Rev Med Chile 2021; 149: 570-579

Rol de la microbiota intestinal en el desarrollo del hígado graso no alcohólico

MARÍA FERNANDA TUMANI[1,a,c], GLADYS TAPIA[2,b,d], CAROLINA AGUIRRE[1,a,c], ANA MARÍA OBREGÓN[3,a,e,f], PAULINA PETTINELLI[1,a,e,f]

[1]Departamento de Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
[2]Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
[3]Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Sebastián. Concepción, Chile.
[a]Nutricionista.
[b]Bióloga.
[c]Magister en Nutrición, Pontificia Universidad Católica de Chile.
[d]Doctora en Ciencias Biomédicas. Universidad de Chile.
[e]Doctora en Nutrición y Alimentos. Universidad de Chile.
[f]Magíster en Ciencias Biológicas Mención Nutrición. Universidad de Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Fuente de financiamiento: La presente revisión está financiada por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (Chile) – FONDECYT Iniciación 11150685, asignada a PP. También fue apoyada por la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo – Programa de Becas – Magister Nacional 2020 – Folio 22200024, asignada a MFT.

Recibido el 2 de junio de 2020, aceptado el 10 de noviembre de 2020.

Correspondencia a:
Paulina Pettinelli
Departamento de Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
ppettinelli@uc.cl

The role of intestinal microbiota in the development of non-alcoholic fatty liver disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a wide spectrum of hepatic pathologies ranging from simple steatosis (SS) to hepatocellular carcinoma. Intestinal microbiota (IM) is composed of trillions of microorganisms existing in the gut. It has 150 times more genes than the host. Changes in the composition and function of the IM are associated with different diseases, including NAFLD. In this condition, IM could have a pathogenic role through different mechanisms such as energy salvaging from food, an inflammatory stimulus, a modulation of the innate immune system, regulation of bile acid turnover, alteration of choline metabolism and increasing endogenous ethanol levels. This review is an update on the role of the intestinal microbiota in NAFLD and the possible mechanisms involved.

(Rev Med Chile 2021; 149: 570-579)

Key words: *Dysbiosis; Gastrointestinal Microbiome; Non-alcoholic Fatty Liver Disease.*

El hígado graso no-alcohólico (HGNA) es la causa más importante de enfermedad hepática crónica asociada a obesidad, resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. El HGNA abarca un amplio espectro de alteraciones hepáticas, no asociadas al consumo de alcohol, que van desde la esteatosis simple (ES) o acumulación intracelular de triacilglicéridos (TAG) a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC). La ES se define como la presencia de ≥ 5% de esteatosis hepática, mientras que la EHNA es cuando ≥ 5% del hígado presenta esteatosis con inflamación y balonamiento, con o sin la presencia de fibrosis[1].

La prevalencia de ES en población general es de 30%, mientras que la de EHNA varía entre 1,5%-6,5%. La obesidad ha convertido al HGNA en la causa más común de enfermedad crónica hepática, 75-90% de la población con obesidad tiene HGNA y hasta 20% puede tener EHNA. La ES, generalmente, sigue un curso clínico benigno, pero 59,1% puede progresar a EHNA. Entre los individuos con EHNA, un tercio podría desarrollar cirrosis o alguna de sus complicaciones, y 27% podría progresar a HCC[1,2]. La EHNA tiene un mayor riesgo de progresión a HCC incluso en ausencia de cirrosis[3].

Distintos mecanismos buscan explicar la progresión de esta enfermedad, siendo de los más recientes investigados, la microbiota intestinal (MI). Esta revisión busca actualizar el papel de la MI en la patología de HGNA y los mecanismos implicados.

Fisiopatología del HGNA

El HGNA se considera un trastorno metabólico resultado de una compleja interacción entre factores genéticos, hormonales y nutricionales[4]. Actualmente, se ha postulado la teoría de los múltiples pasos o golpes ("*multiple- hit hypothesis*") para comprender la fisiopatología de la enfermedad. Esta teoría propone que la hiperinsulinemia y la consecuente RI llevan a un aumento de la lipólisis del tejido adiposo (TA) y de los ácidos grasos libres (AGL) circulantes que van al hígado. La ES hepática ocurre cuando la cantidad de AGL presentes en el hígado, secundario a la lipólisis, aporte dietario como también lipogénesis *de novo,* excede la capacidad de oxidación mitocondrial. Si los AGL captados por el hígado no son oxidados, se almacenan TAG en el hígado, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar HGNA. El aumento de TAG a nivel hepático lleva a un aumento en la susceptibilidad del hígado a las citoquinas/adipoquinas inflamatorias provenientes del TA, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, generando finalmente EHNA y fibrosis. Paralelamente, una alteración de la MI favorece la activación de cascadas proinflamatorias y el desarrollo de EHNA y fibrosis. Finalmente, el estrés oxidativo puede, además, alterar la proliferación de progenitores de hepatocitos, causando fibrosis/cirrosis[1,4,5] (Figura 1).

