

DISBIOSIS

DISBIOSIS

e Implicaciones clínicas en HIGADO GRASO

Resumen tomado de:

Lu Liu, Minyue Yin, Jingwen Gao, Chenyan Yu, Jiaxi Lin, Airong Wu, Jinzhou Zhu, Chunfang Xu y * Xiaolin Liu*. Función de Barrera Intestinal en la Patogénesis de la Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico. Revista de Hepatología Clínica y Traslacional 2022.



Resumen

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la enfermedad hepática crónica más común en todo el mundo. Los mecanismos implicados en el inicio de la EHGNA son complicados y multifactoriales. La literatura reciente ha indicado que la alteración de la función de barrera intestinal está relacionada con la aparición y progresión de la enfermedad hepática. La barrera intestinal es importante para absorber nutrientes y electrolitos y para defenderse contra toxinas y antígenos en el ambiente entérico. Los principales mecanismos por los cuales la barrera intestinal influye en el desarrollo de EHGNA involucran la capa epitelial alterada, la disminución de la integridad de la unión intracelular y el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal. El aumento de la permeabilidad intestinal conduce a la disbiosis luminal y permite la translocación de bacterias y metabolitos patógenos en el hígado, induciendo inflamación, respuesta inmune y lesión de hepatocitos en EHGNA. Aunque la investigación se ha dirigido a la EHGNA en las últimas décadas, los cambios fisiopatológicos en la iniciación y progresión del EHGNA aún no se comprenden completamente y las dianas terapéuticas siguen siendo limitadas. Se debe lograr una comprensión más profunda de la correlación entre la patogénesis de la EHGNA y la regulación de la barrera intestinal. Por lo tanto, en esta revisión, se discuten los componentes de la barrera intestinal y sus respectivas funciones e interrupciones durante la progresión de la EHGNA.

Introducción

Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), definida como esteatosis en más del 5% de los hepatocitos, también conocida como enfermedad del hígado graso asociada al metabolismo,⁽¹⁾ se ha convertido en la enfermedad hepática más común en los países industrializados. EHGNA es un término que abarca todo para enfermedades que incluyen esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis hepática relacionada con EHNA, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La esteatosis simple se considera una condición benigna sin características de EHNA, una forma más avanzada de EHGNA. EHNA es una enfermedad progresiva que puede conducir a cirrosis y carcinoma hepatocelular. ^(2,4) EHGNA comúnmente coexiste con el síndrome metabólico, que también incluye signos de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, presión arterial elevada, alteración de la glucosa en ayunas y dislipidemia. La EHGNA se asocia con un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades, como disfunción endotelial vascular sistémica, aterosclerosis y / o trastornos del sistema reproductivo.^(5,6) En las últimas décadas, se apoya a la asociación entre EHGNA y varias comorbilidades extrahepáticas como: La enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad renal crónica y las enfermedades del sistema neurológico, incluido el trastorno depresivo del estado de ánimo, la ansiedad y la apatía, las cuales han aumentado.^(7,8)

Los mecanismos de progresión de la EHGNA son complejos y multifactoriales. Históricamente, la patogénesis de EHGNA se ha descrito como una hipótesis de dos

La alteración de la función de barrera intestinal se asocia con un aumento de la permeabilidad intestinal, que desempeña un papel crucial en el inicio y la progresión del daño hepático y extrahepático.

golpes. Es decir, al inicio de la enfermedad, el primer golpe se refiere a la acumulación hepática de lípidos causada por una dieta alta en grasas, obesidad y / o resistencia a la insulina, y el segundo golpe involucra citoquinas inflamatorias, adipoquinas, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo.⁽⁹⁾ Sin embargo, la hipótesis de dos golpes es inadecuada para explicar los cambios metabólicos y moleculares en los hepatocitos del EHGNA, y los mecanismos patológicos de EHGNA parecen involucrar lesiones paralelas de múltiples golpes. Por lo tanto, la teoría del modelo de golpes múltiples ha sido ampliamente aceptada para explicar la patogénesis de EHGNA.⁽¹⁰⁾ En ese modelo, el primer golpe es el aumento de los niveles de grasa hepática, seguido de los efectos de múltiples factores, incluida la resistencia a la insulina, la microbiota intestinal y los factores genéticos y ambientales. Esos factores afectan el entorno inflamatorio de los hepatocitos y contribuyen a la disfunción mitocondrial junto con el estrés oxidativo y los procesos asociados al estrés del retículo endoplásmico.^(11,12) La acumulación de grasa, la lesión de los hepatocitos y, en particular, el daño a cualquier aspecto de la barrera intestinal son factores vitales en la fisiopatología de la EHGNA. La barrera intestinal es esencial para absorber los nutrientes necesarios para los seres humanos y prevenir la invasión de microorganismos en su luz. La alteración de la función de barrera intestinal se asocia con un aumento de la permeabilidad intestinal, que desempeña un papel crucial en el inicio y la progresión del daño hepático y extrahepático.⁽¹³⁾

