

Microbiota e hígado graso: potencial terapéutico

Gonzalo Araneda M.¹, Rafael Poniachik C.²,
Andrea Jiménez H.¹ y Jaime Poniachik T.³

Microbiota and fatty liver: therapeutic potencial

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the hepatic manifestation of the metabolic syndrome, characterized by accumulation of fat on the liver parenchyma with a heterogeneous clinical presentation. In recent years its prevalence and incidence has been increasing in association with the rise in obesity and its comorbidities, becoming one of the main causes of cirrhosis. The cause of NAFLD is multifactorial, and currently the role of intestinal microbiota and its interaction with the metabolic syndrome and NAFLD has become of interest. Different pathophysiological phenomena have emerged, the main being intestinal dysbiosis, loss of intestinal barrier, bacterial translocation, with activation of inflammation and oxidative stress, and production of active metabolites, such as ethanol. The management of this factor seems promising and adds to the classic approach of changes in lifestyle. Probiotics are the most studied tool and show evidence of effectiveness, however further studies are needed.

Key words: NAFLD, NASH, microbiome, liver.

Resumen

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la manifestación hepática del síndrome metabólico, caracterizándose por acumulación de grasa a nivel del parénquima con una heterogénea presentación clínica. En los últimos años su prevalencia e incidencia ha ido en aumento, en asociación al aumento de la obesidad y sus comorbilidades, transformándose en una de las principales etiologías de cirrosis hepática. La causa de la EHGNA es multifactorial, siendo de interés en la actualidad el rol de la microbiota intestinal y su interacción con el síndrome metabólico y la EHGNA. Distintos fenómenos fisiopatológicos se han planteado, siendo los principales la disbiosis intestinal, la pérdida de la barrera intestinal, la translocación bacteriana con activación de la cascada de la inflamación y estrés oxidativo y la producción de metabolitos activos como el etanol. El manejo de este factor parece promisorio y se agrega al clásico enfrentamiento de cambios en estilo de vida. Los probióticos son la herramienta más estudiada y disponen de evidencia de efectividad, pero con necesidad de mayores estudios.

Palabras clave: EHGNA, EHNA, microbioma, hígado.

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la manifestación hepática del síndrome metabólico¹. Se caracteriza por acumulación de grasa en el hígado en más de 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol importante¹. Presenta una amplia manifestación fenotípica clínica, desde la simple esteatosis hepática, pasando por la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), pudiendo desarrollar distintos grados de fibrosis e incluso cirrosis hepática con todas sus complicaciones, incluido el hepatocarcinoma¹. Su

prevalencia es alta a nivel mundial, describiéndose que alrededor 25-30% de la población mundial presenta EHGNA^{2,3}.

Su fisiopatología es multifactorial¹⁻³ y la resistencia a la insulina sería el factor fisiopatológico predominante², sin embargo, otros componentes desempeñarían un rol sinérgico, describiéndose factores genéticos. De ellos, el polimorfismo de PNPLA3 es el mejor caracterizado³; y aquellos dependientes del ambiente, fundamentalmente las dietas, hipercalóricas, ricas en grasas saturadas, abundantes en carbohidratos refinados y altas en fructosas las que presentan mayor asociación a EHGNA.

¹Residente de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.
²Estudiante de medicina (ayudante alumno), Universidad de Chile, Santiago, Chile.
³Departamento de Medicina, Sección Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Clínica Santa María, Santiago, Chile.

Recibido: 01 de julio de 2016
Aceptado: 25 de agosto de 2016

Correspondencia a:
Jaime Poniachik Teller Santos Dumont 999, Independencia, Santiago.
Teléfono: [+56 2] 29788350
jaime_poniachik@yahoo.es

Relación entre microbiota intestinal y EHGNA

Un aspecto que ha suscitado creciente interés es el rol de la microbiota intestinal como factor de desarrollo y progresión en obesidad, diabetes mellitus y en EHGNA⁴⁻⁶.

El tracto gastrointestinal humano alberga cerca de 100 trillones de comensales diversos, comúnmente entre 800 a 1.000 diferentes especies de bacterias con amplias funciones homeostáticas, incluidas funciones inmunes, nutricionales y metabólicas. Además aportan una carga genética extensa, la que en algunas publicaciones se denomina “segundo genoma”⁶. La composición de la flora intestinal no es homogénea entre individuos, e incluso puede variar en el mismo paciente bajo ciertas circunstancias⁶. La alteración en los componentes de dicha flora intestinal recibe el nombre genérico de disbiosis.

