪积累, 导致脂肪肝的发生。脂肪肝可以导致肝脏胰岛素抵抗增加, 同时还可以增加肝脏糖输出, 导致血糖水平升高。此外, 肥胖还可以导致肝脏中糖原合成酶的活性增加, 使得肝脏中的糖原储备增加, 进一步增加血糖水平。

### 5.7. 肥胖相关肠道菌群失调

近年来, 肠道菌群在肥胖和糖尿病前期发病中的作用逐渐受到关注。研究表明, 肥胖人群的肠道菌

群结构发生改变, 有害菌增加, 有益菌减少[39]。这种肠道菌群失调可能导致能量代谢异常、炎症反应加剧等, 进而促进 PDM 的发生发展。此外, 肠道菌群还可能通过影响脂肪因子的分泌和调节, 间接影响胰岛素敏感性和 PDM 的发生。

综上所述, 肥胖与 PDM 患病风险存在显著关联, 肥胖患者患 PDM 的几率显著升高。且从理论机制上来说, 肥胖会通过遗传因素、组织微环境重塑、改变相关细胞因子分泌、引发炎症、增强自噬、造成肝脏代谢紊乱、相关肠道菌群失调等方式增加 PDM 的风险。因此, 在肥胖人群中, 推广改善饮食习惯、增加锻炼、使用抗炎药物等非常有必要, 这些改善可能有助于延缓或逆转 PDM 的发生和发展。

## 参考文献

- [1] DeJesus, R.S., Breitkopf, C.R., Rutten, L.J., *et al.* (2017) Incidence Rate of Prediabetes Progression to Diabetes: Modeling an Optimum Target Group for Intervention. *Population Health Management*, **20**, 216-223. <https://doi.org/10.1089/pop.2016.0067>
- [2] Echouffo-Tcheugui, J.B., Perreault, L., Ji, L., *et al.* (2023) Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA*, **329**, 1206-1216. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4063>
- [3] (2023) Global, Regional, and National Burden of Diabetes from 1990 to 2021, with Projections of Prevalence to 2050: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*, **402**, 203-234.
- [4] Magliano, D.J. and Boyko, E.J. (2021) IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, Brussels.
- [5] Ruze, R., Liu, T., Zou, X., *et al.* (2023) Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Connections in Epidemiology, Pathogenesis, and Treatments. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1161521. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>
- [6] Chobot, A., Górowska-Kowolik, K., Sokołowska, M., *et al.* (2018) Obesity and Diabetes-Not Only a Simple Link between Two Epidemics. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **34**, e3042. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3042>
- [7] Wang, L., Gao, P., Zhang, M., *et al.* (2017) Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*, **317**, 2515-2523. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>
- [8] 张毅, 周恍, 张亚辉, 等. 重庆某社区人群 10 年糖尿病及糖尿病前期患病率的变化趋势[J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(11): 1117-1120.
- [9] 鲜圆圆, 高静, 柏丁兮, 等. 中国老年人糖尿病前期患病率的 Meta 分析[J]. 军事护理, 2022, 39(12): 62-65, 100.
- [10] 王洋, 龚燕平. 2019 年 ESC 联合 EASD 对糖尿病前期、糖尿病、心血管疾病指南的解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(5): 516-518.
- [11] Lamparter, J., Raum, P., Pfeiffer, N., *et al.* (2014) Prevalence and Associations of Diabetic Retinopathy in a Large Cohort of Prediabetic Subjects: The Gutenberg Health Study. *Journal of Diabetes and its Complications*, **28**, 482-487. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.02.008>
- [12] Cundy, T., Holden, A. and Stallworthy, E. (2021) Early Worsening of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes after Rapid Improvement in Chronic Severe Hyperglycemia. *Diabetes Care*, **44**, e55-e56. <https://doi.org/10.2337/dc20-2646>
- [13] Casagrande, S.S., Lee, C., Stoeckel, L.E., *et al.* (2021) Cognitive Function among Older Adults with Diabetes and Prediabetes, NHANES 2011-2014. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **178**, Article ID: 108939. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108939>
- [14] Shen, E. and Chen, X. (2023) Prediabetes and the Risk of Lung Cancer Incidence and Mortality: A Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, **14**, 1209-1220. <https://doi.org/10.1111/jdi.14057>
- [15] Keesari, P.R., Jain, A., Ganampet, N.R., *et al.* (2024) Association between Prediabetes and Breast Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, **204**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07181-x>
- [16] Scappaticcio, L., Maiorino, M.I., Bellastella, G., *et al.* (2017) Insights into the Relationships between Diabetes, Prediabetes, and Cancer. *Endocrine*, **56**, 231-239. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1216-y>
- [17] 高慧, 朱旭婷, 张磊, 等. 糖尿病前期与肿瘤发病风险研究[J]. 预防医学, 2023, 35(11): 931-934.
- [18] Jaacks, L.M., Vandevijvere, S., Pan, A., *et al.* (2019) The Obesity Transition: Stages of the Global Epidemic. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, **7**, 231-240. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30026-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30026-9)
- [19] Lee, E.Y. and Yoon, K.H. (2018) Epidemic Obesity in Children and Adolescents: Risk Factors and Prevention. *Frontiers of Medicine*, **12**, 658-666. <https://doi.org/10.1007/s11684-018-0640-1>

