



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad

M.E. Icaza-Chávez*

Titular de Gastroenterología, Universidad Anáhuac Mayab, Hospital Star Médica de Mérida, Mérida, Yucatán, México

Recibido el 25 de febrero de 2013; aceptado el 16 de abril de 2013

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Microbiota;
Disbiosis;
Obesidad;
Microbioma;
Intestino;
Síndrome de intestino irritable

KEYWORDS

Microbiota;
Dysbiosis;
Obesity;
Microbiome;
Intestine;
Irritable bowel syndrome

Resumen La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo. Muchos grupos de investigadores a nivel mundial trabajan descifrando el genoma de la microbiota. Las técnicas modernas de estudio de la microbiota nos han acercado al conocimiento de un número importante de bacterias que no son cultivables, y de la relación entre los microorganismos que nos habitan y nuestra homeostasis. La microbiota es indispensable para el correcto crecimiento corporal, el desarrollo de la inmunidad y la nutrición. Las alteraciones en la microbiota podrían explicar, por lo menos en parte, algunas epidemias de la humanidad como el asma y la obesidad. La disbiosis se ha asociado a una serie de trastornos gastrointestinales que incluyen el hígado graso no alcohólico, la enfermedad celíaca y el síndrome de intestino irritable. En el presente trabajo trataremos sobre la nomenclatura, las técnicas de estudio modernas, las funciones de la microbiota intestinal y la relación que tiene con la salud y la enfermedad.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Gut microbiota in health and disease

Abstract Gut microbiota is the community of live microorganisms residing in the digestive tract. There are many groups of researchers worldwide that are working at deciphering the collective genome of the human microbiota. Modern techniques for studying the microbiota have made us aware of an important number of nonculturable bacteria and of the relation between the microorganisms that live inside us and our homeostasis. The microbiota is essential for correct body growth, the development of immunity, and nutrition. Certain epidemics affecting humanity such as asthma and obesity may possibly be explained, at least partially, by alterations in the microbiota. Dysbiosis has been associated with a series of gastrointestinal disorders that include non-alcoholic fatty liver disease, celiac disease, and irritable bowel syndrome. The present article deals with the nomenclature, modern study techniques, and functions of gut microbiota, and its relation to health and disease.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

* Calle 26, No. 199 entre 15 y 7, Fraccionamiento Altabrisa, Mérida, Yucatán, México. Teléfono: 01(999)9435282.
Correo electrónico: maruicaza@gmail.com

Introducción

Lo que sabemos de la interesante relación entre el ser humano y los microorganismos que residen en él se ha multiplicado en los últimos años. Ya no denominamos a estos seres vivos «flora intestinal» ni los consideramos simplemente comensales. Los humanos somos, de hecho, «superorganismos» gobernados, en parte, por los microorganismos que hospedamos¹. Los objetivos de esta revisión son acercarnos a los términos empleados actualmente en el boyante campo de la microbiota humana, en particular de la microbiota intestinal, conocer las profundas implicaciones de la dieta y el medio ambiente en la microbiota normal y anormal, y por último, esbozar un panorama de la relación entre la microbiota y las enfermedades gastrointestinales.

Se realizó una revisión de la literatura por medio de la consulta de las bases de datos de PubMed de los últimos 15 años, así como de los estudios presentados en la Digestive Diseases Week en San Diego, California, en 2012, y en la United European Gastroenterology Week en Amsterdam, en el mismo año.

Microbiota y otros conceptos

Actualmente se utilizan una serie de términos con los cuales conviene que nos familiaricemos. El término *microbiota* hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas², incluso más que el suelo, el subsuelo y los océanos. En el intestino grueso de los mamíferos la cifra de microorganismos se eleva a 10^{12} - 10^{14} . Este número es mayor, incluso, que el de células humanas³. El ecosistema microbiano del intestino (microbiota intestinal) incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y una serie variable de microorganismos que solo lo hacen de manera transitoria. Al conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos se le denomina *microbioma*. El microbioma humano se refiere a la población total de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano, incluyendo el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel⁴. El Proyecto del Microbioma Humano ha identificado aproximadamente al 30% de la microbiota intestinal⁵, y junto con el proyecto Metagenómica del Tracto Intestinal Humano en Europa, y muchos otros grupos, trabaja activamente para identificar a todos los genes de la microbiota.

A las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios se le ha denominado *disbiosis*. La disbiosis se ha asociado con afecciones tan disímiles como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)⁶⁻⁸.