Aún se desconoce qué factores predicen la progresión del HGNA y cuáles de ellos distinguen entre ES y EHNA[6]. La obesidad, RI y lipotoxicidad podrían promover la inflamación en la EHNA. Además, se han descrito factores dietarios como menores niveles de vitaminas antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 (AGPICL-n3) que podrían influir[7,8]. La evidencia también sugiere que factores de riesgo genéticos

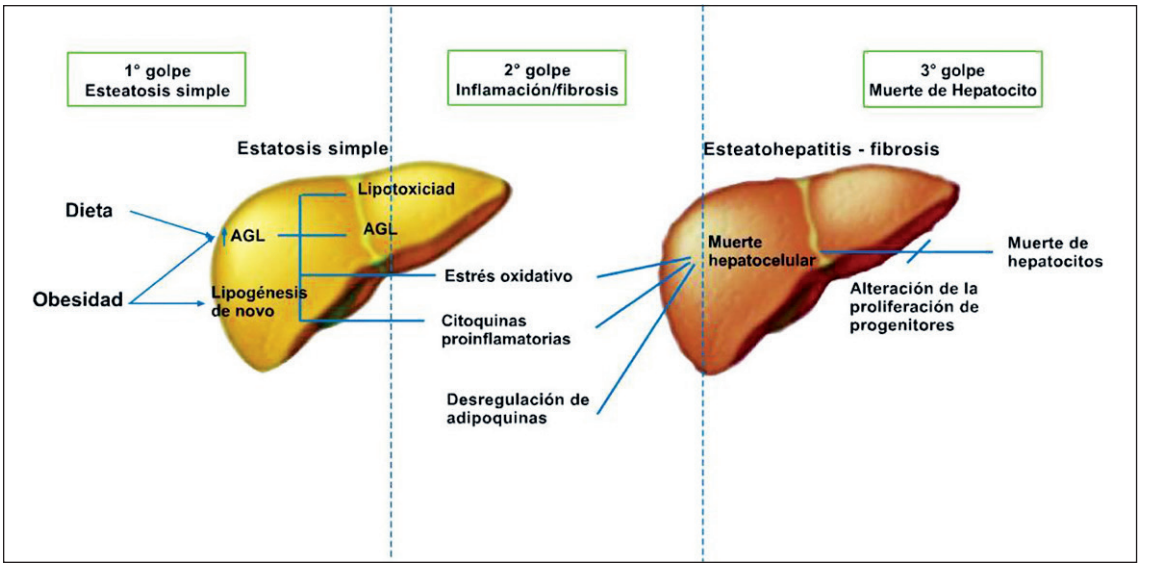

Figura 1. La teoría de los múltiples pasos o golpes en la patogénesis del HGNA. La teoría de los múltiples golpes (*multiple-hit hypothesis*) propone que la hiperinsulinemia y la consecuente RI llevan a un aumento de la lipólisis del tejido adiposo (TA), y por lo tanto, de los ácidos grasos libres (AGL) circulantes, los cuales son captados por los hepatocitos, iniciando una serie de rutas metabólicas que conducen al HGNA. La ES ocurre cuando la cantidad de AGL que llegan al hígado, tanto por la dieta como por la lipogenesis de novo, excede la capacidad de oxidación mitocondrial. Si los AGL captados por el hígado no son oxidados, se almacenan en el hígado generando niveles altos de TAG, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar HGNA. El aumento de TAG a nivel hepático lleva a un aumento en la susceptibilidad del hígado a las citoquinas/adipoquinas inflamatorias provenientes del TA (ej. factor de necrosis tumoral [TNF]-α, interleukina [IL]-6), disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, generando finalmente EHNA y fibrosis. Estudios en humanos con HGNA apoyan el papel de la RI y lipoperoxidación en la enfermedad, lo cual induce la producción de citoquinas, lo que contribuye aun más a la inflamación hepática y progresión de la enfermedad. De manera paralela, una alteración de la microbiota intestinal favorece la activación de cascadas proinflamatorias, favoreciendo el desarrollo de EHNA y fibrosis. Finalmente, el estrés oxidativo puede, además, alterar la proliferación de progenitores de hepatocitos, causando fibrosis/cirrosis. Sin embargo, factores genéticos o modificaciones epigenéticas pueden afectar al contenido de lípidos en hepatocitos y alterar el estado inflamatorio, favoreciendo o no la progresión de ES a EHNA (Fuente: elaboración propia).

y modificaciones epigenéticas, junto con alteraciones en la composición de la MI, predisponen al desarrollo y progresión del HGNA[4]. Estudios recientes han revelado una clara asociación entre la MI, obesidad e HGNA[9].

