# EFECTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA INGESTA DE BETAÍNA-COLINA

**Autores:** Yasnay Jorge Saínz,[1] Silvio Niño Escofet,[2],Raisa Rodríguez Hernández.[3]

1. Especialista en MGI y Bioquímica Clínica. Profesora auxiliar. Investigadora agregada. Máster en EDUMED. UCM Holguín. Cuba. E-mail: yjorgesainz@gmail.com
2. Especialista de segundo grado en Bioquímica Clínica. Profesor auxiliar. Investigadora agregado. Máster en EDUMED. UCM Holguín. Cuba.
3. Especialista de primer grado en MGI y de segundo grado en Bioquímica Clínica. Profesora auxiliar. Investigadora agregada. Máster en EDUMED. UCM Holguín. Cuba.

## RESUMEN

La colina es un nutriente soluble en agua que es esencial, desde el punto de vista nutricional para la vida humana. El metabolismo microbiano en el intestino que actúa sobre la colina da como resultado la producción de trimetilamina (TMA), la cual es convertida en trimetilamine-N-oxide (TMAO) en el hígado. La acumulación elevada de ambos componentes está relacionada con enfermedad del cardiovascular, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad del hígado graso no alcohólica, y enfermedad renal crónica. Sin embargo, la relación entre la producción del microbiota de estos componentes y su impacto en estas enfermedades están todavía por especificar.

**Palabras claves:** Colina, Metabolismo, Microbiota, Trimetilamina, Trimetilamina-N-oxidada.

## INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano esta colonizado por trillones de células microbianas, que superan en más de diez veces el número total de nuestras propias células y contiene más de 100 veces la cantidad de genes de nuestro genoma eucariota. Hasta el día de hoy el "Proyecto del Microbioma Humano" ha identificado aproximadamente 30% de la microbiota intestinal.[1]

El papel de la microbiota intestinal no tenía mucha relevancia hasta hace unos años cuando su composición y relación con el huésped se vinculó con diversas enfermedades. [2] La microbiota intestinal afecta la homeostasis energética y se

correlaciona con la producción de inflamación sistémica, alteración metabólica y daño vascular.

El microbioma humano es altamente personalizado. La variabilidad en cada individuo en el transcurso del tiempo es considerada menor que la variabilidad entre individuos. Cada hábitat corporal en cada uno de los sujetos se caracteriza por uno o pocas firmas taxonómicas que conforman la pluralidad de la comunidad. Independientemente de esta variabilidad las diferentes vías metabólicas se encuentran distribuidas uniformemente y permanecen constantes en individuos y hábitats corporales.

Cada individuo posee una comunidad microbiana peculiar que depende de su genotipo y de la exposición temprana a los microorganismos de su entorno, pero también de la dieta, los cambios de estilo de vida o la terapia frente a las infecciones. [3] Esto implica que la colonización desde el nacimiento será diferente dependiendo de factores como el tipo de parto, el modelo de lactancia, el entorno en el que crecemos (rural o urbano), nacer en un país en vías de desarrollo o desarrollado, el uso de antibióticos, especialmente los utilizados para combatir infecciones durante el parto y en la primera infancia, etc.

Un inadecuado desarrollo de nuestra microbiota intestinal durante los primeros meses de vida por el aumento del número de cesáreas, el abandono prematuro de la lactancia materna o, ya en la edad adulta, por el abuso de antibióticos, una dieta inadecuada o el proceso del envejecimiento, puede llevarnos a un estado de disbiosis con una alteración de la microbiota tanto cualitativa (predominio de especies distintas a las habituales) como cuantitativa (menor concentración de bacterias beneficiosas). La consecuencia será la disminución de sus efectos saludables y la aparición de enfermedades.[4]

La dieta puede alterar el metabolismo funcional del microbioma intestinal. Muchos ingredientes de los alimentos no son absorbidos por el organismo, sino que son sustratos para la actividad metabólica de la microbiota intestinal, que luego puede producir otras moléculas útiles para el hospedero. Por ejemplo, los hidratos de carbono no digeribles en la dieta son fermentados por la microbiota intestinal para producir ácidos grasos de cadena corta, con un número de funciones beneficiosas para el individuo.