Composición y función de la barrera intestinal

La barrera intestinal física, es una estructura compleja que consiste en barreras mecánicas, químicas, inmunológicas y microbianas. En la luz, una mezcla de ácido gástrico, ácido biliar, jugo digestivo pancreático, bacterias comensales e incluso patógenos están en contacto con la capa epitelial, que se encuentra revestida por células epiteliales intestinales (IECs), conectadas por uniones intracelulares. Además, debajo de la capa epitelial, la barrera vascular intestinal es crítica para mantener el agua y las moléculas en la microcirculación intestinal que van a la circulación portal y finalmente al hígado.^(14,15)

Barrera microbiana

El cuerpo humano contiene una compleja comunidad de más de cien trillones de microorganismos, referidos colectivamente a la microbiota.^(18,40) La microbiota normal incluye bacterias, hongos, protozoos, arqueas y virus.⁽⁴¹⁾ La microbiota intestinal se defiende contra la invasión de patógenos y equilibra el ambiente luminal para mantener la homeostasis.⁽⁴²⁾ Además, el huésped necesita la microbiota para mantener la producción de vitaminas, la generación de energía, el metabolismo del colesterol y la desconjugación biliar y regular las funciones inmunes a través de su interacción con las células inmunes de la mucosa y las células intraepiteliales.⁽⁴³⁾ Los metabolitos clave generados a partir de la microbiota intestinal, incluidos los ácidos grasos de cadena corta, los ácidos biliares, las trimetilaminas, los carotenoides y los fenólicos, son reguladores del metabolismo intestinal y la inmunidad.^(44,45) Investigaciones recientes han sugerido que la alteración de la microbiota intestinal está relacionada con el aumento de la

permeabilidad intestinal y las deficiencias inmunes del huésped, que son vitales para la translocación de derivados bacterianos y contribuyen al desarrollo de EHGNA.⁽⁴⁶⁾

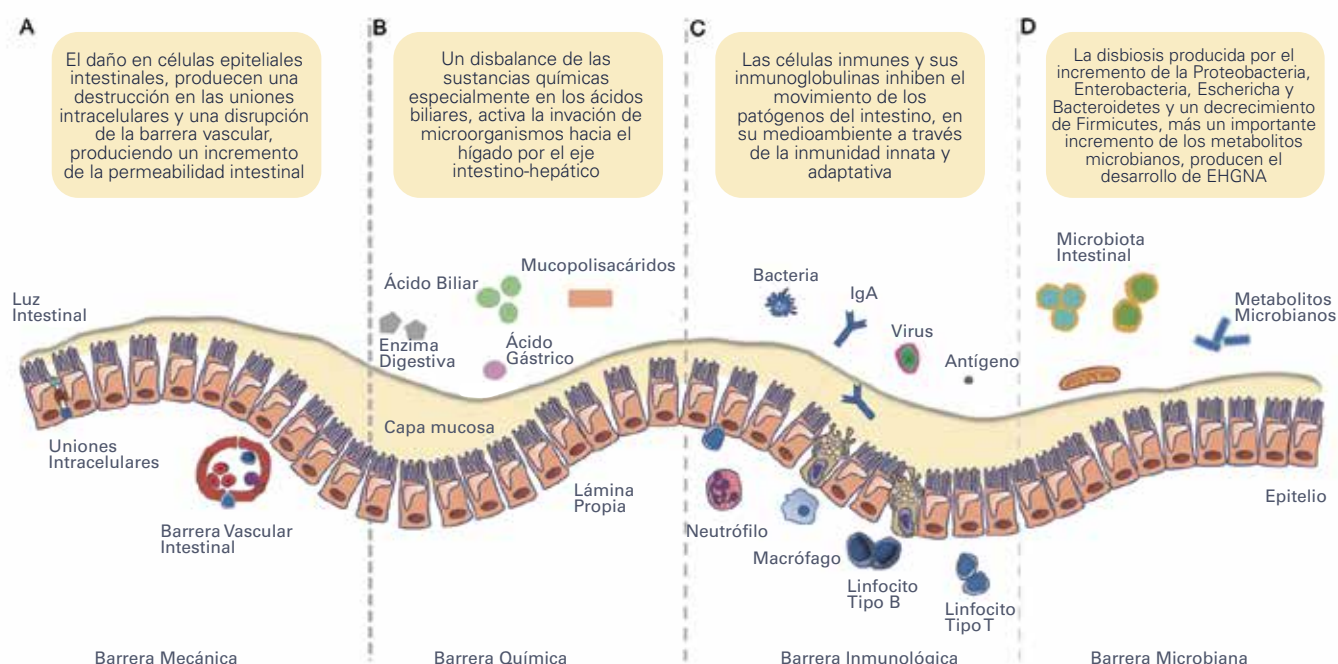
Los estudios han demostrado que la disbiosis o metabolitos bacterianos asociados a microbios, son dañinos para el hígado, contribuyendo a la progresión de la esteatosis hepática y la fibrosis. Algunos productos derivados de bacterias son estímulos proinflamatorios que conducen a una mayor permeabilidad intestinal y están relacionados con la inflamación sistémica.⁽⁴⁷⁾

Daño de la barrera intestinal en la patogénesis de EHGNA

La patogénesis del EHGNA, incluyendo el inicio y la progresión de la enfermedad, implica la alteración de la barrera intestinal, la alteración de las proteínas de la unión intracelular, el aumento de la permeabilidad intestinal y la alteración del microbioma intestinal (Fig. 1).