Composición de la microbiota intestinal en el humano

Individuos adultos poseen una MI abundante y compleja, con aproximadamente 10^{13} microorganismos. La MI es un ecosistema diverso de comensales y mutualistas y que se propone que interactúan con la mayoría, sino todos, de los órganos del huésped[10]. Diversos métodos han sido utilizados para estudiar la MI[11], dentro de los que se destacan (i) secuenciación del gen ribosomal 16S (16S rRNA), el cual permite estudiar la composición a nivel taxonómico, pero no permite un análisis funcional ni tampoco permite obtener información detallada a nivel taxonómico de especies; (ii) metagenómica, que corresponde al estudio de los genes presentes en la MI, indicando la capacidad funcional y (iii) metabolómica, que corresponde al estudio de los metabolitos producidos por parte de la MI, permitiendo una mejor comprensión de su funcionalidad. Respecto a la clasificación taxonómica de la MI, y siguiendo un orden jerárquico, se puede clasificar en dominios, filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies. Al respecto, la MI comprende más de 1.000 tipos de filos, en donde las tres dominantes en el intestino, tanto de humanos como de ratones, son Firmicutes, Actinobacterias y Bacteroidetes las que en su conjunto comprenden más del 90% de las bacterias intestinales (Tabla 1). En sujetos sanos, la presencia de estas bacterias cumple distintas

Tabla 1. Principales microorganismos presentes en el intestino humano[11,13-15]

Filo	Clases	Genera representativas	Características
Bacterias			
Firmicutes	Bacili Clostridia	*Ruminoccoccus* *Peptococcus* *Peptostreptococcus,* *Clostridium, Lactobacillus,* *Enterococcus* *Eubacterium* *Fealibacterium*	Bacterias Gram positivo con bajo contenido de guanina y citosina
Bacteroidetes	Bacteroidia Flavobacteria Sphingobacteria	*Bacteroides* *Fusobacterium* *Prevotella*	
Actinobacterias	Actinobacteria	*Bifidobacterium* *Actinomyces*	Son Gram positivo con alto contenido de guanina y citosina.
Proteobacterias	Alphaproteobacteria Betaproteobacteria Gamaproteobacteria Deltaproteobacteria Tsetaproteobacteria	*Escherichia.* *Helicobacter* *Desulfovibrio*	Son principalmente bacterias Gram negativo y de carácter patógeno
Verrucomicrobia	Spartobacterias Epitutae Verrucomicrobiae	*Verrucomicrobium*	
Fusobacterias	Fusobacterias	*Fusubacterium*	Son bacterias anaeróbicas obligadas
Cyanobacteria[a]	-		
Synergistes[a]	-		
Archeas			
Euryarchaeota	-	*Metanobrevibacter*	Microorganismo metanoproductor a partir de H_2 y CO_2

[a]No se han encontrado géneros respresentativos para estos filos.

funciones que benefician al huésped, como la producción de vitaminas, metabolismo de nutrientes, entre otros[12]. Se ha planteado, además, que una mayor diversidad microbiana sería un factor asociado a un buen estado de salud[10].

Aun cuando las muestras de humanos y de ratones comparten cerca de 90% de los genes bacterianos, al momento de comparar e interpretar los estudios realizados en animales y humanos se debe tener en cuenta que la MI de ratones y humanos difieren de manera cuali y cuantitativa[15].

La MI se establece durante los primeros tres años de vida, cuando puede verse modificada por el canal de parto, alimentación, particularmente uso de fórmulas lácteas o lactancia materna, y el uso de fármacos como antibióticos y enfermedades virales[14]. Durante la vida adulta, la MI puede ser influenciada por una combinación de factores asociados y no asociados al huésped, entre los que destacan la alimentación, estilo de vida, sistema inmune, estado fisiológico y uso de fármacos como antibióticos, metformina y antiinflamatorios no esteroidales[15]. A pesar de la gran variación de la MI entre sujetos, existe un núcleo de microbiota intestinal o "*core gut microbiome*" a nivel funcional[10].

Parece ser que la dieta es uno de los principales elementos que modifican la MI, inclusive dentro de las primeras 24 h luego de iniciar una modificación en la alimentación[16]. Se ha observado que quienes consumen una dieta alta en fibra y fuentes proteicas no animales presentan mayor abundancia de Bacteroidetes y una depleción de Firmicutes, asociado a la abundancia única de *Prevotella y Xylanibacter*, bacterias capaces de hidrolizar celulosa y xilanos; mientras que una dieta baja en fibra y alta en proteínas animales, modifica la MI aumentando la abundancia de microorganismos tolerantes a la bilis (*Alistipes, Bilophila y Bacteroides*) y disminuyendo los Firmicutes como *Roseburia, Eubacterium rectale y Ruminococcus bromii*[17]. Sumado a lo anterior, se ha visto una relación inversa en el consumo de fructosa y endulzantes artificiales con la diversidad de la MI, en particular, para los géneros Streptococcus y Eubacterium, bacterias relacionadas con el metabolismo de hidratos de carbono[18].

Es importante considerar que una dieta habitual comprende una combinación de alimentos, dificultando la posibilidad de aislar el efecto de un solo nutriente sobre la MI.