El estudio del microbioma ha presentado varios retos en el pasado: no todos los microorganismos son fáciles de cultivar. Sin embargo, las técnicas modernas de estudio del material genético han revolucionado nuestro conocimiento del microbioma. Algunos componentes de la microbiota requieren condiciones especiales para su cultivo, por lo que

Tabla 1 Conceptos sobre la microbiota

Microbiota	Comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado
Microbioma	Conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos
Microbioma humano	Microorganismos, genes y metabolitos del cuerpo humano: tracto gastrointestinal, genitourinario, tracto respiratorio y piel
Disbiosis	Alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios
Metagenoma	Complejo formado por el material genético del microbioma y del hospedero
Metagenómica	Análisis del material genético de las bacterias, directamente de una muestra del medio en estudio
Metatranscriptómica	Estudio del ARN total transcrito
Metaproteómica	Estudio de las proteínas
Metabolómica	Estudio de los perfiles metabólicos

tradicionalmente no eran detectados o no se conocían. Por ejemplo, la microbiota colónica tiene aproximadamente de 800 a 1.000 especies por individuo, pero el 62% de ellas no se conocían y el 80% de las bacterias identificadas por la metagenómica se consideran no cultivables⁹.

Los conceptos y avances en la «meta-ómica» aportan una ventana para comprender a la microbiota intestinal¹⁰ (tabla 1):

- La *metagenómica* es el análisis del material genético de las bacterias, directamente de una muestra del medio en estudio, con lo que se puede identificar a las bacterias que no se detectan con los cultivos.
- La *metatranscriptómica* estudia al ARN total transcrito.
- La *metaproteómica* se enfoca en los niveles de proteínas.
- La *metabolómica* estudia los perfiles metabólicos.
- El *metagenoma* es el complejo formado por los genes del hospedero y el microbioma.

Se han descrito varios sistemas de clasificación de los reinos biológicos (tabla 2). En 1990 Woese et al. introdujeron el término «dominio» para sustituir al de «reino» como

Tabla 2 Dos de las clasificaciones de los seres vivos

Woese et al. ¹¹		Whittaker ¹⁴	
Dominio	Reino	Imperio	Reino
<i>Archaea</i>	<i>Archaea</i>	<i>Prokaryota</i>	<i>Monera</i>
<i>Bacteria</i>	<i>Bacteria</i>	<i>Eukaryota</i>	<i>Fungi</i>
<i>Eukaria</i>	<i>Protista</i>		<i>Protista</i>
	<i>Plantae</i>		<i>Plantae</i>
	<i>Fungi</i>		<i>Animalia</i>
	<i>Animalia</i>		

orden taxonómico superior, dividiendo a todos los seres vivos en *Bacteria*, *Archaea* y *Eukarya*¹¹. Las arqueas, organismos unicelulares, antes agrupadas en el reino de las bacterias, tienen un material genético lo suficientemente distinto al de las bacterias como para clasificarlas en un dominio separado¹². Un descubrimiento reciente es la presencia en la microbiota intestinal de miembros del dominio *Archaea*, considerado actualmente distinto al dominio *Bacteria*. Un ejemplo de arqueas es el *Methanobrevibacter smithii*, productor de metano (CH₄), implicado en estudios recientes en el síndrome de intestino irritable (SII) con estreñimiento¹³.

El ARN ribosomal (ARNr) es la macromolécula más ampliamente usada en estudios de filogenia y taxonomía bacteriana¹⁵. La secuenciación de las regiones variables del gen que codifica para la subunidad 16S del ARNr (ARNr 16S) identifica el parecido filogenético de las bacterias y las arqueas, y permite clasificarlas sin el uso de cultivos. La información genética obtenida del microbioma por medio del ARNr 16S se agrupa en las llamadas unidades taxonómicas operacionales, de acuerdo con el porcentaje de semejanza de sus ARNr 16S. Cuando hay una semejanza en el ARNr 16S del 95% se habla de género, y cuando la semejanza es del 97%, se habla de especie¹⁶.

Alrededor del 50% de la masa fecal está constituida por bacterias. Esta población se compone de trillones de microorganismos pertenecientes, fundamentalmente, a 4 filas: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, con un predominio de las 2 primeras (90%)¹⁷.

Funciones de la microbiota

La microbiota intestinal ha pasado de considerarse un comensal acompañante, a considerarse un «órgano metabólico»¹⁸, con funciones en la nutrición, la regulación de la inmunidad y la inflamación sistémica¹⁹. Los mamíferos que crecen libres de gérmenes (LG) tienen un desarrollo corporal anormal, con pared intestinal atrófica, corazón, pulmones e hígado de bajo peso y sistema inmune inmaduro con niveles bajos de inmunoglobulinas²⁰. Backhed et al. demostraron que un grupo de ratones tenía un 40% más de grasa corporal que sus contrapartes LG sometidos a la misma dieta²¹, y que los ratones LG están protegidos de la obesidad ocasionada por dietas altas en grasa y azúcar²². Cuando a los ratones LG se les trasplanta microbiota obtenida del ciego de ratones normales («convencionalizar») ocurre un incremento significativo de su contenido de grasa corporal²¹. La microbiota intestinal tiene enzimas que transforman a los polisacáridos complejos de la dieta, que el intestino humano no puede digerir ni absorber, en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acético, propiónico y butírico. Los 2 primeros se absorben a la circulación portal y el tercero es empleado por los colonocitos como fuente de energía. Los AGCC pueden ser transportados al hígado para ser usados en la síntesis lipídica; de hecho, se estima que las calorías derivadas de esta digestión bacteriana constituyen alrededor del 10% de toda la energía que absorbemos²³. La cantidad de AGCC en el colon y en la sangre son importantes para la inmunorregulación del hospedero. Algunos estudios reportan efectos positivos de los AGCC en pacientes con alteraciones inflamatorias del intestino, de hecho, dichos individuos tienen concentraciones mucho menores de

