

27. Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Сулова Т.Е. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. Бюллетень сибирской медицины, № 4, 2011, С.93-99.

28. Кострыкина Л.Н. Роль инфекционного фактора при atopическом дерматите у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2007; 21 с.

29. Новикова Н.Д., Новикова В.И., Новиков Д.К. Применение ликопида в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2003. — № 4. С. 52-56.

30. Ревякина В.А. Профилактика пищевой аллергии. В кн.: Пищевая аллергия у детей. Под ред. И.И. Балаболкина и В.А. Ревякиной. М.: Династия, 2010: 169–179 с.

31. Ревякина В.А., Козлов И.Г., Воронина Е.В., Филатова Т.А., Сурков А.Г., Андропова Т.М. Возможности глюкозаминилмурамилдипептида в лечении atopических заболеваний у детей. Вопросы практической педиатрии, 2009 том 4 №4 с.1-8

32. Резайкина С. Ю. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) в комплексной терапии больных atopическим дерматитом на основе исследования опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1999. 17 с.

33. Руководство по иммунопрофилактике для врачей. Под ред. Р.Я. Мешкова. 1998 г. <http://www.antibiotic.ru/books/immun/imm01.shtml>

34. Урбан Е.О. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004; 24с.

35. Церковная Ю.Е. Современные возможности повышения эффективности лечения детей с заболеваниями органов дыхания на санаторном этапе оздоровления. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2008; 23с.

## STEATOZA HEPATICĂ NONALCOOLICĂ: OARE ESTE IMPLICATĂ FLORA INTESTINALĂ - MECANISME PATOGENETICE ORIGINALE?

Angela Peltec

Departamentul Medicina internă, Disciplina gastroenterologie  
USMF “Nicolae Testemitanu”

### Summary

#### *Nonalcoholic fatty liver disease: blame the gut microbiota – the original pathogenetic mechanisms?*

In the past decade, a growing body of research functionally links the intestinal microbiota with the development of steatosis and with the progression to NASH. The composition of the microbiota directly influences calorie extraction, body fat composition, and body weight. Microbiota dysbiosis can promote NASH both by decreasing choline levels and increasing toxic methylamines. Bile acids may be further crucial factors linking gut microbiome composition, dysmetabolism and liver damage in NAFLD. Intestinal microflora produces a number of potentially hepatotoxic compounds such as ethanol, phenols, ammonia, which generate of reactive oxygen species and consequently liver inflammation.

### Rezumat

În ultimul deceniu, un număr mare de cercetări leagă funcțional microbiota intestinală cu dezvoltarea steatozei și cu progresia steatohepatitei nonalcoolice. Compoziția microbiotei influențează direct extragerea de calorii, compoziția tesutului adipos din organism și greutatea corporală. Disbioza microbiotei poate promova steatohepatita nonalcoolică atât prin scăderea

nivelului de colină, cât și prin creșterea nivelului metilaminei toxice. Acizii biliari pot fi în continuare factori cruciali care leagă compoziția microbiome intestinale, dysmetabolism și leziuni hepatice în boala ficatului gras nonalcoolic. Microflora intestinală produce un număr de compuși cu potențial hepatotoxic, cum ar fi etanolul, fenoli, amoniac, care generează specii de oxigen reactiv și în consecință inflamația hepatică.

### Introducere

Microflora intestinală este acum considerată ca un organ metabolic intern major, compus din  $> 10^{14}$  microorganisme și care conține un al doilea genom (denumit metagenom), care este de până la 100-400 de ori mai mare de cât cel al omului [6]. Proiectele științifice, cum ar fi proiectul Microbiomul Umană - *Human Microbiome Project* [8] și consorțiul *MetaHit* [6] au permis progrese majore în înțelegerea compoziției și funcției microbiotei intestinale în diferite condiții patologice. Datele contemporane sugerează un impact important al microbiotei intestinale asupra sănătății [9] și în patogeneza unor [10] bolile inflamatorii și metabolice cum ar fi diabetul zaharat de tip 2 [11] și obezitate. Literatura recentă indică, de asemenea, un rol potențial al microflorei intestinale în dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice.