Papel de la microbiota intestinal en HGNA

MI e HGNA

El HGNA se asocia a la obesidad, RI, diabetes mellitus, dislipidemia y enfermedades coronarias, todas manifestaciones del síndrome metabólico[1,9]. Estudios iniciales en el área de obesidad y MI mostraron una asociación entre ambas variables, encontrando mayor presencia de Firmicutes y disminución de Bacteroidetes. Sin embargo, resultados inconsistentes fueron reportados posteriormente. Esto podría deberse a ciertas variables como la dieta, factores ambientales, genoma móvil de la MI o también a aspectos metodológicos y al uso de distintas técnicas para determinar la MI. Por lo tanto, para comprender el rol de la MI en HGNA es necesario corregir según los factores de riesgo de HGNA, factores ambientales, estado nutricional y métodos diagnóstico de HGNA[9]. En este sentido, un estudio prospectivo transversal evaluó la composición de la MI en un grupo de pacientes con HGNA diagnosticados mediante biopsia y sujetos controles, encontrando que los primeros tuvieron menor porcentaje de Bacteroidetes en comparación a ES y controles, independiente del IMC y del tipo de dieta[19,20].

Asimismo, se ha descrito una MI especial para ES, EHNA, fibrosis y HCC, caracterizándose por una disminución relativa gradual de la diversidad de la MI, que es independiente del IMC y RI (Tabla 2). Estas diferencias han llevado a que distintos autores planteen un mecanismo de acción de la MI sobre la enfermedad HGNA.

Potenciales mecanismos por los cuales la MI puede contribuir al HGNA

La MI puede contribuir al HGNA a través de diferentes mecanismos, los cuales se resumen en la Figura 2.

Extracción y absorción aumentada de energía proveniente de los alimentos

En el año 2004, Backhed y colaboradores mostraron que ratones con MI normal tenían 40% más de grasa corporal en comparación a ratones libres de gérmenes, a pesar de la ingesta calórica. Sin embargo, al transplantar la MI de los ratones convencionales a los libres de gérmenes, estos últimos aumentaron en 60% la masa grasa corporal, concluyendo que la MI podría tener un

Tabla 2. Composición de la MI en EHGNA según análisis taxonómico, generas características según phyla[20,21]

Filo	HGNA	EHNA	EHNA-Fibrosis	EHNA-HCC
Firmicutes	↑↓ *Lactobacillus* ↑↓ *Ruminococcus* ↑ *Blautia* ↑ *Streptococcus* ↑ *Clostridium* ↓ *Moryella* ↓ *Faecalibacterium* ↓ *Coprococcus*	↑ *Blautia* ↑ *Lactobacillus* ↑ *Clostridium* ↑ *Dorea* ↑ *Allisonella* ↓ *Coprococcus* ↓ *Faecalibacterium*	↑ *Blautia*	↑ *Enterococcus* ↑ *Oscillospira* ↓ *Blautia*
Bacteroidetes	↑↓ *Prevotella*	↑ *Bacteroides* ↑ *Parabacteroides* ↓ *Prevotella*	↑ *Roseburia*	↑ *Bacteroides*
Proteobacteria	↓ *Escherichia*	↑ *Escherichia*	↑ *Streptococcus* ↑ *Streptococcus* ↑ *Lactobacillus* ↑ *Escherichia* ↑ *Bacteroides* ↑↓ *Enterococcus* ↓ *Prevotella*	
Verrucomicrobia			↓ *Akkermansia*	
Actinobacteria	↑↓ *Bifidobacterium*	↓ *Bifidobacterium*		↓ *Bifidobacterium*