Investigaciones recientes han sugerido que la alteración de la microbiota intestinal está relacionada con el aumento de la permeabilidad intestinal y las deficiencias inmunes del huésped, que son vitales para la translocación de derivados bacterianos y contribuyen al desarrollo de EHGNA.⁽⁴⁶⁾

Figura 1



Componentes de la barrera intestinal y cambios fisiopatológicos en EHGNA.

(A-D) La barrera intestinal está compuesta por una compleja combinación de barreras mecánicas (A), químicas (B), inmunológicas (C) y microbianas (D). La barrera mecánica comprende la capa de moco, las células epiteliales, las uniones estrechas intercelulares y la lámina propia. La barrera vascular intestinal debajo del epitelio está compuesta por células endoteliales vasculares, pericitos o células fibroblásticas y células gliales entéricas. La barrera química incluye ácido gástrico, moco, bilis y ácidos biliares, mucopolisacáridos, enzimas digestivas, lisozimas, péptidos antimicrobianos y otras moléculas. La barrera inmunológica está compuesta por células epiteliales intestinales, fagocitos mononucleares, células linfoides innatas, linfocitos B y T y células caliciformes. La barrera microbiana incluye bacterias, hongos, protozoos, arqueas e incluso virus. **El deterioro de las células epiteliales intestinales, las uniones intercelulares dañadas y la interrupción de la barrera vascular conducen a un aumento de la permeabilidad intestinal. El desequilibrio de las sustancias químicas, especialmente los ácidos biliares, permite la invasión del hígado por microorganismos y enzimas a través del eje intestino-hígado.** Las células inmunes y sus inmunoglobulinas evitan que los patógenos en el intestino se muevan hacia el ambiente interno a través de la inmunidad innata y adaptativa. **La disbiosis intestinal, con aumentos de Proteobacterias, Enterobacterias, Escherichia y Bacteroidetes y una disminución de Firmicutes, junto con aumentos de metabolitos microbianos dañinos, conduce al desarrollo de EHGNA. EHGNA, enfermedad del hígado graso no alcohólico.**

Papel de la barrera mecánica intestinal en el desarrollo de la EHGNA

La barrera mecánica intestinal incluye la mucosa intestinal y las células epiteliales que están conectadas por complejos de unión. La destrucción de las proteínas de la unión induce inflamación intestinal y altera la integridad de la barrera, induciendo así la EHGNA.⁽²⁸⁾ Xin et al.⁽⁴⁸⁾ mostró que el nivel de expresión de la proteína TJ en los IECs estaba relacionado con la aparición y el desarrollo de EHGNA. Específicamente, en un grupo de 92 pacientes, la expresión de ZO-1 y ocludina disminuyó en pacientes con EHGNA y se correlacionó negativamente con los niveles de transaminasas.⁽⁴⁸⁾ La pérdida de proteínas de adhesión de la unión condujo a un aumento de la permeabilidad intestinal en ratones alimentados con una dieta alta en grasas al afectar la expresión del gen F11r, que codifica JAM-A. Las muestras de colon en modelos experimentales de ratón habían disminuido la expresión de JAM-A y un patrón de alta expresión de proteínas inflamatorias, lo que llevó al desarrollo de esteatohepatitis.⁽⁴⁹⁾ La interrupción de la capa del epitelio intestinal o la alteración de cualquier componente en la barrera intestinal, conduce a un aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con EHGNA.⁽²⁸⁾ Un metanálisis informó que los pacientes con EHGNA mostraron una mayor permeabilidad intestinal detectada por una prueba oral de azúcar dual y niveles séricos de zonulina, en comparación con los controles sanos.⁽⁵⁰⁾ **Los estudios encontraron que los pacientes con EHGNA mostraron una permeabilidad**

intestinal notablemente mayor, lo que altera la población de la flora y promueve la translocación de microbios a la circulación sanguínea.^(51,52)

La interrupción de la barrera vascular es crítica para la translocación sistémica de bacterias intestinales y productos bacterianos en la circulación sanguínea.⁽⁵³⁾

Como marcador de permeabilidad endotelial vascular intestinal, la expresión de proteína-1 asociada a vesículas plasmáticas aumenta en eventos patógenos, como la diseminación sistémica de bacterias, la enfermedad celíaca y la esteatohepatitis.^(14,27) La investigación ha demostrado que la interrupción de la GVB es evidente en la etapa temprana de la esteatohepatitis. Los patógenos entéricos pueden

cruzar la barrera vascular al interferir con la vía WNT/ β -catenina en las células endoteliales.⁽¹⁴⁾