Por lo anteriormente descrito nos dimos a la tarea de realizar una revisión bibliográfica basada en la ingestión de Betaína-Colína por su papel en la producción de enfermedad, especificamente en procesos ateroscleróticos como riesgo de enfermedad cardiovascular y su preponderante papel en el metabolismo del folato como donador de grupos metilo.

**MATERIAL Y MÉTODO**

Se realizó una revisión bibliográfica basada en artículos de investigación de los últimos cinco años de las siguientes bases de datos: USNational Library of Medicine, UptoDate, Dyna Med, MedScape, PubMed, Nutrition Reference Center, Scielo, The New England Journal of Medicine (NEJM). Para ello se utilizó principalmente el término "Microbiota" y "Betaína-Colina". Los artículos seleccionados se basan en evidencia y en estudios científicos recientes.

**DESARROLLO**

Microbiota:

Se refiere al conjunto de microorganismos que viven en perfecta simbiosis en nuestro intestino. Compuesto por alrededor de 100 billones de bacterias beneficiosas pertenecientes a diferentes especies y de ellas el 95% viven en el colon. Tienen múltiples funciones dentro de las más relevantes están las de defender al organismo frente a bacterias, virus, asegurando el correcto funcionamiento del sistema digestivo; colaboran en la correcta absorción de vitaminas y minerales. Las bacterias intestinales controlan la proliferación y diferenciación de las células epiteliales intestinales. Aumenta la densidad de los capilares de las vellosidades intestinales e influyen en la motilidad intestinal.[1]

Existe un término conocido como "La teoría de la higiene", explica por qué en algunas sociedades occidentalizadas la incidencia de algunas patologías como la atopia y trastornos autoinmunes han ido en aumento, por disminución de la carga microbiana en los primeros meses, alterando la simbiosis del sistema.[5]

La disbiosis es la alteración de la microbiota intestinal y su relación con el huésped. Se ha asociado con patologías como asma, fallo multiorgánico, cáncer de colon, enfermedad inflamatoria intestinal y con enfermedad cardiovascular. [3,6]

Betaina-Colina:

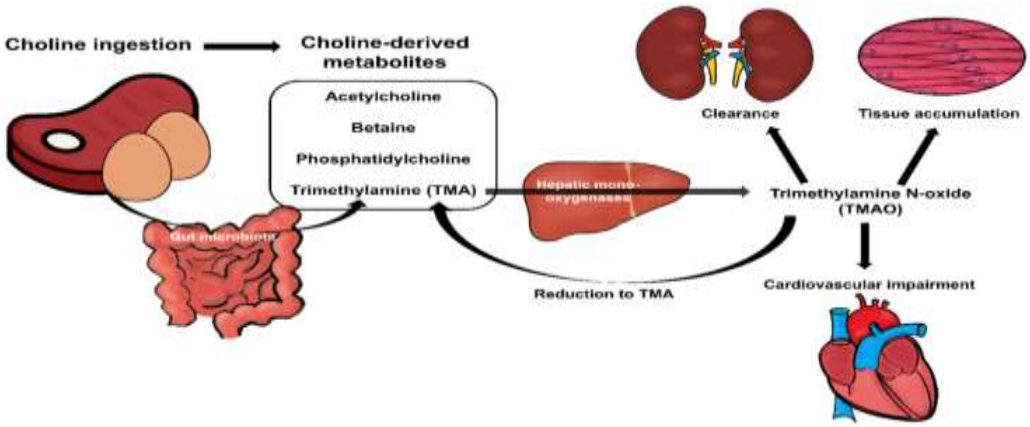
Este es un nutriente esencial para los humanos a todo lo largo de su vida. Aunque pueden producir colina en las cantidades pequeñas a través de la vía de la