AGCC²⁴⁻²⁶. Además, parece ser que la microbiota es capaz de modular los genes que afectan la disposición de la energía en los adipocitos². Los microbios y los vertebrados evolucionaron juntos a través de miles de años, y el funcionamiento normal del sistema digestivo e inmunológico depende de la presencia de la microbiota simbiótica²⁷.

Factores que influyen sobre la microbiota

Evolutivamente, en los mamíferos, los organismos que componen la microbiota son determinados por los tipos de fuentes nutricionales, siendo diferentes los perfiles de omnívoros, carnívoros y herbívoros²⁸. Las características de la dieta, junto con los factores genéticos, influyen en el predominio de unos microorganismos sobre otros²⁹. Después de tan solo un día de dieta de tipo occidental (alta en grasa y azúcar y baja en polisacáridos de las plantas), los ratones muestran cambios en su composición microbiana y en sus vías metabólicas, y en 2 semanas han desarrollado más adiposidad³⁰. La abundancia o escasez de alimento determinará la presencia o no de especies bacterianas que se reproducen bien cuando hay disponibilidad ilimitada de alimentos, o de especies más eficientes cuando los nutrientes son escasos^{29,31}. Los ratones sometidos a dietas de tipo occidental muestran un incremento de *Firmicutes* y una disminución de *Bacteroidetes*³⁰.

In utero, el ser humano carece de microbiota. Al nacer, el tracto gastrointestinal se coloniza inmediatamente. Hasta la vía de nacimiento (parto o cesárea) y el tipo de alimentación (seno materno o fórmula) ha demostrado producir diferencias en la microbiota intestinal³². Los perfiles fecales microbianos del lactante muestran un parecido marcado con los perfiles bacterianos del canal de parto y de la leche materna³³. Durante la infancia y a lo largo de la vida, la composición microbiana también cambia de acuerdo con la edad y la dieta³⁴. En los primeros 2 años de vida, la microbiota está dominada por las bifidobacterias³⁵. Posteriormente, la composición microbiana se diversifica y alcanza su máxima complejidad en el adulto, con cientos de filotipos dominados por *Bacteroidetes* y *Firmicutes*³⁶.

Aun cuando la microbiota intestinal cambia con el paso de los años, el medio ambiente y la microbiota materna durante el parto y la alimentación al seno parecen permanecer como factores muy importantes en el desarrollo de la microbiota en el futuro. Una vez establecida la microbiota en un individuo, es estable en el tiempo³⁷. En humanos, los miembros de la misma familia tuvieron comunidades bacterianas más parecidas entre ellos que en comparación con individuos no relacionados³⁸.

Arumugam et al. enunciaron recientemente el concepto de los enterotipos, con la idea de clasificar las distintas microbiotas de intestino humano, con base en la composición de sus comunidades bacterianas y de acuerdo con la abundancia de los diversos géneros bacterianos³⁹. Esto podrá facilitar la asociación de los distintos enterotipos con las diversas condiciones asociadas a la disbiosis. Estudios como este nos ayudarán a desenmarañar los datos con los que contamos, y poder correlacionar las distintas poblaciones microbianas con las entidades clínicas producto de la disbiosis.

Sin embargo, debemos tener cuidado al sacar conclusiones, y pensar que los cambios en la microbiota siempre son la causa y no la consecuencia de las modificaciones en la fisiología de los organismos. Por ejemplo, Purna et al. demostraron que los efectos en la microbiota asociados a la introducción de fibra en la dieta podrían estar relacionados con la velocidad del tránsito intestinal y no con la fibra misma, pues reprodujeron los mismos cambios en la microbiota al utilizar laxantes inertes⁴⁰.

Microbiota e inmunidad

La microbiota intestinal ejerce un importante efecto sobre la respuesta inmune del humano. En 1989, Strachan mostró que la disminución en la carga microbiana debida a la elevación de los estándares de higiene en los países desarrollados podría conducir a un incremento de las enfermedades autoinmunes⁴¹. La dieta y los efectos de esta en la microbiota intestinal y en la respuesta inmune se han postulado como posibles explicaciones para el incremento en la incidencia de enfermedades inflamatorias como el asma y la diabetes tipo 1 en los países desarrollados²⁷. Nuevos hallazgos sobre la microbiota intestinal y su capacidad inmunomoduladora coinciden con los datos epidemiológicos que conectan la obesidad y el asma o la obesidad y la diabetes tipo 1^{42,43}.