La modificación al estilo de vida como diana terapéutica para la EHGNA

La investigación sobre el papel de los componentes de la dieta en la integridad y función de la barrera intestinal se ha vuelto cada vez más popular. Publicaciones recientes han demostrado que una dieta alta en grasas puede asociarse con la endotoxemia y conducir a la disfunción de la barrera.^(100,101) Los componentes de la dieta están en estrecho contacto con las células epiteliales y se convierten en los principales estímulos que alteran la barrera intestinal.⁽¹⁰²⁾ El aumento del consumo de alimentos ricos en grasa o alta en fructosa

puede alterar la función de barrera intestinal, contribuyendo así a la progresión a la obesidad o la enfermedad del hígado graso.⁽¹⁰³⁾ Cho et al.⁽¹⁰⁴⁾ El equipo informó que la fructosa indujo nitrosilación de las proteínas de la unión de la barrera intestinal que conduce a un intestino permeable, y finalmente resulta en esteatohepatitis con fibrosis.⁽¹⁰⁴⁾ La modificación del estilo de vida basada en una dieta saludable y ejercicio planificado se considera el manejo más importante de los trastornos metabólicos. La dieta mediterránea (DM) se caracteriza por un alto consumo de cereales sin refinar, verduras, frutas, frutos secos, aceite de oliva, carne blanca, productos lácteos con moderación, limitación de la carne roja y consumo moderado de alcohol.^(105,106) Estudios recientes se han centrado en la posible asociación entre el DM e EHGNA. En un estudio que incluyó a 46 adultos con EHGNA, Gellinet et al.⁽¹⁰⁷⁾ encontró que en 6 meses de una DM modificada, se habían reducido las enzimas hepáticas y el índice de lípidos al final del tratamiento.⁽¹⁰⁷⁾ Un ensayo clínico de un médico en Australia informó una reducción significativa en la esteatosis hepática y una mejor sensibilidad a la insulina en comparación con una dieta baja en grasas y alta en carbohidratos.⁽¹⁰⁸⁾ En un estudio de Vitaglione et al.⁽¹⁰⁹⁾ el consumo de café protege contra el desarrollo de EHGNA. El grupo que bebía café tenía más lípidos no digeridos en las heces lumbinales, expresión de claudina regulada al alza en el duodeno y expresión de zonulina-1 tanto en el duodeno como en el colon, los cuales son clave para mantener la integridad de la barrera intestinal.⁽¹⁰⁹⁾

Conclusión

La interrupción de cualquier parte de la barrera intestinal, incluida la destrucción de la capa epitelial, la reducción de la integridad de la unión intracelular, el aumento de la permeabilidad intestinal, el crecimiento excesivo de bacterias y / o la disbiosis, es un evento clave en el mecanismo patológico de la EHGNA. Como la función de barrera intestinal es importante para mantener la homeostasis, se requiere urgentemente explorar los mecanismos potenciales implicados en la patogénesis y la progresión del EHGNA. Se necesitan más estudios para identificar y caracterizar los mecanismos de la disfunción de la barrera intestinal en los trastornos de daño hepático. Los médicos deben ser conscientes de la posible disfunción de la barrera intestinal en el EHGNA, que puede ser un objetivo terapéutico en un futuro cercano.

Nota: El consumo de polifenoles como resveratrol, silimarina reduce el hígado graso