Există o strânsă interacțiune între intestin și ficat, numită "axa intestin-ficat". Relație funcțională între ficat și tractul gastro-intestinal este evidențiată de mai multe procese fiziologice importante care interconectează intim aceste organe. Termenul „axa intestin-ficat” a fost introdus de către *Volta și colab* [1] în 1978, în contextul studierii producerii de anticorpi IgA îndreptate împotriva microorganismelor intestinale și antigenilor alimentari în ciroză hepatică. De atunci, literatura de specialitate de nenumărate ori a evaluat legăturile funcționale între cele două organe [2] în condiții de sănătate și boală.

Ficatul este cel mai mare organ din corpul uman și are un sistem dublu de vascularizare. Artera hepatică, care provine din artera celiacă, livrează sânge oxigenat ficatului și vena porta conduce sângele venos de la intestine și splină. Aproximativ 75% din fluxul sanguin hepatic este derivat din vena portă (1000-1200 ml/min), și prin urmare, ficatul este constant expus la nutrienți, toxine, antigene derivate din alimente, produse microbiene, și metaboliți derivați din microorganisme provenite din tractul intestinal [5]. Relația dintre intestin și ficat a fost bazată pe faptul că majoritatea substanțelor de care beneficiază ficatul sunt absorbite de intestin și mai mult de 70% de sânge ce alimentează ficatul derivă din vena portă, fluxul venos direct a intestinului [12]. O afectare a barierei intestinale expune ficatul la factori toxici proveniți din intestin și o dereglare a funcțiilor fiziologice a ficatului poate determina disfuncția intestinală. Un rol-cheie în menținerea sănătății „axei intestin-ficat” a fost atribuită bacteriilor intestinale.

Tractul gastro-intestinal uman, în special intestinul gros, conține 10-100 trilioane bacterii și de aproximativ 500-1500 de specii bacteriene diferite ale corpului uman [3]. Microflora intestinală constă dintr-un amestec dinamic de microbi care cantitativ și calitativ diferă foarte mult între specii și indivizi [14]. În plus, populațiile microbiene aderente de suprafață, de asemenea, diferă cu populațiile microbiene luminale, întrădevăr, raportul dintre anaerobi și aerobi este mai mic la populațiile de pe suprafața mucoasei de cât cei luminali [15]. Stilul de viață, vârsta, obiceiuri alimentare, expunerea la antibiotice și genotipul gazdei joacă roluri esențiale în compoziția microflorei intestinale [4]. Mai mult decât atât, o perturbare a echilibrului delicat care reprezintă ecosistemului comunităților bacteriene ale tractului gastro-intestinal poate duce la patologii metabolice și inflamatorii severe. Omul și bacteriile intestinale au dezvoltat o relație comensală adaptivă susținută de interacțiunea sinergică a multiplelor mecanisme de apărare intestinală, inclusiv factorii luminali, inhibarea de atașare de mucoasă, de prevenire împotriva penetrării și mecanisme al clearance -lui imunologic.

În ultimele decenii, steatoza hepatică non-alcoolică a devenit una dintre cele mai comune forme de boli cronice a ficatului [16]. Acesta include un spectru larg de condiții patologice hepatice, variind de la simpla acumulare de grasime în ficat până la steatohepatita nonalcoolică,

cu sau fără fibroză, care poate progresa în cele din urmă la ciroza și carcinomul hepatocelular [17]. Patogeneza bolii ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) nu a este bine înțeleasă. Ca și alte patologii complexe, atât factorii genetici cât și mediu contribuie la dezvoltarea BFGNA. Există un număr mare de dovezi care atestă implicarea microbiotei intestinale în BFGNA [18]. În acesta lucrare am analizat cunoștințele actuale privind microbiota intestinală și implicarea ei în mecanismele patogenetice potențiale al BFGNA.