El nexo entre la microbiota intestinal y la EHGNA es amplio y en permanente investigación. Diversas publicaciones han demostrado una mayor prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con EHGNA al comparar con la población general⁷, lo que sumado a la amplia conexión anatómica, vía porta, entre intestino e hígado hacen plausible un eventual factor etiológico y exacerbante.

Los mecanismos más importantes que relacionan EHGNA con la microbiota intestinal son los siguientes:

Disfunción en la barrera intestinal

En condiciones fisiológicas la barrera intestinal impide que la gran cantidad de microorganismos intestinales traspase a un medio estéril y produzca la activación del sistema inmune, logrando un estado de tolerancia inmune. En diversos trabajos experimentales se ha demostrado alteración a nivel de las uniones estrechas en contexto de EHGNA, precipitando translocación bacteriana y la activación de la cascada inflamatoria⁶.

Inflamación

A nivel intestinal, tanto bacterias como virus interactúan con una serie de receptores específicos que incluyen TLRs (*toll-like receptors*) y NLRs (*nod-like receptors*)⁶⁻⁸. Agregado a esto se presenta la interacción entre microorganismo y receptores, lo que puede producir activación de multi-complejos proteínicos citoplasmáticos, denominados en su conjunto inflamósoma, al que se le atribuye una propiedad de disminución de la grasa hepática. La disbiosis produce un patrón de activación de receptores anómalo, desencadenando en producción de citoquinas inflamatorias, como por ejemplo el TNF- α , defectos en función del inflamósoma y exacerbación de la disrupción de la barrera intestinal⁶⁻⁸.

Metabolitos

Aquellos productos formados, degradados o modulados por la flora intestinal pueden producir efectos directos a nivel hepático y generar o exacerbar una EHGNA⁶⁻⁸.

i. Lipopolisacáridos (LPS)

También conocido como endotoxina, es un componente fundamental de la pared celular de bacterias gram negativas, con propiedades proinflamatorias y capacidad de activación del sistema inmune. Al unirse con la proteína ligando de LPS puede activar células CD14, incluidas células de Kupffer intrahepáticas, desencadenando inflamación, estrés oxidativo y daño hepático, con progresión de la EHGNA⁴⁻⁸.

ii. Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

Son producidos por fermentación bacteriana sobre polisacáridos. Tienen un potencial rol en la mantención del peso corporal, homeostasis intestinal y regulación del metabolismo de glucosa y lípidos^{6-8,9}. Estudios han demostrado en pacientes obesos altas concentraciones de AGCC a nivel intestinal⁶. Sumado a esto, en pacientes obesos se observa una mayor capacidad de extracción energética de la dieta, por un aumento en el clivaje glicosídico⁸.

iii. Ácidos biliares

En adición al rol de facilitar la digestión de la grasa presente en la dieta, actualmente se le reconoce a los ácidos biliares importancia en la regulación del metabolismo lipídico y homeostasis de la glucosa. El principal mecanismo de acción de los ácidos biliares es a través de la activación del receptor nuclear farnesoide X (FXR), ubicado tanto a nivel intestinal como hepático. En el hígado esta interacción favorece la regeneración hepática, reduce la acumulación de grasa y optimiza el metabolismo de la glucosa y colesterol⁶⁻⁸.

La disbiosis intestinal se ha relacionado con producción de distintos patrones de ácidos biliares y, por ende, una activación de FXR diferencial al comparar con sujetos sanos⁶⁻⁸. En la actualidad, el receptor FXR hepático resulta un candidato atractivo para nuevas drogas para el manejo de la EHGNA.

iv. Etanol

La disbiosis intestinal puede producir la proliferación de microbiota productora de etanol, el cual se metaboliza a acetaldehído, actuando como toxina hepática directa y produciendo progresión de la EHGNA^{6-8,9}.

Lipoproteína inhibidora de lipasa

La flora bacteriana puede aumentar el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado mediante la supresión de la expresión intestinal de la lipoproteína

inhibidora de lipasa (*fasting-induced adipose factor*), desencadenando una mayor acumulación de triglicéridos en el parénquima hepático⁶⁻¹⁰.

Aplicación terapéutica

Tomando en cuenta el sugerente rol de la microbiota intestinal en el origen y exacerbación de la EHGNA se han explorado diversas modalidades terapéuticas focalizadas en este aspecto con resultados dispares⁶.