La mucosa intestinal ejerce funciones de inmunidad adaptativa ya que su sistema inmune tiene la capacidad de responder a una infinidad de antígenos, pero también existe la inmunidad innata que es el reconocimiento de determinados antígenos, y que es heredada filogenéticamente desde las plantas hasta los vertebrados. Estos antígenos se han llamado patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) e incluyen lípidos, lipopolisacáridos (LPS) y lipoproteínas. Los PMAP son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones. La interacción entre estos y los PMAP induce la producción de citocinas e interferones. Entre otros, los receptores de reconocimiento de patrones incluyen a los receptores tipo Toll (TLR), que son receptores transmembrana. Varios de los PMAP que son ligandos de los TLR contienen lípidos, indispensables para su actividad agonista, como los LPS bacterianos (endotoxinas bacterianas), ligandos de los TLR-4. Los LPS son componentes esenciales de la pared celular bacteriana. Aunque no son estrictamente factores de virulencia bacterianos, despiertan una intensa respuesta de la inmunidad innata. Los TLR se expresan en las células encargadas de la inmunidad innata, como macrófagos, células epiteliales, células endoteliales y adipocitos, y en el parénquima de algunos órganos⁴⁴, pero también en células de la inmunidad adaptativa, que incluyen a las células B, los mastocitos, las células T y las células dendríticas, las cuales son clave para el inicio de la inmunidad adaptativa⁴⁴. Las células dendríticas son un tipo de células presentadoras de antígenos, están ubicadas en la lámina propia, extienden sus apéndices entre las células epiteliales de la mucosa y muestran patrones moleculares de microorganismos patógenos y comensales⁴⁵. Las señales originadas en los TLR inducen a las células dendríticas a diferenciarse y a producir citocinas⁴⁶. Las células dendríticas presentan los antígenos a las células T y están implicadas tanto en funciones de defensa

como de tolerancia inmunológica a los alimentos y a los microorganismos⁴⁷.

Cuando los LPS se unen a los TLR-4 se produce una respuesta inflamatoria intensa con daño al tejido blanco. Los LPS se detectan en la circulación de individuos sanos y sus niveles se incrementan después de la ingestión de alimentos ricos en energía⁴⁸.

Hasta hace poco se consideraba al tejido adiposo como un mero compartimento de almacenaje, sin embargo, el adipocito es una célula endocrina activa productora de adipocinas⁴⁹. En la obesidad, además del incremento del volumen del adipocito, el tejido adiposo está infiltrado de macrófagos. Estos tienen 2 subpoblaciones: M_1 , que producen citocinas inflamatorias, y M_2 , que generan productos antiinflamatorios⁵⁰. Los TLR promueven el fenotipo M_1 , con el consiguiente incremento de citocinas proinflamatorias.

La «teoría de la higiene» supone que el exceso de limpieza y la disminución en la exposición a las bacterias a temprana edad impide el correcto desarrollo de los mecanismos inmunorreguladores, que previenen las respuestas inapropiadas de las células T y las enfermedades inflamatorias posteriores²⁷. Hansen et al. demostraron que los ratones LG que se «convencionalizan» a las 3 semanas de edad con contenido cecal de ratones normales modifican permanentemente la composición de su microbiota intestinal y desarrollan una respuesta inmune proinflamatoria, es decir, el corto periodo posnatal libre de gérmenes ejerció cambios adversos y permanentes en la inmunidad⁵¹. De manera interesante, si la convencionalización se realizaba en la primera semana de vida, no se reproducían estos efectos, lo que hace pensar que hay una ventana de tiempo en la cual se puede modificar permanentemente la inmunidad.

Hay diferencias radicales entre la microbiota intestinal de niños en África y la de niños en zonas urbanas de Europa. Los niños de Burkina Faso (África) tienen una dieta muy alta en fibra y su microbiota tiene grandes cantidades de *Bacteroidetes*, que hidrolizan los polisacáridos complejos de las plantas, y tienen mucha menor abundancia de *Firmicutes* que la microbiota de una cohorte europea⁵². Es interesante saber que las alergias y el asma son prácticamente inexistentes en las comunidades rurales de África.

La evidencia que apunta hacia una alteración de la microbiota intestinal en personas con alergia y asma se acumula²⁴. Los niños que viven en granjas tienen una incidencia menor de asma que los niños de la ciudad⁵³.

Microbiota y metabolismo

La obesidad resulta del incremento en el consumo de alimentos altos en energía, azúcares y grasas saturadas, sin embargo, parece ser que el simple incremento en la ingestión de calorías no explica completamente la actual epidemia de obesidad. Los ratones LG no aumentan su peso cuando se exponen a dietas altas en grasa y en hidratos de carbono, lo que hace suponer que la dieta no es suficiente para inducir la obesidad.

Se ha descrito una microbiota humana de «tipo obeso», asociada al exceso de peso y al síndrome metabólico, con un incremento de la razón *Firmicutes/Bacteroidetes*⁵⁴. Las *Bifidobacteria* y los *Bacteroides* spp. parecen ser protectores contra el desarrollo de obesidad⁵⁵. Esta podría tener un

componente microbiano, con probables implicaciones terapéuticas.