Phosphatidylethanolamine-N-Methyltransferasa hepática. La mayoría de individuos necesitan aumentar la ingestión de la colina para evitar la deficiencia de la misma.[7]

Las fuentes dietéticas principales de colina incluyen huevos, pescado, granos, carne, leche, y sus productos derivados, y en menor grado, algunas verduras como sojas y papas. [8,9] En los alimentos, la colina es encontrado como ambas formas, solubles en agua (colina libre, fosfocolina, y glicerofosfocolina) y formando parte de los lípidos (fosfatidilcolina y esfingomielina);[10] Sin embargo, los métodos de cocción pueden reducir la cantidad de colina contenido en los alimentos y pueden aumentar la concentración de fosfatidilcolina. Las formas diferentes de colina influencian la absorción y el metabolismo de este nutriente a todo lo largo del desarrollo. Ciertamente, las formas solubles en agua que se encuentran en la leche alcanzan el hígado a través de la circulación porta, mientras las formas solubles en lípido, que se encuentran en las comidas sólidas son absorbidas y transportadas por la circulación linfática. [11] No obstante la ingestión de colina varía en dependencia de la etapa del desarrollo en que se encuentre el cuerpo humano.

El metabolismo de la colina se puede dividir en cuatro pasos importantes, en los que ocurre la síntesis de la acetilcolina, betaína, fosfolípidos y trimetilamina (TMA),figura1. Este metabolismo tiene un amplio rango de funciones en el organismo.[7,12] La colina es catalizada por la enzima Colina Aciltransferasa en acetilcolina que juega un papel clave en la neurotransmisión colinérgica. [13] Además puede oxidarse para obtener betaína, que funciona como metabolito osmoregulador, es un donador de grupos metilo participando en la regulación epigenética del DNA,[14] y en la síntesis de fosfatidilcolina, [15] que además de ser uno de los componentes más abundantes de la membrana celular, es importante para el crecimiento y desarrollo de la misma, jugando papel importante en la señalización celular y para la síntesis de esfingomielina a partir de la ceramida.[16] Con la consecuencia importante función de la esfingomielina para el proceso de mielinización en el sistema nervioso.[17]

Figura 1. Metabolismo de la colina proveniente de la dieta.




Como referenciamos, el microbioma intestinal es capaz de producir TMA, que es absorbido en el epitelio intestinal y de esta forma pasa al hígado a través de la circulación portal. En este órgano es metabolizado por las monoxigenasas hepáticas, obteniéndose finalmente trimetilamina N-oxidada (TMAO) siendo distribuido por todo el organismo, almacenándose y actuando como osmoregulador. Su exceso es eliminado del organismo a través de la excreción urinaria. [18,19]

Impacto del Microbioma intestinal en el metabolismo de la colina:

La ingestión de alimentos que contengan colina u otro compuesto de trimetilamina es seguido por la síntesis de TMA en el intestino por microorganismos, incluyendo tanto bacterias gram positivas y gran negativas. Por consiguiente, la magnitud de la producción de TMA es influenciada por la composición del microbiota del individuo. Es importante señalar que solo una pequeña fracción de todos los microorganismos contenidos en el intestino (menos de 1%) presentan los genes requeridos para la producción TMA.[20] Sin embargo, aun las concentraciones muy bajas de estos microorganismos parecen ser suficiente para la producción TMA, lo cual ilustra la importancia del microbiota del intestino en este contexto.[21] Ciertamente, la presencia de niveles TMA aumentada y TMAO, ha sido asociada con la actividad superior de miembros bacterianos del filo Firmicutes y Proteobacteria, los cuáles son conocidos como los productores de este metabolito. Además, los niveles TMA y TMAO han sido asociados a la proporción Firmicutes/Bacteroidetes con niveles más altos de Firmicutes y los niveles inferiores de Bacteroidetes. Lo que puede hablar a favor de la incapacidad de Bacteroidetes para producir a TMA.[22]