Referencias

- [1] Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int* 2020;40(6):1254–1261. doi:10.1111/iv.14478, PMID:32301554.
- [2] Gariani K, Jornayvaz FR. Pathophysiology of NASH in endocrine diseases. *Endocr Connect* 2021;10(2):R52–R65. doi:10.1530/ec-20-0490, PMID:33449917.
- [3] Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism* 2016;65(8):1080–1086. doi:10.1016/j.metabol.2015.11.008, PMID:26775559.
- [4] Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(27):9026–9037. doi:10.3748/wjg.v20.i27.9026, PMID:25083076.
- [5] Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int* 2020;40(9):2082–2089. doi:10.1111/iv.14548, PMID:32478487.
- [6] Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29(7):777–822. doi:10.1210/er.2008-0024, PMID:18971485.
- [7] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S47–S64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012, PMID:25920090.
- [8] Moretti R, Caruso P, Gazzin S. Non-alcoholic fatty liver disease and neurological defects. *Ann Hepatol* 2019;18(4):563–570. doi:10.1016/j.ahep.2019.04.007, PMID:31080056.
- [9] Peverill W, Powell LV, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci* 2014;15(5):8591–8638. doi:10.3390/ijms15058591, PMID:24830559.
- [10] Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of non-alcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci* 2019;76(1):99–128. doi:10.1007/s00018-018-2947-0, PMID:30343320.
- [11] Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol* 2016;22(36):8078–8093. doi:10.3748/wjg.v22.i36.8078, PMID:27688650.
- [12] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65(8):1038–1048. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012, PMID:26823198.
- [13] Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2017;239:193–217. doi:10.1007/164_2016_107, PMID:27995392.
- [14] Mouries J, Brescia P, Silvestri A, Spadoni I, Sorribas M, Wiest R, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for nonalcoholic steatohepatitis development. *J Hepatol* 2019;71(6):1216–1228. doi:10.1016/j.jhep.2019.08.005, PMID:31419514.
- [15] Liu P, Bian Y, Fan Y, Zhong J, Liu Z. Protective Effect of Naringin on In Vitro Gut-Vascular Barrier Disruption of Intestinal Microvascular Endothelial Cells Induced by TNF- α . *J Agric Food Chem* 2020;68(1):168–175. doi:10.1021/acs.jafc.9b06347, PMID:31850758.
- [16] Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J* 2020;91(1):e13357. doi:10.1111/asj.13357, PMID:32219956.
- [17] Chopyk DM, Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology* 2020;159(3):849–863. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.077, PMID:32569766.
- [18] Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, Moerkens R, Withoff S, Branchi F, et al. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients* 2019;11(10):E2325. doi:10.3390/nu11102325, PMID:31581491.
- [19] Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(6):352–361. doi:10.1038/nrgastro.2013.35, PMID:23478383.
- [20] Salvo Romero E, Alonso Cotoner C, Pardo Camacho C, Casado Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107(11):686–696. doi:10.17235/reed.2015.3846/2015, PMID:26541659.
- [21] Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):362–381. doi:10.1002/ibd.21403, PMID:20725949.
- [22] Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab* 2012;61(2):160–174. doi:10.1159/000342079, PMID:23037511.
- [23] FARQUHAR MG, PALADE GE. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol* 1963;17:375–412. doi:10.1083/jcb.172.375, PMID:13944428.
- [24] Plaza-Díaz J, Solís-Urra P, Rodríguez-Rodríguez F, Olivares-Arancibia J, Navarro-Oliveros M, Abadía-Molina F, et al. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *Int J Mol Sci* 2020;21(21):E8351. doi:10.3390/ijms21218351, PMID:33171747.
- [25] Slifer ZM, Blikslager AT. The Integral Role of Tight Junction Proteins in the Repair of Injured Intestinal Epithelium. *Int J Mol Sci* 2020;21(3):E972. doi:10.3390/ijms21030972, PMID:32024112.
- [26] Li Y, Zhou J, Qiu J, Huang Z, Wang W, Wu P, et al. Berberine reduces gutvascular barrier permeability via modulation of ApoM/S1P pathway in a model of polymicrobial sepsis. *Life Sci* 2020;261:118460. doi:10.1016/j.lfs.2020.118460, PMID:32961234.
- [27] Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, Paolinelli R, Hot E, Di Sabatino A, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science* 2015;350(6262):830–834. doi:10.1126/science.1250135, PMID:26564856.
- [28] Cui Y, Wang Q, Chang R, Zhou X, Xu C. Intestinal Barrier Function-Non alcoholic Fatty Liver Disease Interactions and Possible Role of Gut Microbiota. *J Agric Food Chem* 2019;67(10):2754–2762. doi:10.1021/acs.jafc.9b00080, PMID:30798598.
- [29] Mohammed I, Abedin A, Tsiatzas K, Abedin SA, Otri AM, Hopkinson A, et al. Increased expression of hepcidin and toll-like receptors 8 and 10 in viral keratitis. *Cornea* 2011;30(8):899–904. doi:10.1097/ICO.0b013e31820126e5, PMID:21499082.