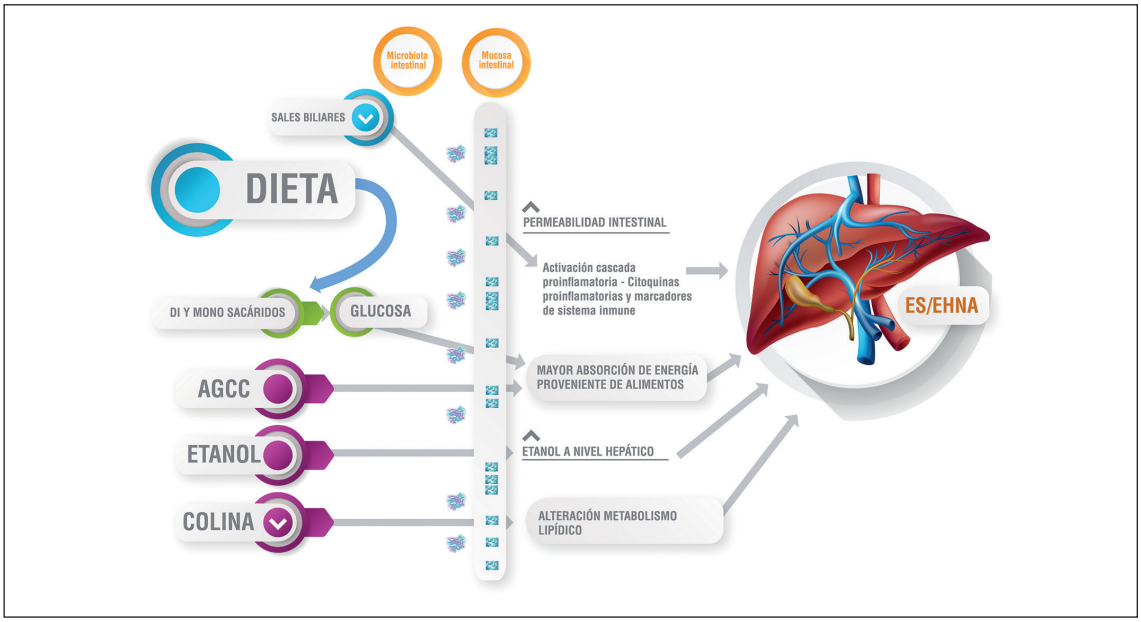

Figura 2. Posibles mecanismos de acción de la microbiota intestinal en el desarrollo de HGNA. Se postula que la microbiota podría contribuir al desarrollo de HGNA mediante los siguientes mecanismos: i) aumento de la disponibilidad y absorción de energía por la digestión de polisacáridos, formación y absorción de monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta; ii) aumento de la permeabilidad intestinal lo cual contribuye a la activación de una cascada proinflamatoria; iii) aumento de marcadores de diferenciación del sistema inmune; iv) disminución de disponibilidad de ácidos biliares lo cual aumentaría la permeabilidad intestinal; v) reducción de colina disponible, contribuyendo a una alteración en el metabolismo lipídico y vi) aumento de la producción de etanol endógeno (Fuente: elaboración propia).

rol en la capacidad de extracción de energética desde los alimentos[21]. Esto se podría explicar por dos posibles mecanismos:

i) una función glicósido-hidrolasa por parte de la MI, pudiendo degradar polisacáridos que el ser humano no es capaz, transformándolos en di y monosacáridos que luego son absorbidos en forma de glucosa[22,23]. Estos polisacáridos corresponden principalmente a celulosa, pectina y xilano. Esto se ha asociado con la bacteria *B. thetaiotaomicrom* y bacterias del género Clostridium[24]; y
ii) la capacidad de generar ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por parte de la MI mediante la degradación de otros polisacáridos como celulosa, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, mucina y heparina [25], produciendo principalmente acetato, propionato y butirato en una relación molar de 70:20:10. Estos AGCC son utilizados para la lipogénesis *de novo* en los hepatocitos y adipocitos, para la gluconeogénesis a nivel de hepatocitos y como sustrato energético para los colonocitos, respectivamente[26].

Se estima que una dieta que aporte entre 50 a 60 g de fibra podría generar entre 160 a 180 kcal a partir de este mecanismo, considerando que el consumo habitual varía entre 20 y 40 g/d[26]. En este contexto, en pacientes con baja ingesta de fibra se observó menor concentración de AGCC (17,7 a 4,4 $mmolL^{-1}$) junto con una baja concentración del *cluster Roseburia/Eubacterium rectale* de un 11,4 a 3,3%, relacionando estas bacterias con la degradación de fibra dietética en AGCC[27].

Aumento de permeabilidad intestinal e inflamación

La evidencia en animales sugiere que los lipopolisacáridos bacteriales (endotoxinas), así como también una dieta alta en grasa (que disminuye la cantidad de bifidobacterias) son gatilladores del comienzo de la inflamación y de la RI[28], lo cual, junto con sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado o SIBO (del inglés, *small intestine bacterial overgrowth*), permiten la translocación de endotoxinas bacterianas al torrente sanguíneo (endotoxemia), que, a su vez, puede activar el receptor tipo Toll-4, activando distintas rutas metabólicas, favoreciendo la inflamación y RI[29]. Adicionalmente, la endotoxemia podría contribuir a la fibrosis en la EHNA activando células implicadas en el proceso de fibrogénesis como células Kupffer y células estrelladas a través de la vía Toll-4[30].

Paralelamente, se ha observado que las bifidobacterias podrían disminuir los niveles de endotoxinas intestinales y mejorar la función de la barrera intestinal[28], lo cual se condice con estudios en los cuales, al suplementar con *Bifidobacterium pp* y prebióticos, se observó un aumento de ARNm para las proteínas ZO-1 y ocludinas a nivel yeyunal, proteínas que conforman las uniones estrechas del intestino, sugiriendo una mejora en la integridad de las uniones estrechas y disminución de la endotoxemia, como también de la expresión hepática de marcadores de inflamación y estrés oxidativo[31].

Se ha visto mayores niveles de SIBO en pacientes con HGNA. Esto podría contribuir al aumento de la endotoxemia en el HGNA[29] lo cual se ha evidenciado por un aumento de endotoxinas y de la expresión hepática del mensajero (ARNm) del Toll-4 y de TNF-α en estos pacientes en comparación a sujetos sanos[32].

Modulación del sistema inmune

En sujetos con HGNA, también, se han visto alteraciones en el sistema inmune hepático. Estudios realizados en humanos han mostrado elevación de marcadores celulares de diferenciación $CD45^+$, $CD163^+$, $CD20^+$ y $CD3^+$ [32]. $CD45^+$ es un marcador de células hematopoyéticas y su elevación indica el aumento de células inflamatorias. Por otra parte, $CD163^+$ es un marcador inmune que se expresa en las células Kupffer, lo cual aumenta la producción de citoquinas que contribuyen al daño hepático. Otros, como las células $CD20^+$ y $CD3^+$, son marcadores de células B y T respectivamente[33,34].