### **BFGNA și microbiota intestinală**

Boala ficatului gras nonalcoolic este cauza principala a patologiei hepatice cronice în societatea occidentală, având o prevalență de la 20% la 40% în populația generală. Importanță clinică a BFGNA a crescut în ultimii ani, ce poate fi explicat de epidemie de obezitate, stilul de viață sedentar și alimentația hipercalorică adoptat de oamenii din țările occidentale, reflectând creșterea prevalenței bolilor cardiovasculare, endocrine și metabolice.

În timp ce majoritatea pacienților cu BFGNA rămân asimptomatici, la 20% din pacienți se dezvoltă steatohepatita nonalcoolică (SHNA), care, la rândul său, poate duce la ciroză, hipertensiune portală, carcinom hepatocelular (CHC) și creșterea mortalității. Steatohepatita nonalcoolică poate fi clasificate ca primară (asociată cu diabet zaharat de tip 2, obezitate și hiperlipemie) și secundar (ce apare după intervențiile farmacologice, nutriție parenterală, bypass jejunoileal chirurgical sau boala Wilson). În ciuda prevalenței sale ridicate, factorii care conduc la progresia bolii ficatului gras nonalcoolic spre steatohepatita nonalcoolică raman insuficient elucidate.

Conform teoriei clasice, SHNA se dezvoltă în două etape:

- prima etapă - ficat sănătos deveni steatosic ca urmare a rezistenței la insulină, care, la rândul său, mărește transportul acizilor grași din țesutul adipos;
- a doua etapă, insultă suplimentară, lipopolysaccharide bacteriene (LPS) provenite din colon induc stres oxidativ prin generarea de specii reactive de oxigen, provocând creșterea peroxidării lipidelor și producția de citokine, în special factorul al necrozii tumorale, care sustine lezarea hepatică [20].

În ultimul deceniu, un volum mare de studii leagă funcțional microbiota intestinală cu dezvoltarea steatozei (prima lovitură) și cu progresie a SHNA (a doua lovitură). O teorie recentă sugerează că dat fiind faptul că steatoza hepatică simplă este un proces benign în majoritatea cazurilor, steatohepatita nonalcoolică ar putea fi o boală separată cu o patogeneza diferită. Lovituri multiple, în special factorii derivați din colon și țesut adipos pot acționa paralel, inducând inflamația hepatică [21].

Microbiota intestinală poate contribui la dezvoltarea SHNA prin diferite mecanisme:

1. Promovează dezvoltarea obezității prin creșterea capacității de a extrage și stoca ulterior energia din alimente;
2. Alterarea permeabilității intestinale provoacă inflamația minimală și tulburări imune;
3. Disbioza microbiotei induce scăderea nivelului de colină și creșterea cantității de metaboliți toxici de colina;
4. Modificarea metabolismul acizilor biliari;
5. Componenta microbiomului influențează creșterea producției de etanol endogen.

### **A. Microflora intestinală poate promova obezitatea prin creșterea capacității de a extrage și de a stoca ulterior energie din alimente**

Aportul caloric din dieta occidentală este un factor ce determină sindromul metabolic. Microflora intestinală este capabilă de a procesa polizaharide dietetice nedigerabile prin alte mijloace [22-24] în acizi grași cu lanț scurt [25], care pot fi ulterior absorbite de intestin. Mai mult decât atât, microflora intestinală are un impact direct asupra reglementării genetice privind favorizarea creșterii stocării în țesutul adipos. Experimentele ce compară materiile fecale ale persoanele obeze și indivizilor slabi au demonstrat că nivelul de acizi grași cu lanț scurt a fost mai mare la indivizi obezi, în timp ce conținutul caloriilor reziduale din alimente au fost

concomitent redus. Microbiota de la animale obeze o avut o capacitate crescută de a extrage și stoca ulterior energie în comparație cu cea a animalelor slabe [25,26].