- [30] Nicoletti A, Ponzianni FR, Biolato M, Valenza V, Marrone G, Sganga G, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From nonalcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2019;25(33):4814–4834. doi:10.3748/wjg.v25.i33.4814, PMID:31543676.
- [31] Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH, et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A NeverEnding Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med* 2020;9(8):E2648. doi:10.3390/jcm9082648, PMID:32823983.
- [32] Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017;5(4):e1373208. doi:10.1080/21688370.2017.1373208, PMID:28956703.
- [33] Yang S, Yu M. Role of Goblet Cells in Intestinal Barrier and Mucosal Immunity. *J Inflamm Res* 2021;14:3171–3183. doi:10.2147/jir.S318327, PMID:34285541.
- [34] Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015;8(4):712–719. doi:10.1038/mi.2015.32, PMID:25872481.
- [35] Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol* 2014;35(11):507–517. doi:10.1016/j.it.2014.07.010, PMID:25172617.
- [36] Wang L, Zhu L, Qin S. Gut Microbiota Modulation on Intestinal Mucosal Adaptive Immunity. *J Immunol Res* 2019;2019:4735040. doi:10.1155/2019/4735040, PMID:31687412.
- [37] Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17(4):219–232. doi:10.1038/nri.2017.7, PMID:28260787.
- [38] Wang C, Li Q, Ren J. Microbiota-Immune Interaction in the Pathogenesis of Gut-Derived Infection. *Front Immunol* 2019;10:1873. doi:10.3389/fimmu.2019.01873, PMID:31456801.
- [39] McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, Wang B, Konjufca V, Knoop KA, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature* 2012;483(7389):345–349. doi:10.1038/nature10863, PMID:22422267.
- [40] Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62(1):159–176. doi:10.1136/gutjnl-2012-302167, PMID:22730468.
- [41] Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009;19(12):2317–2323. doi:10.1101/gr.096651.109, PMID:19819907.
- [42] Leser TD, Mølbak L. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ Microbiol* 2009;11(9):2194–2206. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01941.x, PMID:19737302.
- [43] Walter J, Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:411–429. doi:10.1146/annurev-micro-090110-102830, PMID:21682646.
- [44] 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(8):E1712. doi:10.3390/nu11081712, PMID:31349604.
- [45] Plaza-Díaz J, Solís-Urra P, Aragón-Vela J, Rodríguez-Rodríguez F, Olivares-Arancibia J, Álvarez-Mercado AI. Insights into the Impact of Microbiota in the Treatment of NAFLD/NASH and Its Potential as a Biomarker for Prognosis and Diagnosis. *Biomedicines* 2021;9(2):145. doi:10.3390/biomedicines9020145, PMID:33546191.
- [46] Beisner J, Filipe Rosa L, Kaden-Volynets V, Stolzer I, Günther C, Bischoff SC. Prebiotic Inulin and Sodium Butyrate Attenuate Obesity-Induced Intestinal Barrier Dysfunction by Induction of Antimicrobial Peptides. *Front Immunol* 2021;12:678360. doi:10.3389/fimmu.2021.678360, PMID:34177920.
- [47] Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients* 2020;12(4):E1082. doi:10.3390/nu12041082, PMID:32295104.
- [48] Xin D, Zong-Shun L, Bang-Mao W, Lu Z. Expression of intestinal tight junction proteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatogastroenterology* 2014;61(129):136–140. PMID:24895809.
- [49] Rahman K, Desai C, Iyer SS, Thorn NE, Kumar P, Liu Y, et al. Loss of Junctional Adhesion Molecule A Promotes Severe Steatohepatitis in Mice on a Diet High in Saturated Fat, Fructose, and Cholesterol. *Gastroenterology* 2016;151(4):733–746.e12. doi:10.1053/j.gastro.2016.06.022, PMID:27342212.
- [50] De Munck TJI, Xu P, Verwijs HJA, Malcsele AAM, Jonkers D, Verbeek J, et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2020;40(12):2906–2916. doi:10.1111/iv.14696, PMID:33037768.
- [51] Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):E6402. doi:10.3390/ijms21176402, PMID:32899147.
- [52] Hu H, Lin A, Kong M, Yao X, Yin M, Xia H, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives. *J Gastroenterol* 2020;55(2):142–158. doi:10.1007/s00535-019-01649-8, PMID:31845054.
- [53] Brescia P, Rescigno M. The gut vascular barrier: a new player in the gut-liver-brain axis. *Trends Mol Med* 2021;27(9):844–855. doi:10.1016/j.molmed.2021.06.007, PMID:34229973.
- [54] Inagaki T, Choi M, Moschetta A, Peng L, Cummins CL, McDonald JG, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005;2(4):217–225. doi:10.1016/j.cmet.2005.09.001, PMID:16213224.
- [55] Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015;148(1):30–36. doi:10.1053/j.gastro.2014.10.042, PMID:25447847.
- [56] Wang ZX, Shen W, Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int* 2010;4(4):741–748. doi:10.1007/s12072-010-9202-6, PMID:21286345.
- [57] Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa JP, Sydor S, Best J, Schlattjan M, et al. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin

- counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013;57(4):1394–1406. doi:10.1002/hep.26225, PMID:23299969.
- [58] Sun L, Pang Y, Wang X, Wu Q, Liu H, Liu B, et al. Ablation of gut microbiota alleviates obesity-induced hepatic steatosis and glucose intolerance by modulating bile acid metabolism in hamsters. *Acta Pharm Sin B* 2019;9(4):702–710.
- [59] Sumida Y, Yoneda M, Ogawa Y, Yoneda M, Okanoue T, Nakajima A. Current and new pharmacotherapy options for non-alcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21(8):953–967. doi:10.1080/14656566.2020.1744564, PMID:32237916.
- [60] Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009;89(1):147–191. doi:10.1152/physrev.00010.2008, PMID:19126757.
- [61] 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* 2015;125(11):386–402. doi:10.1172/jci76738, PMID:25500885.
- [62] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385(9972):956–965. doi:10.1016/S0140-6736(14)61933-4, PMID:25468160.
- [63] Sorribas M, Jakob MO, Yilmaz B, Li H, Stutz D, Noser Y, et al. FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2019;71(6):1126–1140. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.017, PMID:31295531.
- [64] Simbrunner B, Mandorfer M, Trauner M, Reiberger T. Gut-liver axis signaling in portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2019;25(39):5897–5917. doi:10.3748/wjg.v25.i39.5897, PMID:31660028.
- [65] Geerts AM, De Vriese AS, Vanheule E, Van Vlierberghe H, Mortier S, Cheung KJ, et al. Increased angiogenesis and permeability in the mesenteric microvasculature of rats with cirrhosis and portal hypertension: an in vivo study. *Liver Int* 2006;26(7):889–898. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01308.x, PMID:16911473.
- [66] Norman DA, Atkins JM, Seelig LL Jr, Gomez-Sanchez C, Krejs GJ. Water and electrolyte movement and mucosal morphology in the jejunum of patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 1980;79(4):707–715. PMID:7409388.
- [67] Borkar VV, Poddar U, Kumari N, Singh S, Roy R, Yachha SK. Duodenal morphometry and small bowel permeability in children with portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(2):171–176. doi:10.1097/mpg.0000000000000578, PMID:25250680.
- [68] Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58(5):911–921. doi:10.1016/j.jhep.2012.12.011, PMID:23262249.
- [69] Portincasa P, Bonfrate L, Khalil M, Angelis M, Calabrese FM, D'Amato M, et al. Intestinal Barrier and Permeability in Health, Obesity and NAFLD. *Biomedicines* 2021;10(1):83. doi:10.3390/biomedicines10010083, PMID:3552763.
- [70] Sharma A, Rudra D. Emerging Functions of Regulatory T Cells in Tissue Homeostasis. *Front Immunol* 2018;9:883. doi:10.3389/fimmu.2018.00883, PMID:29887862.
- [71] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol* 2020;72(3):558–577. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.003, PMID:31622696.
- [72] Luck H, Tsai S, Chung J, Clemente-Casares X, Ghazarian M, Revelo XS, et al. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut antiinflammatory agents. *Cell Metab* 2015;21(4):527–542. doi:10.1016/j.cmet.2015.03.001, PMID:25863246.
- [73] Wilcz-Villegas EM, McClean S, O'Sullivan M. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108(7):1140–1151. doi:10.1038/ajg.2013.92, PMID:23588236.
- [74] Scudamore CL, Jepson MA, Hirst BH, Miller HR. The rat mucosal mast cell chymase, RMCP-II, alters epithelial cell monolayer permeability in association with altered distribution of the tight junction proteins ZO-1 and occludin. *Eur J Cell Biol* 1998;75(4):321–330. doi:10.1016/s0171-9335(98)80065-4, PMID:9628318.
- [75] Potts RA, Tiffany CM, Pakpour N, Lokken KL, Tiffany CR, Cheung K, et al. Mast cells and histamine alter intestinal permeability during malaria parasite infection. *Immunobiology* 2016;221(3):468–474. doi:10.1016/j.imbio.2015.11.003, PMID:26626201.
- [76] Meadows V, Kennedy L, Ekser B, Kyritsi K, Kundu D, Zhou T, et al. Mast Cells Regulate Ductular Reaction and Intestinal Inflammation in Cholestasis Through Farnesoid X Receptor Signaling. *Hepatology* 2021;74(5):2684–2698. doi:10.1002/hep.32028, PMID:34164827.
- [77] Tomita K, Teratani T, Yokoyama H, Suzuki T, Irie R, Ebinuma H, et al. Serum immunoglobulin A concentration is an independent predictor of liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *Dig Dis Sci* 2011;56(12):3648–3654. doi:10.1007/s10620-011-1771-2, PMID:21674175.
- [78] McPherson S, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60(5):1055–1062. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.010, PMID:24445215.
- [79] Inamine T, Schnabl B. Immunoglobulin A and liver diseases. *J Gastroenterol* 2018;53(6):691–700. doi:10.1007/s00535-017-1400-8, PMID:29075899.
- [80] Stephens M, von der Weid PY. Lipopolysaccharides modulate intestinal epithelial permeability and inflammation in a species-specific manner. *Gut Microbes* 2020;11(3):421–432. doi:10.1080/19490976.2019.1629235, PMID:31203717.
- [81] Wu XX, Huang XL, Chen RR, Li T, Ye HJ, Xie W, et al. Paeoniflorin Prevents Intestinal Barrier Disruption and Inhibits Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Inflammation in Caco-2 Cell Monolayers. *Inflammation* 2019;42(6):2215–2225. doi:10.1007/s10753-019-01085-z, PMID:31473900.