La colonización de ratones LG con la microbiota de ratones normales produce un incremento dramático de la grasa en 10-14 días, a pesar de una disminución en el consumo de alimentos. La capacidad para fermentar hidratos de carbono de la dieta varía ampliamente entre microorganismos y las evidencias apuntan hacia una mayor eficiencia de la microbiota intestinal de los individuos con sobrepeso para degradar los hidratos de carbono no digeribles de los vegetales²³. Turnbaugh et al.²³ demostraron que los ratones genéticamente obesos (ob/ob) tienen un 50% menos de *Bacteroidetes* y más *Firmicutes* que sus hermanos delgados. Comprobaron que la microbiota de los ratones obesos liberaba más calorías durante la digestión que la de los delgados. El fenotipo generador de obesidad puede ser transmisible: la implantación de la microbiota intestinal obesogénica en ratones LG trae como resultado una adiposidad incrementada en el ratón receptor²³.

Cuando se suministra a ratones con peso normal una dieta típica occidental elevada en calorías durante 8 semanas (aceptado mecanismo de generación de obesidad en ratones) se observa también una marcada reducción de *Bacteroidetes* y una manifiesta elevación de *Firmicutes*⁵⁶. Jumpertz et al. administraron a 12 personas delgadas y 9 obesas dietas variables en contenido calórico y compararon las calorías ingeridas con las calorías fecales. La modificación en la microbiota secundaria a la dieta, con un incremento del 20% de *Firmicutes* y la correspondiente disminución de *Bacteroidetes*, se asoció con un incremento en la recuperación de energía de aproximadamente 150 kcal⁵⁷.

Estos hallazgos han llevado a la hipótesis de que la microbiota de los individuos obesos puede ser más eficiente en la extracción de energía que la microbiota de los individuos delgados.

Se sabe que situaciones que ocurren alrededor del nacimiento incrementan el riesgo de desarrollar obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular en la etapa adulta⁵⁸, y la colonización inicial podría ser muy importante para determinar la composición final de la microbiota permanente en los adultos⁵⁹.

Algunos de los múltiples mecanismos metabólicos que asocian la microbiota con la obesidad y con sus trastornos relacionados, como la diabetes y el hígado graso, son los siguientes:

- La fermentación bacteriana de los polisacáridos de la dieta, que no pueden ser digeridos por el hospedero, con la consecuente producción de monosacáridos y AGCC. Los AGCC son sustratos de los colonocitos y precursores del colesterol y los ácidos grasos, son sustratos de la gluconeogénesis en el hígado, todo lo cual optimiza el aprovechamiento de la energía de la dieta.
- Los AGCC se unen a receptores específicos de células intestinales endocrinas (GRP43 y GRP41) que incrementan el péptido YY, el cual retarda el tránsito intestinal, aumentando la absorción de nutrientes⁶⁰, e incrementan los niveles de leptina, una hormona orexigénica⁶¹.
- La regulación microbiana de algunos genes del hospedero que promueven el depósito de lípidos en los adipocitos²¹.
- La disminución de la expresión intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF), también conocido como

factor tipo IV parecido a la angiopoyetina, que es un inhibidor circulante de la lipasa lipoproteica, que favorece la captura de los ácidos grasos y la expansión del tejido adiposo. El FIAF también induce al coactivador 1 del receptor activado gamma de proliferación de peroxisomas, que regula la expresión de las enzimas encargadas de la oxidación de los ácidos grasos²². De hecho, los ratones LG que carecen de los 2 alelos de FIAF tienen la misma cantidad de grasa corporal que los ratones convencionales²¹, por lo que se piensa que FIAF puede ser un mediador de la regulación microbiana de las reservas periféricas de grasa⁶².

- Los ratones obesos tienen un incremento de las arqueas metanogénicas, lo que se asocia con una presión parcial de hidrógeno menor, que optimiza la velocidad de fermentación bacteriana^{63,64}.
- El incremento hepático de la captura de monosacáridos de la circulación portal activa factores transcripcionales clave como ChREBP, que regulan la lipogénesis⁶⁵.
- La microbiota incrementa la vascularización inducida por inflamación y el flujo sanguíneo de la mucosa, lo que aumenta la absorción de nutrientes⁶⁶.
- La microbiota intestinal es capaz de promover un estado de inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina e incrementar el riesgo cardiovascular a través de mecanismos que incluyen la exposición a productos bacterianos, en particular, los LPS derivados de las bacterias gramnegativas. A esto se le ha llamado endotoxemia metabólica⁶⁷. Clemente-Postigo et al. demostraron recientemente una asociación entre los niveles de triglicéridos posprandiales y la elevación de endotoxinas bacterianas después de una dieta alta en grasa⁶⁸. Los cambios en la microbiota intestinal, el aumento de la permeabilidad intestinal y la endotoxemia posiblemente juegan un papel en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el hospedero que contribuye al desarrollo de la obesidad y de enfermedades metabólicas crónicas, como el hígado graso no alcohólico (HGNA)^{67,69}.
- En años recientes, se ha restado importancia al IMC como predictor del síndrome metabólico y ha ganado fuerza el concepto de que la grasa visceral es la responsable de este problema. La grasa visceral secreta cerca de 250 proteínas², como el factor de crecimiento visceral, la IL-6, el inhibidor del activador de plasminógeno, el TNF- α y la proteína c reactiva, todos implicados en la inflamación⁷⁰. Esto hace pensar que la obesidad, con sus consecuencias metabólicas y enfermedades acompañantes, podría tener un importante componente microbiano, con probables implicaciones terapéuticas.