În populațiile obeze cu o prevalență ridicată a bolilor legate de obezitate, numărul total al microflorei intestinale a fost redus. De asemenea, copiii din Africa rurală atestă creșterea abundenței și biodiversității microbiotei în comparație cu copiii sănătoși de aceeași vârstă, din Europa de Vest [27].

Compoziția microbiotei diferă la persoanele obeze și slabe, prin creșterea nivelului *Bacteroidetes* și scăderea nivelului *Firmicutes* la indivizi obezi, deși ei ingeră aceeași cantitate de alimente, sugerând că *Bacteroidetes* pot fi sensibili la aportul de calorii [28]. *Ravussin și al.* a sugerat că creșterea conținutului de grăsimi, mai degrabă decât modificările în greutate a condus la creșterea numărului de *Firmicutes* [29].

Obiceiurile alimentare pe termen lung au un efect profund asupra microflorei intestinale umane, prin urmare exercitând potențial metabolic nociv [31]. A fost propus ca microflora intestinală umană să fie împărțită în trei **Enterotipuri**, care pot fi comparate cu grupurile sanguine și au fost identificate pe baza unor studii ale microbiotei în diferite grupuri mari de pacienți. Fiecare **Enterotip** sugerat este dominat de un alt gen - *Bacteroides*, *Prevotella* sau *Ruminococcus* [36]. Acestea **Enterotipe** diferă în funcție de abundența a trei genuri dominante, fiecare dintre ele capabile să proceseze anumite tipuri de substanțe nutritive [30]. **Enterotipul 1**, bogat în *Bacteroides spp.*, a fost asociat cu dieta bogată în proteine și grăsimi animale (dieta occidentală); **Enterotipul 2** (dominată de *Prevotella spp.*) este asociată cu consumul de alimente bogate în carbohidrați/fibre. **Enterotipul 3** (dominată de *Ruminococcus*) prevalează la persoane ce consumă alcool și grăsimi polinesaturate.

Rezultatele acestea indică faptul că structura microbiotei influențează direct extragerea de calorii, compoziția țesutului adipos din organism și greutatea corporală. Mai multe linii de dovezi corelează acum compoziția microflorei intestinale la om cu diferite parametrii metabolice și inflamatorii, precum și obiceiurile alimentare [32]. Luate împreună, studiile acestea arată că structura microbiotei este un factor important în statutul metabolic al gazdei și perturbarea sa este asociată cu dereglări metabolice, care sunt legate cu "prima lovitură" (steatoza) din cadrul bolii ficatului gras nonalcoolic.

### **B. Alterarea permeabilității intestinale de către microflora intestinală induce inflamație de grad scăzut și dezechilibru imun**

Epiteliul intestinal joacă un rol central în delimitarea microorganismelor din intestin de sistemul imun al gazdei. Celulele epiteliale intestinale sunt legate una de alta cu joncțiuni strânse, care joacă un rol esențial în menținerea integrității barierei intestinale. BFGNA și steatoză hepatică au fost asociate cu sindromul de suprapulare bacteriană a intestinului subțire (SSBIS) și creșterea permeabilității intestinale [33].

În plus, starea permeabilității intestinale și prevalența sindromului de suprapulare bacteriană a intestinului subțire corelează cu severitatea steatozei, deși nu cu prezența steatohepatitei [34]. La pacienți cu BFGNA, permeabilitatea intestinului și prevalența SSBIS au fost crescut semnificativ comparativ cu persoanele sănătoase, sugerând că suprapularea a florei bacteriene intestinale ar putea duce la translocarea bacteriană, endotoxemia portală și în cele din urmă leziuni hepatice. Recent, *Gabele și al.* au prezentat dovezi experimentale noi privind asocierea dintre afectarea funcției de barieră intestinală, fibrozeza hepatică și inflamația [35].