- [82] Stams AJ, Plugge CM. Electron transfer in syntrophic communities of anaerobic bacteria and archaea. *Nat Rev Microbiol* 2009;7(8):568–577. doi:10.1038/nrmicro2166, PMID:19609258.
- [83] Augustyn M, Grys I, Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol* 2019;5(1):1–10. doi:10.5114/ceh.2019.83151, PMID:30915401.
- [84] Wang R, Tang R, Li B, Ma X, Schnabl B, Tilg H. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2021;18(1):4–17. doi:10.1038/s41423-020-00592-6, PMID:33318628.
- [85] Joshi-Barve S, Kirpich I, Cave MC, Marsano LS, McClain CJ. Alcoholic, Nonalcoholic, and Toxicant-Associated Steatohepatitis: Mechanistic Similarities and Differences. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015;1(4):356–367. doi:10.1016/j.jcmgh.2015.05.006, PMID:28210688.
- [86] Murphy GP, Brede HD, Weber HW, Groenewald JH, Schoonees R, Van Zyl JJ, et al. Treatment of baboon renal allografts with subcellular kidney cell fractions. *Surg Forum* 1968;19:215–217. PMID:4975935.
- [87] Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7):868–75.e1-3. doi:10.1016/j.cgh.2013.02.015, PMID:23454028.
- [88] Duarte SMB, Stefano JT, Oliveira CP. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). *Ann Hepatol* 2019;18(3):416–421. doi:10.1016/j.aohp.2019.04.006, PMID:31036494.
- [89] Suk KT, Kim DJ. Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(3):193–204. doi:10.1080/17474124.2019.1569513, PMID:30791767.
- [90] Gupta M, Krishan P, Kaur A, Arora S, Trehanpati N, Singh TG, et al. Mechanistic and physiological approaches of fecal microbiota transplantation in the management of NAFLD. *Inflamm Res* 2021;70(7):765–776. doi:10.1007/s00011-021-01480-z, PMID:34212214.
- [91] Gu X, Lu Q, Zhang C, Tang Z, Chu L. Clinical Application and Progress of Fecal Microbiota Transplantation in Liver Diseases: A Review. *Semin Liver Dis* 2021;41(4):495–506. doi:10.1055/s-0041-1732319, PMID:34261137.
- [92] Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, Beaton M, Silverman J, Qumosi 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(7):1055–1065. doi:10.14309/ajg.0000000000000661, PMID:32618656.
- [93] Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(6):449–458. doi:10.2146/ajhp090168, PMID:20280851.
- [94] Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 2016;17(6):E928. doi:10.3390/ijms17060928, PMID:27304953.
- [95] Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients* 2013;5(4):1417–1435. doi:10.3390/nu5041417, PMID:23609775.
- [96] Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(3):413–417. doi:10.1097/mpg.0000000000001422, PMID:28230607.
- [97] Cheng FS, Pan D, Chang B, Jiang M, Sang LX. Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World J Clin Cases* 2020;8(8):1361–1384. doi:10.12998/wjcc.v8.i8.1361, PMID:32368530.
- [98] Jena PK, Sheng L, Li Y, Wan YY. Probiotics VSL#3 are effective in reversing non-alcoholic steatohepatitis in a mouse model. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2020;9(2):170–182. doi:10.21037/hbsn.2019.09.07, PMID:32355675.
- [99] Derosa G, Guasti L, D'Angelo A, Martinotti C, Valentino MC, Di Matteo S, et al. Probiotic Therapy With VSL#3 in Patients With NAFLD: A Randomized Clinical Trial. *Front Nutr* 2022;9:846873. doi:10.3389/fnut.2022.846873, PMID:35685888.
- [100] Stenman LK, Holma R, Gylling H, Korpela R. Genetically obese mice do not show increased gut permeability or faecal bile acid hydrophobicity. *Br J Nutr* 2013;110(6):1157–1164. doi:10.1017/S000711451300024X, PMID:23442231.
- [101] Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1219–1223. doi:10.1093/ajcn/87.5.1219, PMID:18469242.
- [102] Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(9):821–834. doi:10.1080/17474124.2017.1343143, PMID:28650209.
- [103] Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2015;48(13-14):923–930. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023, PMID:26151226.
- [104] Cho YE, Kim DK, Seo W, Gao B, Yoo SH, Song BJ. Fructose Promotes Leaky Gut, Endotoxemia, and Liver Fibrosis Through Ethanol-Inducible Cytochrome P450-2E1-Mediated Oxidative and Nitrate Stress. *Hepatology* 2021;73(6):2180–2195. doi:10.1002/hep.30652, PMID:30959577.
- [105] Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2018;24(19):2083–2094. doi:10.3748/wjg.v24.i19.2083, PMID:29785077.
- [106] Abenavoli L, Boccuto L, Federico A, Dallio M, Loguercio C, Di Renzo L, et al. Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(17):E3011. doi:10.3390/ijerph16173011, PMID:31438482.
- [107] Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Di Renzo L, Galli A, De Lorenzo A. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017;23(17):3150–3162. doi:10.3748/wjg.v23.i173150, PMID:28533672.
- [108] Ryan MC, Iliopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59(1):138–143. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.012, PMID:23485520.
- [109] Vitaglione P, Mazzzone G, Lembo V, D'Argenio G, Rossi A, Guido M, et al. Coffee prevents fatty liver disease induced by a high-fat diet by modulating pathways of the gut-liver axis. *J Nutr Sci* 2019;8:e15. doi:10.1017/jns.2019.10, PMID:31037218