Microbiota y enfermedades gastrointestinales

Síndrome de intestino irritable

Estudios recientes empiezan a perfilar la asociación entre la disbiosis y las enfermedades gastrointestinales. Se han demostrado diferencias importantes en la microbiota de los pacientes con SII en comparación con los controles sanos; en los pacientes se demostró un incremento de 2 veces en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* ($P < .0002$)⁷¹. Los pacientes con SII tienen menos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* spp. que los controles sanos⁷². Las bacterias antes

mencionadas se unen a las células epiteliales e inhiben la adherencia de bacterias patógenas, no producen gas al fermentar los hidratos de carbono e inhiben a los *Clostridia* spp.⁷³. Los probióticos modifican la fermentación colónica y estabilizan la microbiota colónica. Varios estudios con probióticos han demostrado una mejoría en la flatulencia y la distensión abdominal⁷⁴. Hay interesantes hallazgos en estudios recientes sobre SII en adultos y en niños. Saulnier et al. encontraron un porcentaje significativamente mayor de proteobacterias en niños con SII. Pudieron clasificar los subtipos de SII con base en una serie limitada de bacterias. De manera interesante, un nuevo microbio parecido a *Ruminococcus* se asoció con el SII⁷⁵.

Estudios realizados en la década pasada identificaron una asociación entre el SII y la sobrepoblación bacteriana detectada por medio de pruebas de aliento con administración de lactulosa o glucosa por vía oral. Pimentel et al. demostraron, en pacientes con SII, un 35% de mejoría de los síntomas al administrar un antibiótico no absorbible (neomicina), en comparación con un 11.4% de mejoría al administrar placebo. Cuando tomaron en cuenta solamente a los pacientes en quienes se demostró la eliminación de la sobrepoblación bacteriana después del uso del antibiótico, la mejoría ocurrió en el 75% de ellos⁷⁶. Esta línea de investigación ha sido tomada con cautela, debido a las dificultades para diagnosticar la sobrepoblación bacteriana por medio de pruebas de aliento. Además, el uso de antibióticos con poca absorción, como la neomicina, no está exento de efectos secundarios. Más recientemente, se reportaron 2 estudios fase 3, doble ciego y controlados con placebo (TARGET 1 y TARGET 2) en pacientes con SII sin estreñimiento tratados con rifaximina, un antibiótico no absorbible, a dosis de 550 mg 3 veces al día por 2 semanas, para investigar la mejoría de los síntomas del SII. Significativamente más pacientes en el grupo de rifaximina tuvieron una mejoría global de los síntomas de SII, 40.7 contra 31.7% ($P = .01$), y mejoría en la sensación de distensión abdominal, 40.2 contra 30.3% ($P = .001$)⁷⁷.

Son sorprendentes los estudios que demuestran que existe un eje intestino-cerebro-microbiota⁷⁸. Se ha demostrado que el contenido microbiano del tracto gastrointestinal posnatal en ratones es crítico para el desarrollo de respuestas adecuadas al estrés en etapas posteriores de la vida. También se ha demostrado que existe una ventana crítica en las etapas tempranas de la vida en la que debe ocurrir la colonización para asegurar un desarrollo normal del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal⁷⁹.

El CH₄ es uno de los gases presentes en el intestino humano y es producido por la fermentación bacteriana anaerobia. Se ha descrito que el CH₄ puede afectar la velocidad del tránsito intestinal, reducir la secreción de serotonina y se ha asociado con el SII, la diverticulosis y el cáncer de colon⁸⁰. El principal microorganismo productor de CH₄ es *Methanobrevibacter smithii*, perteneciente al dominio *Archaea*⁸¹. Se han demostrado tiempos de tránsito intestinal prolongados en adultos productores de CH₄⁸². Un estudio reciente evaluó la producción de CH₄ en 629 pacientes con síntomas intestinales por medio de una prueba de aliento con glucosa. El 32.3% de los pacientes eran productores de CH₄. La excreción de este gas se pudo correlacionar significativamente con el estreñimiento crónico y fue más alta en pacientes con estreñimiento en comparación con los

individuos sanos, y mucho mayor que la de los pacientes con diarrea⁸³.