Posteriormente, éste será oxidado en el hígado en TMAO, a través de la enzima FMO3 53. Es digno de notar que algunas bacterias del filo Proteobacteria también pueden ser capaces de metabolizar al TMAO ingerido en la dieta, por medio de la TMAO Reductasa usando un proceso metabólico de retroconversión. Recientemente ha sido encontrado un Archaea intestinal como algunos miembros del orden Methanomassiliicoccales que puede reducir TMAO produciendo metano. [23] Por consiguiente, se ha investigado el uso de estos microorganismos como probióticos potenciales, para disminuir los niveles de circulación de TMAO, ya que este ha sido asociado con un riesgo aumentado de enfermedad del cardiovascular.

## Ingestión de colina y su asociación con la aparición de enfermedades:

La concentración de TMAO en el plasma en humanos es aproximadamente 3.3 μM; sin embargo, esto puede disentir grandemente después de la ingesta de ciertas comidas que son ricas en colina, aunque regresan a valores normales luego de unas horas. Los pacientes con enfermedad renal crónica a menudo tienen niveles exagerados y persistentes de TMAO en plasma, aunque, después de un trasplante renal, se demostró que la concentración de TMAO disminuyó hasta niveles casi normales. Sin embargo, queda poco claro si éste es simplemente un marcador de deterioro renal o ya sea que TMAO juega un papel importante en la función renal. Tang et al. [24] encontró un aumento en la regulación de Smad 3 fosforilada, un marcador profibrinolítico, y KIM-1 (el marcador renal de la lesión) en ratones masculinos que alimentó con regímenes de suplemento de TMAO y de colina.

Asociado a este proceso se encuentra el aumento de los depósitos de colágeno y fibrosis túbulo intersticial, sugiriendo que los niveles altos de TMAO pueden dar como resultado patología renal y subsiguiente disfunción del epitelio endotelial.

La incapacidad para regular el tono vascular es un marcador temprano de enfermedad cardiovascular y puede provocar desarrollo de placas de ateroma. En las investigaciones realizadas, en que se alimentaron a ratones con un régimen de suplemento de colina, mostraron significativamente disminución en el transporte inverso de colesterol con reducción de mRNA del fCyp7a1 y Cyp27a1, responsables de regular la conversión de colesterol en ácidos biliares, resultando en el aumento en la producción de colesterol. Además, el aumento de los niveles de TMAO actúa sobre los receptores de macrófagos provocando disregulación fundamentalmente en el CD

36 y disminuye el reclutamiento de leucocitos.[25] Conjuntamente, estimula la formación de células espumosas que actúan directamente en la formación de la placa de ateroma.

Con el aumento de la placa ateromatosa, la aparición de infarto de miocardio y de derrames cerebrales aumenta por la posible producción de trombos que obstruyen el lumen arterial. [26] Después de la lesión arterial, las dietas ricas en colina reducen el tiempo en el cual el vaso sanguíneo pueda ocluirse totalmente asociado a la estimulación que provoca el TMAO a la liberación inducida de calcio en el citosol de las plaquetas, provocando estimulación y migración de las mismas a la placa de ateroma promoviendo la adhesión celular. [27]

La elevación de TMAO se relacionaron con enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular a su vez se asocia a un aumento de las bacterias estimuladoras en la producción de TMA. Romano et al. [28] han sugerido que la microbiota consumidora de colina compite con el hospedero en función de la producción de TMA y por consiguiente disminuyen la biodisponibilidad de este nutriente provocando la reducción de S-Adenosilmetionina (SAM), importante donador de grupos metilo para la cual la colina es la fuente principal. La pérdida de donantes de grupos metilo puede dar lugar a hipometilación y disregulación epigenética del genoma del organismo.[28] Ciertamente, la hipometilación global del ADN ha sido asociada con enfermedad renal y aparición de aterosclerosis. Igualmente, la hipermetilación también ha estado correlacionada con esta enfermedad, ilustrando la complejidad de la regulación epigenética y la necesidad de realizar mayores investigaciones en este campo.