Schwenger y colaboradores encontraron que, en adultos con HGNA, el recuento de las células $CD45^+$ y $CD163^+$ era mayor en sujetos con HGNA versus controles sanos, lo cual se asoció a la gravedad de la enfermedad. Asimismo, aquellos con un puntaje NAS ≥ 5 (*Non Alcoholic Fatty liver disease activity score*) presentaron mayores niveles de $CD20^+$ versus quienes tuvieron un NAS ≤ 4. Respecto a la MI, los autores observaron que *Faecalibacterium prausnitzii* se relacionó negativamente con $CD45^+$ y con $CD163^+$ y *Prevotella* se correlacionó negativamente con las células $CD20^+$ [33,34].

Cambios en el metabolismo de las sales biliares

Los ácidos biliares se caracterizan por tener una acción antimicrobiana. Se ha visto que la MI de sujetos con HGNA desconjuga los ácidos biliares primarios en secundarios, lo cual disminuye la señalización en los receptores FXR y TGR5, alterando la producción de sales biliares y, por consiguiente, disminuyendo la actividad antimicrobiana y favoreciendo una mayor permeabilidad intestinal[35].

Mouzaki y colaboradores observaron que en sujetos con EHNA existía una alteración en la homeostasis de los ácidos biliares en comparación al grupo control y una correlación positiva entre *C. leptum* y ácido litocólico e inversa con ácido cólico[36].

Reducción de la biodisponibilidad de colina

La colina es un componente dietario esencial para el funcionamiento celular normal. Su deficiencia altera la producción y secreción hepática de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y la composición de la membrana mitocondrial, alterando el metabolismo energético mitocondrial y la β-oxidación de ácidos grasos. Lo anterior aumenta la captación de AGL a nivel hepático, pudiendo favorecer el desarrollo de HGNA y daño hepático debido a la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis secundario a un aumento de acumulación lipídica[37]. Se ha observado que sujetos con HGNA presentan menor biodisponibilidad de colina debido a un aumento de bacterias que metabolizan este nutriente, disminuyendo así la absorción por parte del huésped[38]. La MI en HGNA es capaz de convertir la colina en dimetilaminas y trimetilaminas, las cuales son transportadas al hígado, en donde se metabolizan a TMAO (óxido de trimetilamina), que, a su vez, es causante de inflamación hepática[39]. Es de considerar que solo el 10% de la población cumple con los requerimientos de colina[40].

Metabolitos de la MI y aumento de etanol endógeno

Como se mencionó anteriormente, los AGCC son productos de la fermentación de carbohidratos no digeribles generados por la MI[27] contribuyendo así al desarrollo de HGNA. No obstante, el butirato puede ejercer efectos protectores frente a la esteatogénesis y la EHNA, ya que reduce el estrés oxidativo producido por las endotoxinas y mejora la función de la barrera colónica[41].

Se plantea que en humanos, el ácido propiónico disminuye los niveles de AG en hígado y plasma, reduce la ingesta de alimentos y ejerce efectos inmunosupresivos, lo cual podría mejorar la sensibilidad de los tejidos a la insulina, pudiendo tener efectos antiobesogénicos[42]. La bacteria productora de butirato *F. prausnitzii* se asocia negativamente con estados inflamatorios. En sujetos con HGNA se vio menor concentración de *F. prasunitzzi* y mayor de 2-hidroxibutirato, lo cual podría deberse a un aumento de estrés oxidativo a nivel hepático[9]. Si bien, los AGCC podrían relacionar la MI con el HGNA, los datos disponibles aún son limitados.

El etanol es metabolizado en el hígado y oxidado por la enzima alcohol deshidrogenasa[43]. Además del aporte dietario, el etanol es un metabolito de algunas bacterias presentes en la MI[44]. El metabolismo hepático del etanol genera sustratos para la síntesis de ácidos grasos (acetato) y también acetaldehído que es un precursor de ROS, favoreciendo así la acumulación de TAG intrahepáticos y estrés oxidativo[45].

Particularmente, se ha visto aumento de la producción de etanol, determinado por la concentración de etanol espirado, en pacientes con obesidad que no consumen alcohol[46], como también en niños con EHNA junto con un aumento de las enzimas metabolizadoras de alcohol[47], lo que podría explicar una relación de causalidad con el desarrollo de EHNA. Además, el aumento de etanol podría aumentar la permeabilidad intestinal, induciendo endotoxemia[48].

Aplicaciones clínicas

Si bien se ha logrado caracterizar la MI de sujetos con HGNA, no se ha dilucidado si la composición característica es una causa o más bien una consecuencia de la enfermedad. Algunos autores han sugerido considerar los metabolitos producidos por la MI como marcadores de HGNA y su eventual progresión, sin embargo, para ello se requeriría un conocimiento más avanzado respecto a los mecanismos de acción de estos metabolitos[49].