- [20] Zhu, J., Zhang, Y., Wu, Y., *et al.* (2022) Obesity and Dyslipidemia in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study in Shanghai, China. *Nutrients*, **14**, Article 2321. <https://doi.org/10.3390/nu14112321>
- [21] Lin, X. and Li, H. (2021) Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- [22] Asgari, S., Molavizadeh, D., Soltani, K., *et al.* (2024) The Impact of Obesity on Different Glucose Tolerance Status with Incident Cardiovascular Disease and Mortality Events over 15 Years of Follow-Up: A Pooled Cohort Analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **16**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01253-0>
- [23] 贺媛, 曾强, 赵小兰. 中国成人肥胖、中心性肥胖与高血压和糖尿病的相关性研究[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(10): 803-808.
- [24] 张思婷, 张继国, 贾小芳, 等. 2018年中国15省份18~65岁居民肥胖与2型糖尿病患病的关联研究[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(10): 1596-1602.
- [25] 李芝, 陈怡, 郭高明, 等. 腰围、体脂率、脂质蓄积指数与糖尿病前期的关系探讨[J]. 广东医科大学学报, 2020, 38(1): 64-66.
- [26] Wang, S., Li, W., Qiao, Y., *et al.* (2021) Abnormal Glucose in Pre-School Children and the Association with Obesity/Physical Activity: A Large Population-Based Study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **37**, e3442. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3442>
- [27] Liu, C., Foti, K., Grams, M.E., *et al.* (2020) Trends in Self-Reported Prediabetes and Metformin Use in the USA: NHANES 2005-2014. *Journal of General Internal Medicine*, **35**, 95-101. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05398-5>
- [28] Lushchak, V.I., Covasa, M., Abrat, O.B., *et al.* (2023) Risks of Obesity and Diabetes Development in the Population of the Ivano-Frankivsk Region in Ukraine. *EXCLI Journal*, **22**, 1047-1054.
- [29] Jabbar, P.K., Nair, A., Chellamma, J., *et al.* (2023) Type 2 Diabetes and Precursors in Community Dwelling Asian Indian Adult Youth. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **27**, 307-314. [https://doi.org/10.4103/ijem.ijem\\_331\\_22](https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_331_22)
- [30] 刘章平. 体重指数、胰岛素抵抗与肥胖糖尿病前期患者的关系[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(9): 1202-1204.
- [31] Ma, J., Yank, V., Xiao, L., *et al.* (2013) Translating the Diabetes Prevention Program Lifestyle Intervention for Weight Loss into Primary Care: A Randomized Trial. *JAMA Internal Medicine*, **173**, 113-121. <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.987>
- [32] Wilmington, R., Ardavani, A., Simenacz, A., *et al.* (2024) Liraglutide 3.0 Mg (Saxenda<sup>®</sup>) for Weight Loss and Remission of Pre-Diabetes. Real-World Clinical Evaluation of Effectiveness among Patients Awaiting Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, **34**, 286-289. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06895-7>
- [33] Cetin, E., Pedersen, B., Porter, L.M., *et al.* (2023) Protocol for a Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial Using Pure Palmitoleic Acid to Ameliorate Insulin Resistance and Lipogenesis in Overweight and Obese Subjects with Prediabetes. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1306528. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1306528>
- [34] Czech, M.P. (2020) Mechanisms of Insulin Resistance Related to White, Beige, and Brown Adipocytes. *Molecular Metabolism*, **34**, 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.12.014>
- [35] Yang, Q., Vijayakumar, A. and Kahn, B.B. (2018) Metabolites as Regulators of Insulin Sensitivity and Metabolism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 654-672. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0044-8>
- [36] Saltiel, A.R. and Olefsky, J.M. (2017) Inflammatory Mechanisms Linking Obesity and Metabolic Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 1-4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- [37] Zhang, Y., Sowers, J.R. and Ren, J. (2018) Targeting Autophagy in Obesity: From Pathophysiology to Management. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 356-376. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0009-1>
- [38] Soussi, H., Clément, K. and Dugail, I. (2016) Adipose Tissue Autophagy Status in Obesity: Expression and Flux—Two Faces of the Picture. *Autophagy*, **12**, 588-589. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1106667>
- [39] Grasset, E. and Burcelin, R. (2019) The Gut Microbiota to the Brain Axis in the Metabolic Control. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **20**, 427-438. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09511-1>