Los regímenes deficientes de colina también han sido asociados con hígado graso no alcohólico y pueden dar como resultado obesidad e Hiperglicemia. [29] Las investigaciones hablan a favor del papel de esta deficiencia que provoca disbiosis intestinales reduciendo la diversidad de la microbiota y alterándose la representación demográfica microbiana dentro del microbioma.[30] Se ha logrado a través del trasplante fecal revertir este proceso y lograr la disminución de esta enfermedad en los pacientes. [31]

Los regímenes deficientes de colina interfieren y desestabilizan la barrera intestinal.[32] La regulación rio abajo de la vía del Wnt/ß-Catenin debido a una dieta deficiente de colina da como resultado la lesión en la barrera vascular del intestino. Además, la zona occludens-1, una proteína de membrana que participa en el empalme celular y

un marcador de permeabilidad, son inferiores en estos pacientes que tienen un régimen dietario deficiente en colina. Esto aumenta la posibilidad de la infiltración bacteriana del intestino a órganos periféricos como el hígado y conduce a la esteatosis y la acumulación de lípidos.

Esta acumulación de lípidos puede provocar disminución en los genes que estimulan la esterificación de ácidos grasos, prolongando la vida media de lípidos que inducen la lesión aterosclerótica. Además, la disminución de la secreción de VLDL, y fosfatidilcolina y triglicérido en las VLDLs promueve el aumento del depósito de colesterol y ácidos grasos en el hígado. Este excedente de los ácidos grasos puede promover la activación de inflamasomas.

La disminución de la regulación ene el Microbioma produce activación del Nod-like receptor protein 3 (NLRP3, por sus siglas en inglés) que es necesario para el incremento en el proceso de fibrosis en el hígado graso no alcohólico. Además, la activación del NLRP3 puede estar asociada a los pacientes que presentan enfermedad inflamatoria del intestino. En este aspecto se ha demostrado que una elevación de niveles del NLRP3 exacerba los procesos de inflamación adentro del intestino, provocando colitis. [33]

## CONCLUSIONES

TMAO es un metabolito que se obtiene de la colina ingerida y es por consiguiente dependiente en el consumo de precursores, patrones genéticos y de la actividad de las enzimas microbianas del intestino. El papel de la colina como un modificador epigenético del genoma, cambiando la disponibilidad de donantes de metilo como S-Adenosylmethionine. La síntesis del SAM depende de ingestión dietética del colina y modula la función neuronal de genes de expresión en el cerebro. Por consiguiente, la identificación e implementación de estrategias nutritivas efectivas a primera hora de la vida podrían mejorar cognición y salud mental.

Referencias bibliográficas

1. Álvarez-Vega M, Cortez-Vadilla MV, Quiros-Mora MN. El impacto de la microbiota en la enfermedad cardiovascular. RevMéd Sinergia. 2021;6(2). Disponible en: https://doi.org/10.31434/rms.v6i2.643

2. Alarcón Cavero T, D'Auria G, Delgado Palacio S. Microbiota Humana. Elsevier, 2018. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2529993X18300522

3. Swidsinski A, MDVera Loening-Baucke, MD. Spatial organization of intestinal microbiota in health and disease. Up to Date, Aug 2020. https://www.uptodate.com.ezproxy.ucimed.com/contents/spatial-organization-of-intestinal-microbiota-in-health-and-disease?search=microbiota%20intestinal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

4. Vitetta L, Jeremy D Henson. Probiotics and synbiotics targeting the intestinal microbiome attenuate non-alcoholic fatty liver disease, Pub Med, 2020.Aug (9) 526-529. https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.11.24

5. Organización panamericana de la salud (OPS). Riesgo Cardiovascular. 2020. Disponible en: https://www.paho.org/cardioapp/web/

6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. 2020. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/

7.Wallace,T.C.;Blusztajn,J.K.;Caudill,M.A.;Klatt,K.C.;Natker,E.;Zeisel,S.H.;Zelman,K. M.Theunderconsumed and underappreciated essential nutrient. Nutr. Today 2018, 53, 240–253.Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/NT.0000000000000302