Por otra parte, también se ha propuesto la aplicación de los conocimientos sobre MI en HGNA con un fin terapéutico mediante el transplante fecal[50] y uso de probióticos. Respecto al segundo, si bien probióticos como Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococci y bacterias productoras de butirato[50] poseen acciones terapéuticas, se debe considerar que el uso de probióticos tienen una

acción limitada en el tiempo. Considerando que los cambios en la alimentación modifica la MI en un corto período de tiempo[16], adquiere especial relevancia la adquisición de estilos de vida saludables en el largo plazo, dando relieve al rol del tratamiento y educación nutricional, tanto como para el manejo de comorbilidades y factores de riesgo asociados a la enfermedad[52].

Conclusiones

El HGNA se asocia a alteraciones en la composición de la MI independientemente del estado nutricional, particularmente la obesidad. La interacción de microorganismos con el huésped podría favorecer el desarrollo del HGNA y su progresión a EHNA, fibrosis o HCC a través de distintos mecanismos, como una mayor extracción de energía desde los alimentos, aumento de la permeabilidad intestinal y activación de señalizaciones proinflamatorias, modulación del sistema inmune, producción endógena de etanol y AGCC. Si bien se han propuesto distintas aplicaciones clínicas respecto a MI e HGNA, aún se necesita más investigación respecto al diagnóstico de HGNA mediante MI, y el tratamiento con trasplante fecal y uso de probióticos.

Referencias

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018; 67 (supl. 1): 328-57.
2. Yu J, Shen J, Sun TT, Zhang X, Wong N. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma. Semin Cancer Biol 2013; 23 (supl. 6): 483-91.
3. Arendt BM, Teterina A, Pettinelli P, Comelli EM, Ma DWL, Fung SK, et al. Cancer-related gene expression is associated with disease severity and modifiable lifestyle factors in non-alcoholic fatty liver disease. Nutrition. 2019; 61 (supl. 5): 100-7.
4. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. J Clin Transl Hepatol. 2017; 5 (supl. 4): 384-93.
5. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metab - Clin Exp. 2016; 65 (supl. 8): 1038-48.
6. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. QJM J Assoc physicians. 2010; 103 (supl. 2): 71-83.
7. Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n−6/n−3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Clin Sci. 2004; 106 (supl. 6): 635-43.
8. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernández V, Tapia G, Quiñones L, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. Clin Sci. 2004; 106 (supl. 3): 261-8.
9. Da Silva HE, Teterina A, Comelli EM, Taibi A, Arendt BM, Fischer SE, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis independent of body mass index and insulin resistance. Sci Rep. 2018; 8 (supl. 1): 1-12.
10. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. Cell. 2017;171(supl. 7):1481-93.
11. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. N Engl J Med. 2016; 375 (supl. 24): 2369-79.
12. Yadav M, Verma MK, Chauhan NS. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. Arch Microbiol. 2018; 200 (supl. 2): 203-17.
13. Krych L, Hansen CHF, Hansen AK, van den Berg FWJ, Nielsen DS. Quantitatively Different, yet Qualitatively Alike: A Meta-Analysis of the Mouse Core Gut Microbiome with a View towards the Human Gut Microbiome. PLoS One. 2013; 8 (supl. 5): e62578.
14. Derrien M, Álvarez AS, de Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. Trends Microbiol. 2019; 27 (supl. 12): 997-1010.
15. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. Cell Mol Life Sci. 2019; 76 (supl. 3): 473-93.
16. Wu G, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh S, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. Science. 2011; 334 (supl. 6052): 105-8.
17. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci. 2010; 107 (supl. 33): 14691-6.
18. Jones RB, Alderete TL, Kim JS, Millstein J, Gilliland FD, Goran MI. High intake of dietary fructose in overweight/obese teenagers associated with depletion of Eubacterium and Streptococcus in gut microbiome. Gut Microbes. 2019; 10 (supl. 6): 712-9.

19. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2013; 58 (supl. 1): 120-7.
20. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Pérez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. Hepatology. 2016; 63 (supl. 3): 764-75.
21. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper L, Koh G, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Cell Physiol Biochem. 2004; 101 (supl. 44): 15718-23.
22. Manson JM, Rauch M, Gilmore MS. The commensal microbiology of the gastrointestinal tract. Adv Exp Med Biol. 2008; 635: 15-28.
23. Zocco MA, Ainora ME, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Bacteroides thetaiotaomicron in the gut: Molecular aspects of their interaction. Digestive and Liver Disease. 2007; 39 (supl. 8): 707-12.
24. Martens EC, Koropatkin NM, Smith TJ, Gordon JI. Complex glycan catabolism by the human gut microbiota: The bacteroidetes sus-like paradigm. Journal of Biological Chemistry. 2009; 284 (supl. 37): 24673-7.
25. Louis P, Scott KP, Duncan SH, Flint HJ. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. J Appl Microbiol. 2007; 102 (supl. 5): 1197-208.
26. Elia M, Cummings JH. Physiological aspects of energy metabolism and gastrointestinal effects of carbohydrates. Eur J Clin Nutr. 2007; 61 (supl. 1): 40-74.
27. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. Appl Environ Microbiol. 2007; 73 (supl. 4): 1073-8.
28. Cani PD, Possemiers S, Van De Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut. 2009; 58 (supl. 8): 1091-103.
29. Ilan Y. Leaky gut and the liver: A role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2012; 18 (supl. 21): 2609-18.
30. Videla LA, Tapia G, Rodrigo R, Pettinelli P, Haim D, Santibãez C, et al. Liver NF-κB and AP-1 DNA binding in obese patients. Obesity. 2009; 17(supl. 5): 973-9.
31. Soares JB, Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, Leite-Moreira A. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases. Hepatol Int. 2010; 4 (supl. 4): 659-72.
32. Gadd VL, Skoien R, Powell EE, Fagan KJ, Winterford C, Horsfall L, et al. The portal inflammatory infiltrate and ductular reaction in human nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2014; 59 (supl. 4): 1393-405.
33. Schwenger KJP, Chen L, Chelliah AE, Da Silva HE, Teterina A, Comelli EM, et al. Markers of activated inflammatory cells are associated with disease severity and intestinal microbiota in adults with non-alcoholic fatty liver disease. Int J Mol Med. 2018; 42 (supl. 4): 1857-64.
34. Wahlström A, Kovatcheva-Datchary P, Ståhlman M, Khan M-T, Bäckhed F, Marschall H-U. Induction of farnesoid X receptor signaling in germ-free mice colonized with a human microbiota. J Lipid Res. 2017; 58 (supl. 2): 412-9.
35. Jiang C, Xie C, Li F, Zhang L, Nichols RG, Krausz KW, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest. 2014; 125 (supl. 1): 386-402.
36. Mouzaki M, Wang AY, Bandsma R, Comelli EM, Arendt BM, Zhang L, et al. Bile acids and dysbiosis in non-alcoholic fatty liver disease. PLoS One. 2016; 11 (supl. 5): 1-13.
37. Corbin KD, Zeisel SH. Choline Metabolism Provides Novel Insights into Non-alcoholic Fatty Liver Disease and its Progression. Curr Opin Gastroenterol. 2012; 28 (supl. 2): 159-65.
38. Zeisel SHSH, Wishnok JSJS, Blusztajn JKJK. Formation of methylamines from ingested choline and lecithin. J Pharmacol Exp Ther. 1983; 225 (supl. 2): 320-4.
39. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011; 472 (supl. 7341): 57-63.
40. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, Klatt KC, Natker E, Zeisel SH, et al. The underconsumed and underappreciated essential nutrient. Nutr Today. 2018; 53 (supl. 6): 240-53.
41. Miyoshi M, Sakaki H, Usami M, Iizuka N, Shuno K, Aoyama M, et al. Oral administration of tributyrin increases concentration of butyrate in the portal vein and prevents lipopolysaccharide-induced liver injury in rats. Clin Nutr. 2011; 30 (supl. 2): 252-8.
42. Al-Lahham SH, Peppelenbosch MP, Roelofsen H, Vonk RJ, Venema K. Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids 2010; 1801 (supl. 11): 1175-83.
43. Sarkola T, Peter Eriksson CJ. Effect of 4-methylpyrazole on endogenous plasma ethanol and methanol levels in humans. Alcohol Clin Exp Res. 2001; 25 (4): 513-6.

44. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. Gastroenterology. 2014; 146 (supl. 6): 1513-24.
45. Hartmann P, Chen WC, Schnabl B. The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcoholic liver disease. Front Physiol. 2012; 3 (supl. 402): 1-10.
46. Nair S, Cope K, Terence RH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: Potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2001; 96 (supl. 4): 1200-4.
47. Baker SS, Baker RD, Liu W, Nowak NJ, Zhu L. Role of alcohol metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. PLoS One. 2010; 5 (supl. 3): e957.
48. Volynets V, Küper MA, Strahl S, Maier IB, Spruss A, Wagnerberger S, et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Dig Dis Sci. 2012; 57 (supl. 7): 1932-41.
49. Ji Y, Yin Y, Li Z, Zhang W. Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nutrients. 2019; 11 (supl. 8): 1712.
50. Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, Beaton M, Silverman J, Qumosani K, et al. Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. Am J Gastroenterol. 2020; 115 (supl. 7): 1055-65.
51. Koopman N, Molinaro A, Nieuwdorp M, Holleboom AG. Review article: can bugs be drugs? The potential of probiotics and prebiotics as treatment for non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019; 50 (supl. 6): 628-39.
52. Guevara-Cruz M, Flores-López AG, Aguilar-López M, Sánchez-Tapia M, Medina-Vera I, Díaz D, et al. Improvement of Lipoprotein Profile and Metabolic Endotoxemia by a Lifestyle Intervention That Modifies the Gut Microbiota in Subjects With Metabolic Syndrome. J Am Heart Assoc. 2019; 8 (supl. 17): e012401.