Los pilares del manejo siguen siendo los cambios en el estilo de vida, con modificaciones en la dieta y mayor frecuencia de ejercicio físico¹⁰⁻¹³. Ciertas dietas específicas, con menor consumo de grasas saturadas, ricas en omega 3, altas en carbohidratos no absorbibles y uso de prebióticos muestran resultados favorables en cuanto a la mejora de la disbiosis y la proliferación de flora beneficiosa en el contexto de EHGNA^{6-10,11,12}.

El ejercicio físico también podría tener un impacto beneficioso en la modulación de la microbiota intestinal y en la subsiguiente reducción del riesgo para la EHGNA. Se proponen los siguientes mecanismos efectores: aumento de la producción de butirato el cual está relacionado con la proliferación celular epitelial intestinal y modulación de la inmunidad de la mucosa, estimulación de secreción primaria de ácidos biliares y de movimiento de colesterol, crecimiento selectivo de bacterias benéficas mediante factores que afectan la motilidad intestinal y la irrigación sanguínea¹¹.

Existen escasos trabajos que evalúen el uso de antibióticos a largo plazo en EHGNA, fundamentalmente por las complicaciones inherentes a esta conducta. La evidencia disponible con uso de norfloxacino o neomicina para reducir el sobrecrecimiento bacteriano ha tenido resultados dispares. Estudios recientes muestran que terapias cortas con rifaximina tendrían beneficio en EHGNA, especialmente en el contexto de esteatohepatitis^{6-12,13}.

El uso de probióticos ha recibido mayor atención. Loguercio y cols¹³ mostró que el uso de probiótico mixto en base a *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* provocó mejora en transaminasas y reducción del estrés oxidativo y activación de citoquinas proinflamatorias. VSL#3 combina 8 especies de bacterias (*B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus* y *S. thermophiles*) y presenta varios trabajos con resultados favorables que se evidencia a nivel histológico, bioquímico y en mejora del perfil de resistencia a la insulina. Además, dos meta-análisis demostraron de forma significativa, que el uso de probióticos *versus* placebo producía beneficio en los parámetros metabólicos e inflamatorios; sin embargo, aún es necesario esperar resultados de estudios prospectivos para confirmar dicha información^{14,15}.

Sólo con menciones teóricas, sin estudios disponibles, aparece sugerida la opción de trasplante fecal, con el objetivo de producir un reemplazo de la microbiota hacia una población más favorable en el contexto de EHGNA.

Referencias

- 1.- Van Best N, Jansen P, Rensen S. The gut microbiota of nonalcoholic fatty liver disease: current methods and their interpretation. *Hepato Int* 2015; 9: 406-15.
- 2.- Araya V, Valera J, Contreras J, Csendes A, Díaz J, Burdiles P, et al. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa y frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1092-8.
- 3.- Wigg AJ, Robert-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 292: 518-25.
- 4.- Ilan Y. Leaky gut and the liver: A role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2609-18.
- 5.- Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Molecular Metabolism* 2016; 3: 1-13.
- 6.- Boursier J, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease and the gut microbiome. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 263-75.
- 7.- Madrid AM, Poniachik J, Quera R, Defilippi C. Small intestinal clustered contractions and bacterial overgrowth: a frequent finding in obese patients. *Dis Dis Sci* 2011; 56: 155-60.
- 8.- Quigley E, Stanton C, Murphy E. The gut microbiota and the liver. *Pathophysiological and clinical implications*. *J Hepatol* 2013; 58: 1020-7.
- 9.- Poniachik J, Parham R, Cartier D, García T, Moncada C, Contreras J, et al. Detección de anticuerpos anti-adtos de acetaldehído (Ac-AAch) en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) asociada a obesidad. (Presentado en el XXVII Congreso Chileno de Gastroenterología). *Gastroenterol latinoam* 2000; 11: 396.
- 10.- Houghton D, Stewart CJ, Day CP, Trenell M. Gut Microbiota and Lifestyle Interventions in NAFLD. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 477-80.
- 11.- Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1835-48.

Patología Hepática

- 12.- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402.
- 13.- Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Di Chicco M, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2144-6.
- 14.- Gao X, Zhu Y, Wen Y, Liu G, Wan C. Efficacy of probiotics in nonalcoholic fatty liver disease in adult and children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2016 [Publicación electrónica en avance]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12671>.
- 15.- Ma Y, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6911-8.