8. Dalla Via, A.; Gargari, G.; Taverniti, V.; Rondini, G.; Velardi, I.; Gambaro, V.; Visconti, G.L.; De Vitis, V.; Gardana, C.; Ragg, E.; et al. Urinary TMAO levels are associated with the taxonomic composition of the gut microbiota and with the choline TMA-lyase gene (cutC) harbored by enterobacteriaceae. Nutrients 2020, 12, 62. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/nu12010062

9. Borges, N.A.; Stenvinkel, P.; Bergman, P.; Qureshi, A.R.; Lindholm, B.; Moraes, C.; Stockler-Pinto, M.B.; Mafra, D. Effects of probiotic supplementation on trimethylamine-N-oxide plasma levels in hemodialysis
patients: A pilot study. Probiotics Antimicrob. Proteins 2019, 11, 648–654. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s12602-018-9411-1

10. Patterson, Y.K.; Bhagwat, A.S.; Williams, R.J.; Howe, C.J.; Holden, M.J.; Zeisel, S.H.; Dacosta, K.A.; Mar, M.-H. USDA Database for The Choline Content of Common Foods, Release 2; Agricultural Research Service: Washington, DC, USA, 2008. Disponible en: http://dx.doi.org/10.15482/USDA.ADC/1178141

11. Zeisel, S.H. Dietary choline: Biochemistry, physiology, and pharmacology. Annu. Rev. Nutr. 1981 , 1, 95–121. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nu.01.070181.000523

12. Leermakers, E.T.M.; Moreira, E.M.; Kiefte-de Jong, J.C.; Darweesh, S.K.L.; Visser, T.; Voortman, T.; Bautista, P.K.; Chowdhury, R.; Gorman, D.; Bramer, W.M.; et al. Effects of choline on health across the life course: A systematic review. Nutr. Rev. 2015, 73, 500–522. Disponoble en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26108618

13. Sarter, M.; Parikh, V. Choline transporters, cholinergic transmission and cognition. Nat. Rev. Neurosci. 2005, 6, 48–56. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611726

14. Garrow, T.A. Purification, kinetic properties, and cDNA cloning of mammalian betaine- homocysteine methyltransferase. J. Biol. Chem. 1996, 271, 22831–22838. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8798461

15. Wiedeman, A.M.; Barr, S.I.; Green, T.J.; Xu, Z.; Innis, S.M.; Kitts, D.D. Dietary choline intake: Current state of knowledge across the life cycle. Nutrients 2018, 10, 1513. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30332744

16. Bernhard, W.; Poets, C.F.; Franz, A.R. Choline and choline-related nutrients in regular and preterm infant growth. Eur. J. Nutr. 2019, 58, 931–945. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1834-7

17. Van Echten-Deckert, G.; Alam, S. Sphingolipid metabolism-an ambiguous regulator of autophagy in the brain. Biol. Chem. 2018, 399, 837–850. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1515/hsz-2018-0237

18. Canyelles, M.; Tondo, M.; Ced ó , L.; Farr à s, M.; Escol à -Gil, J.C.; Blanco-Vaca, F. Trimethylamine N-oxide: A link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 3228. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347638

19. Chan, M.M.; Yang, X.; Wang, H.; Saaoud, F.; Sun, Y.; Fong, D. The microbial metabolite trimethylamine N-oxide links vascular dysfunctions and the autoimmune disease rheumatoid arthritis. Nutrients 2019, 11,1821. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31394758

20. Rath, S.; Heidrich, B.; Pieper, D.H.; Vital, M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. Microbiome 2017, 5, 54. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s40168-017-0271-9

21. Romano, K.A.; Vivas, E.I.; Amador-Noguez, D.; Rey, F.E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. MBio 2015, 6, e02481-14. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1128/mBio.02481-14

22. Cho, C.E.; Taesuwan, S.; Malysheva, O.V.; Bender, E.; Tulchinsky, N.F.; Yan, J.; Caudill, M.A. Back cover: Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. Mol. Nutr. Food Res. 2017, 61, 1600324. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201600324