Toate aceste date susțin teoria că tulburările homeostazice dintre bacterii și gazdă la nivel celulelor intestinale epiteliale duc nu numai la alterarea barierei intestinale, dar, de asemenea, promovează translocarea bacteriana din intestin în circulația portală, inducând leziuni hepatice.

### **C. Alterarea metabolismului de colina alimentară**

Colina este o componentă fosfolipidică importantă a membranei celulare, și un partener cheie al metabolismului lipidic în ficat, care promovează transportul lipidelor din ficat. O dieta cu deficit de colină induce steatoză hepatică. Mai mult decât atât, instalarea steatozei la persoane

cu dieta săracă în colina a fost asociată cu un dezechilibru în componența claselor *Gammaproteobacteria/Erysipelotrichi*. Prin urmare, dysbioza microbiotei poate promova SHNA, atât prin scăderea nivelului de colină, cât și prin creșterea metilaminei toxice. Enzimele produse de microflora intestinală catalizează conversia colinei alimentare în metilamina toxică. Asimilare de către ficat a acestor amine pot provoca inflamația hepatică.

#### **D. Modificarea metabolismul acizilor biliari**

Acizii biliari pot fi factori cruciali care leagă compoziția microbiomului intestinal, dysmetabolismul și detereorare hepatică în BFGNA. Reprezentând principalele componente ale bilei, acizii biliari sunt secretați în duoden și participă la emulsionarea substanțelor nutritive dietetice liposolubile pentru a facilita digestia și absorbția lor. Ei au, de asemenea, o activitate antimicrobiană puternică. Acizii biliari deteriorează membrana celulelor bacteriene prin interacțiunea cu fosfolipidele membranare, producând activitate bactericidă. Grasimi alimentare (bogate în grasimi saturate), prin promovarea schimbării în compoziția acizilor biliari a gazdei, pot modifica semnificativ condițiile de acumulare a microbiotei intestinale, provocând disbioză. Reciproc, microbiota intestinală este capabilă de a modula metabolismul acizilor biliari, prin stimularea receptorilor farsenoid X. Prin urmare, prin modificarea metabolismului acizilor biliari flora intestinală ar putea contribui indirect la dezvoltarea BFGNA. De fapt, acizii biliari au un rol central în digestie, absorbție fracțiunii liposolubile al nutrienților și în homeostazia colesterolului, care reglementă în continuare metabolismul lipidelor și glucozei, jucând astfel un rol important în rezistența la insulină. Metabolismul acizilor biliari poate fi, de asemenea, afectată de diversivitatea și activitatea microbiotei intestinale.

#### **E. Compoziția microbiomului influențează creșterea producției de etanol endogen**

Microflora intestinală produce o serie de compuși cu potențial hepatotoxic, cum ar fi etanolul, fenoli, amoniac, care sunt livrate în ficat prin circulația portală. Acești compuși activează celulele Kupffer și stimulează producția de oxid nitric și citokine. Acetaldehida și acetatul sunt doi metaboliți principali al etanolului. În timp ce acetatul este un substrat pentru sinteza acizilor grași, acetaldehida poate duce la producerea de specii reactive de oxigen (SRO). Acestea pot provoca leziuni hepatice, contribuind la perturbarea funcției de barieră intestinală și a mecanismelor de a două lovitură din SHNA. *Zhu și colab.* a observat o creștere numărului de bacterii producătoare de alcool în microbiota intestinală la copii cu SHNA, asociată cu o concentrație ridicată de alcool în sânge, fără consum de alcool alimentar [37]. Important este faptul că acest alcool produs endogen are un rol bine stabilit în generarea de SRO și, prin urmare, provocarea inflamației hepatice. În plus, alcoolul endogen participa la creșterea permeabilității intestinale.

#### **Concluzie**

Dovezile prezentate aici demonstrează ca pacienții obezi prezintă modificări a microflorei intestinale, cu o creștere a ponderii relative a *Bacteroidales* și *Clostridiales*. Compoziția microbiotei influențează direct extragerea de calorii, compoziția țesutului adipos din organism și greutatea corporală.