Enfermedad de Crohn

Muchos estudios han mostrado la presencia de disbiosis en el intestino de pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con los individuos sanos⁸⁴. Los gemelos sanos suelen tener una microbiota intestinal muy parecida, pero cuando uno de los gemelos tiene enfermedad de Crohn, la composición intestinal cambia mucho, sobre todo en pacientes con inflamación ileal⁸⁵.

Enfermedad celíaca

Un marcador de la enfermedad celíaca activa es la producción de citocinas por los linfocitos T intestinales en individuos acarreadores de ciertos alelos del MHC clase II. Se ha propuesto que la disbiosis es otro factor de riesgo para la enfermedad celíaca. De hecho, se describió una «epidemia sueca de enfermedad celíaca»⁸⁶, y se han aislado bacterias candidatas como factores etiológicos, que posteriormente se han podido aislar en pacientes nacidos durante la epidemia. La disbiosis y las bacterias asociadas a la enfermedad celíaca pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo del padecimiento, ya sea por influencia directa en las respuestas inmunes de la mucosa o al incrementar la respuesta inflamatoria al gluten⁸⁷.

Esteatohepatitis no alcohólica/hígado graso no alcohólico

Al convencionalizar ratones LG a partir del ciego de ratones normales, Backhed et al. demostraron que aumenta la grasa hepática²¹. La EHNA y el HGNA se han asociado con la sobrepoblación bacteriana y el incremento de la permeabilidad intestinal, aunque no todos los estudios son concordantes⁶².

Varios productos bacterianos pueden ser potencialmente hepatotóxicos: fenoles, amoniaco, etanol y otros⁸⁸. Se ha descrito un incremento en la producción de etanol en pacientes obesos⁸⁹. Se piensa que el principal producto bacteriano implicado en la EHNA y el HGNA es el LPS, componente activo de las endotoxinas de la pared bacteriana, liberado con la muerte bacteriana en el intestino. El LPS sufre traslocación capilar por medio de un mecanismo dependiente de TLR-4 y es absorbido junto con los lípidos de la dieta⁹⁰. La absorción del LPS activa a su vez la producción de TNF- α , IL-1 e IL-6. Las señales que despierta el TLR-4 promueven la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrogénesis⁸⁸.

La infusión crónica de dosis bajas de LPS en ratones provoca obesidad y un incremento en el porcentaje de grasa corporal, resistencia a la insulina, infiltración de macrófagos en el tejido adiposo y esteatosis hepática⁹¹. Estudios en humanos también han demostrado que la endotoxemia es un factor de riesgo para el desarrollo de EHNA/HGNA. Dos estudios con pacientes con HGNA diagnosticado con biopsia demostraron aumento de la endotoxemia en comparación con individuos sanos^{92,93}.

En conclusión, el análisis moderno del genoma bacteriano es sumamente interesante, y ha abierto un campo de investigación que puede explicarnos la relación cercana entre el microbioma y el ser humano y puede ayudar a resolver cuestionamientos sobre las «epidemias» modernas: enfermedades autoinmunes, alérgicas y metabólicas, pero, sobre todo, nos ofrece la posibilidad de intentar revertirlas por medio de la manipulación de los componentes de la microbiota. La evidencia demuestra que la microbiota es estable durante el tiempo, y que algunos efectos de la colonización del ser humano en etapas tempranas no son reversibles. Algunas preguntas: ¿tendremos la capacidad de evitar las alteraciones en la microbiota debidas al exceso de higiene y la falta de contacto con los microorganismos saludables?, ¿podemos manipular la microbiota de un individuo de manera permanente o por lo menos a largo plazo?

Financiación

No hubo financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

La autora no tiene conflicto de interés en relación con el artículo que se remite para publicación.

Bibliografía

- Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: Scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol.* 2012;4:9367.
- Ruiz Alvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana Invest Biomed.* 2012;29.
- Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: The unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:6578–83.
- Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem.* 2009;55:856–66.
- Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al., NIH HMP Working Group. The NIH human microbiome project. *Genome Res.* 2009;19:2317–23.
- Dumas ME, Barton RH, Toye A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:12511–6.
- Wlasiuk G, Vercelli D. The farm effect, or: When, what and how a farming environment protects from asthma and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:461–6.
- Loh G, Blaut M. Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. *Gut Microbes.* 2012;3:544–55.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308:1635–8.
- Ottman N, Smidt H, de Vos WM, et al. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;104.
- Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukarya. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:4576–9.
- Graham DE, Overbeek R, Olsen GJ, et al. An archaeal genomic signature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:3304–8.
- Kim G, Deepinder F, Morales W, et al. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci.* 2012;57:3213–8.
- Whittaker RH. New concepts of kingdoms or organisms. Evolutionary relations are better represented by new classifications than by the traditional two kingdoms. *Science.* 1969;163:150–60.
- Olsen GJ, Woese CR. Ribosomal ARN: A key to phylogeny. *FASEB J.* 1993;7:113–23.
- Peterson DA, Frank DN, Pace NR, et al. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe.* 2008;12:417–27.
- Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol.* 2009;15:81–5.
- Frazier TH, DiBaise JK, McClain CJ. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation and liver injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35 5 Suppl:14S–20S.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO J.* 2006;7:688–93.
- Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, et al. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect.* 2001;3:1021–35.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:15718–23.
- Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:979–84.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027–31.
- Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:1–10.
- Wolever TM, Spadafora P, Eshuis H. Interaction between colonic acetate and propionate in humans. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:681–7.
- Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut.* 1994;35 1 Suppl:S35–8.
- Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol.* 2011;12:5–9.
- Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science.* 2008;320:1647–51.
- Duncan SH, Lohley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes.* 2008;32:1720–4.
- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009;1:6ra14.
- Mai V. Dietary modification of the intestinal microbiota. *Nutr Rev.* 2004;62 6 Pt 1:235–42.
- Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006;118:511–21.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334:105–8.
- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;108 Suppl 1:4578–85.
- Rajilic-Stojanovic M, Heilig HG, Molenaar D, et al. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: Analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol.* 2009;11:1736–51.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326:1694–7.

38. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480–4.
39. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174–80.
40. Purna C, Kashyap C, Higginbottom S, et al. Diet-induced change in gastrointestinal transit significantly alters distal gut microbial communities. Sesión de carteles presentada en: DDW, abril 19-22 de 2012, San Diego, Ca. Domingo P8255.
41. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259–60.
42. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax*. 2008;63:1018–23.
43. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: A multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027–33.
44. Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, et al. Feeding our immune system: Impact on metabolism. *Clin Dev Immunol*. 2008;2008:639803.
45. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2:361–7.
46. Watts C, Zaru R, Prescott AR, et al. Proximal effects of Toll-like receptor activation in dendritic cells. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:73–8.
47. Rescigno M, Sabatino AD. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest*. 2009;119:2441–50.
48. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1219–23.
49. Desruisseaux MS, Nagajyothi F, Trujillo ME, et al. Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease. *Infect Immun*. 2007;75:1066–78.
50. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nature Rev Immunol*. 2003;3:23–35.
51. Hansen CH, Nielsen DS, Kverka M, et al. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS One*. 2012;7:e34043.
52. De Filippo C, Cavalieri D, di Paola M, 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 U S A*. 2010;107:14691–6.
53. Genuneit J, Büchele G, Waser M, et al. The GABRIEL Advanced Surveys: Study design, participation and evaluation of bias. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25:436–47.
54. Raouf D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:631–4.
55. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022–3.
56. Duncan SH, Belongue A, Holtrop G, et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73:1073–8.
57. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:58–65.
58. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev*. 2010;31:817–44.
59. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361:512–9.
60. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: Relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2011;31:15–31.
61. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:1045–50.
62. Machado MV, Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2012;11:440–9.
63. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:11070–5.
64. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*. 2010;59:1635–42.
65. Poupeau A, Postic C. Cross-regulation of hepatic glucose metabolism via ChREBP and nuclear receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:995–1006.
66. Ding S, Chi MM, Scull BP, et al. High-fat diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One*. 2010;5:e12191.
67. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E740–7.
68. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Murri M, et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. *J Lipid Res*. 2012;53:973–8.
69. Fontana L, Eagton C, Trujillo ME, et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56:1010–3.
70. Alvarez-Llamas G, Szalowska E, de Vries MP. Characterization of the human visceral adipose tissue secretome. *Mol Cell Proteomics*. 2007;6:589–600.
71. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HGHJ, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1792–801.
72. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133:24–33.
73. Spiller R. Review article: Probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:385–96.
74. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1033–49.
75. Saulnier DM, Riele K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1782–91.
76. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:412–9.
77. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364:22–32.
78. Grenham S, Clarke G, Cryan J, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011;2:94.
79. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2011;558:263–75.
80. Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2135–43.
81. Pochart P, Lemann F, Flourie B, et al. Pyxigraphic sampling to enumerate methanogens and anaerobes in the right colon of healthy humans. *Gastroenterology*. 1993;105:1281–5.
82. Stephen AM, Wiggins HS, Englyst HN, et al. The effect of age, sex and level of dietary fibre from wheat on large-bowel function in thirty healthy subjects. *Br J Nutr*. 1986;56:349–61.
83. Furnari M, Savarino E, Bruzzone L, et al. Reassessment of the role of methane production between irritable bowel syndrome and functional constipation. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:157–63.

84. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60:631–7.
85. Dicksved J, Halfvarson J, Rosenquist M, et al. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *ISME J*. 2008;2:716–27.
86. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89:165–71.
87. Sjöberg V, Sandström O, Hedberg M, et al. Intestinal T-cell responses in celiac disease - Impact of celiac disease associated bacteria. *PLoS One*. 2013;8:e53414.
88. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:691–701.
89. Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: Potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1200–4.
90. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res*. 2009;50:90–7.
91. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2007;47:571–9.
92. Thuy S, Ladurner R, Volynets V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr*. 2008;138:1452–5.
93. Harte AL, da Silva NF, Creely SJ, et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:15.