23. Fadhlaoui, K.; Arnal, M.E.; Martineau, M.; Camponova, P.; Ollivier, B.; O'Toole, P.W.; Brug è re, J.F. Archaea, specific genetic traits, and development of improved bacterial live biotherapeutic products: Another face of next-generation probiotics. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2020, 104, 4705–4716. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281023

24. Tang, W.H.W.; Wang, Z.; Kennedy, D.; Wu, Y.; Buffa, J.; Agatisa-Boyle, B.; Li, X.S.; Levison, B.S.; Hazen, S.L. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-oxide (TMAO) Pathway Contributes to Both Development of Renal Insufficiency and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease. Circ. Res. 2015 , 116, 448–455. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599331

25. Geng, J.; Yang, C.; Wang, B.; Zhang, X.; Hu, T.; Gu, Y.; Li, J. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. Biomed. Pharmacother. 2018, 97, 941–947. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.016

26. Heianza, Y.; Ma, W.; DiDonato, J.A.; Sun, Q.; Rimm, E.B.; Hu, F.B.; Rexrode, K.M.; Manson, J.E.; Qi, L. Long-Term Changes in Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Heart Disease Risk. J. Am. Coll. Cardiol. 2020, 75, 763–772. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.060

27. Zhu, W.; Buffa, J.A.; Wang, Z.; Warrier, M.; Schugar, R.; Shih, D.M.; Gupta, N.; Gregory, J.C.; Org, E.;Fu, X.; et al. Flavin monooxygenase 3, the host hepatic enzyme in the metaorganismal trimethylamine N-oxide-generating pathway, modulates platelet responsiveness and thrombosis risk. J. Thromb. Haemost. 2018, 16, 1857–1872. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/jth.14234

28. Romano, K.A.; Martinez-del Campo, A.; Kasahara, K.; Chittim, C.L.; Vivas, E.I.; Amador-Noguez, D.; Balskus, E.P.; Rey, F.E. Metabolic, Epigenetic, and Transgenerational Effects of Gut Bacterial Choline Consumption. Cell Host Microbe 2017, 22, 279–290. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.021
29. Younossi, Z.M.; Koenig, A.B.; Abdelatif, D.; Fazel, Y.; Henry, L.; Wymer, M. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver disease -Meta-analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. Hepatology 2016, 64, 73–84. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707365
30. Sawada, Y.; Kawaratani, H.; Kubo, T.; Fujinaga, Y.; Furukawa, M.; Saikawa, S.; Sato, S.; Seki, K.; Takaya, H.; Okura, Y.; et al. Combining probiotics and an angiotensin-II type 1 receptor blocker has beneficial effects on hepatic fibrogenesis in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol. Res. 2019 , 49, 284–295. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/hepr.13281
31. Schneider, K.M.; Mohs, A.; Kilic, K.; Candels, L.S.; Elfers, C.; Bennek, E.; Schneider, L.B.; Heymann, F.; Gassler, N.; Penders, J.; et al. Intestinal Microbiota Protects against MCD-Diet Induced Steatohepatitis. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 308. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30646522
32. Mouries, J.; Brescia, P.; Silvestri, A.; Spadoni, I.; Sorribas, M.; Wiest, R.; Mileti, E.; Galbiati, M.; Invernizzi, P.; Adorini, L.; et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a pre-requisite for non-alcoholic steatohepatitis development. J. Hepatol. 2019, 71, 1216–1228. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.005
33. Krenkel, O.; Puengel, T.; Govaere, O.; Abdallah, A.T.; Mossanen, J.C.; Kohlhepp, M.; Liepelt, A.; Lefebvre, E.; Luedde, T.; Hellerbrand, C.; et al. Therapeutic inhibition of inflammatory monocyte recruitment reduces steatohepatitis and liver fibrosis. Hepatol. 2018, 67, 1270–1283. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940700

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.