Suprapoluarea bacteriană și creșterea permeabilității intestinale sunt observate la pacienții cu BFGNA. Perturbările homeostazice dintre bacterii și gazdă la nivelul celulelor epitelului intestinal provoacă alterarea barierei intestinale, promovând translocarea bacteriană din intestin în circulația portală, ce induce leziuni hepatice.

Dysbioza microbiotei poate promova SHNA atât prin scăderea nivelului de colină, cât și prin creșterea nivelului metilamine toxice. Absorbția de către ficat a acestor amine poate induce inflamația hepatică.

Acizii biliari pot fi factori cruciali care leagă compoziția microbiomului intestinal, dysmetabolismul și detereorare hepatică în BFGNA. Grasimi alimentare (bogate în grasimi saturate), prin promovarea schimbării în compoziția acizilor biliari a gazdei, pot modifica

semnificativ condițiile de acumulare a microbiotei intestinale, provocând disbioză. Prin urmare, prin modificarea metabolismului acizilor biliari flora intestinală ar putea contribui indirect la dezvoltarea BFGNA.

Microflora intestinală produce o serie de compuși cu potențial hepatotoxic, cum ar fi etanolul, fenoli, amoniac, care sunt livrate în ficat prin circulația portală. Acest alcool produs endogen are un rol bine stabilit în generarea de specii reactive de oxigen și, prin urmare, inflamației hepatice. Suntem convinși că evaluarea viitoare a tuturor acestor procese fiziopatologice vor ghida eforturile de a dezvolta noi terapii pentru BFGNA.

### **Bibliografie**

1. Volta U, Bonazzi C, Bianchi FB, et al. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. *Ric Clin Lab* 1987;17:235–42.
2. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18: 2609–18.
3. Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220–230.
4. Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'Connor, E. M., Cusack, S., et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488: 178–184.
5. Miyake, Y., & Yamamoto, K. (2013). Role of gut microbiota in liver diseases. *Hepatology Research* 2013; 43(2): 139–146.
6. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65.
7. Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature* 2012; 489: 250–256.
8. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804–810.
9. Thomas LV, Ockhuizen T. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report. *Br J Nutr* 2012; 107(Suppl 1): S1–13.
10. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes* 2012; 2012: 879151.
11. Serino M, Luche E, Gres S et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut* 2012; 61: 543–53.
12. Son G, Kremer M, Hines IN. Contribution of gut bacteria to liver pathobiology. *Gastroenterol Res Pract*; 2010. Epub 2010 Jul 28.
13. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361(9356):512-9.
14. Abt MC, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(6):496-502.
15. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635-8.
16. Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clinical Medicine* 2011;11:176–8.
17. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2010;7:195–203.
18. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49:1877-1887.
19. Marchesini, G., Bugianesi, E., Forlani, G., Cerrelli, F., Lenzi, M., Manini, R., et al. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37, 917–923.

20. Law K, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2010;14(4):591-604.
21. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010;52(5):1836-46.
22. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.
23. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD et al. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307: 1955–1959.
24. Gill SR, Pop M, Deboy RT et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359.
25. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001; 81: 1031–1064.
26. Schwartz A, Taras D, Schafer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 190–195.
27. 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– 14696.
28. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes* 2012; 3: 186–202.
29. Ravussin Y, Koren O, Spor A et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 738–747
30. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–180.
31. Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105–108.
32. Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'Connor, E. M., Cusack, S., et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488: 178–184.
33. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 411–420.
34. Miele L, Valenza V, La Torre G et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877–1887.
35. Gabele E, Dostert K, Hofmann C et al. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. *J Hepatol* 2011; 55: 1391–1399.
36. Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–180.
37. Zhu L, Baker SS, Gill C et al. Characterization of the gut microbiome in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57(2): 601-9.