

**Claudia Vega S., Samanta Thomas V.**Escuela de Nutrición y Dietética,  
Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso.

## Resumen

---

Las alteraciones hepáticas comprenden una amplia gama de condiciones, desde hepatitis virales hasta daño hepático crónico. Una de las más prevalentes actualmente es la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Al ser la inflamación junto con la infiltración de grasa o de factores virales la primera etapa de daño, es imprescindible una adecuada nutrición para mantener la salud hepática. Las ingestas elevadas de grasas saturadas, ácidos grasos n-6, alcohol y fructosa, junto con una escasa ingesta de ácidos grasos n-3 y antioxidantes, han causado mayor riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas. La dieta occidental se asocia a la alteración de la microbiota intestinal generando un elevado ingreso de endotoxinas y lipopolisacáridos hacia la circulación entero-hepática. Alimentos que mantengan la salud hepática y/o modulen la microbiota intestinal son relevantes en este ámbito. Evidencias actuales han asociado el consumo de lácteos con mejoras en la salud hepática por los efectos positivos del calcio, ácido trans-palmitoleico, probióticos, entre otros. Lácteos fermentados modulan la microbiota intestinal, disminuyendo la permeabilidad intestinal local, reduciendo la inflamación y resistencia a la insulina hepática. Actualmente se encuentra en controversia el efecto que presentarían algunos subproductos lácteos, como mantequilla o queso maduro, sobre el hígado. Este capítulo discute los efectos del consumo de lácteos y sus derivados en la salud hepática.

### Palabras claves:

Salud hepática, lácteos y derivados, enfermedad hepática de hígado graso alcohólica y no alcohólica.

## 1. Introducción

---

El hígado corresponde a un órgano de vital importancia, es el más extenso después de la piel y la glándula más grande del cuerpo humano (2,5% de la masa muscular). Recibe todas

las sustancias absorbidas en el tubo digestivo desde la vena porta, con excepción de los ácidos grasos de cadena larga [1]. En términos histológicos, el hígado se compone principalmente de hepatocitos que están encargados de llevar a cabo la mayoría de las funciones hepáticas; las células

de *Kupfer*, cuya principal función es la defensa del tejido hepático, la síntesis de citoquinas y de especies reactivas de oxígeno; y, las células estrelladas que, además de actuar como depósito de grasa y vitaminas liposolubles, se encargan de la degradación de la matriz extracelular y de la regulación del flujo sanguíneo [2]. El hígado tiene más de mil funciones, las principales corresponden al metabolismo, almacenamiento y transporte de nutrientes; presenta propiedades de detoxificación, inmunológicas y de coagulación; participa en el metabolismo de hormonas y homeostásis de vitaminas liposolubles; tiene funciones vasculares (reservorio de sangre, formación de linfa) y secretoras (síntesis y secreción de sales biliares).

Las vías metabólicas llevadas a cabo en el hígado pueden dividirse en:

- Vías centrales comunes: glicólisis, ciclo de *Krebs*,  $\beta$ -oxidación, metabolismo de aminoácidos, fosforilación oxidativa.
- Vías predominantemente hepáticas: gluconeogénesis, lipogénesis, síntesis de lipoproteínas, colesterogénesis, biotransformación de xenobióticos.
- Vías exclusivamente hepáticas: ureogénesis, cetogénesis, síntesis de proteínas de transporte, síntesis de ácidos y sales biliares, síntesis *de novo* de purinas [3].

Las enfermedades hepáticas comprenden una amplia lista de trastornos de diversas etiologías, desarrollo y pronóstico. Las técnicas de diagnóstico, descritas en orden de especificidad/sensibilidad, se basan en análisis de tejido (biopsia), imagenología (resonancia magnética, tomografía axial computarizada, técnicas de ultrasonido), bioquímica sanguínea (anticuerpos, enzimas hepáticas) asociados a signos/síntomas clínicos

[4]. Algunas enfermedades hepáticas son aquellas que afectan la síntesis y secreción de bilis, entre ellas, la colestasis, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante y la litiasis biliar. También existen trastornos hereditarios que afectan la función hepática como la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson. Este órgano puede verse afectado por la presencia de tumores o de otras enfermedades sistémicas que alteran la función normal del hígado, tales como algunas enfermedades autoinmunes. Otros trastornos que afectan el parénquima hepático corresponden a hepatitis de origen viral y las hepatopatías por tóxicos como drogas o alcohol. Sin embargo, la enfermedad hepática de mayor relevancia desde el punto de vista nutricional en la actualidad es la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), a la que daremos mayor énfasis en este capítulo [4].

La EHGNA afecta entre un 20-30% de la población general y de estos, un 90% posee sobrepeso u obesidad, pudiendo estar subestimada debido a la dificultad de realizar el diagnóstico. EHGNA comprende tres etapas: la esteatosis hepática caracterizada por la infiltración de grasa mayor al 5% del peso del hígado, la esteatohepatitis que implica la presencia de inflamación y la cirrosis hepática donde se observa fibrosis del tejido [5]. Gran parte de los sujetos con EHGNA son clínicamente asintomáticos, de ellos 10-25% progresa a esteatohepatitis, 5-8% es susceptible a desarrollar cirrosis en 5 años y 12,8% de los pacientes cirróticos tendrá hepatocarcinoma en 3 años [6].

## 2. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la prevención y el desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico

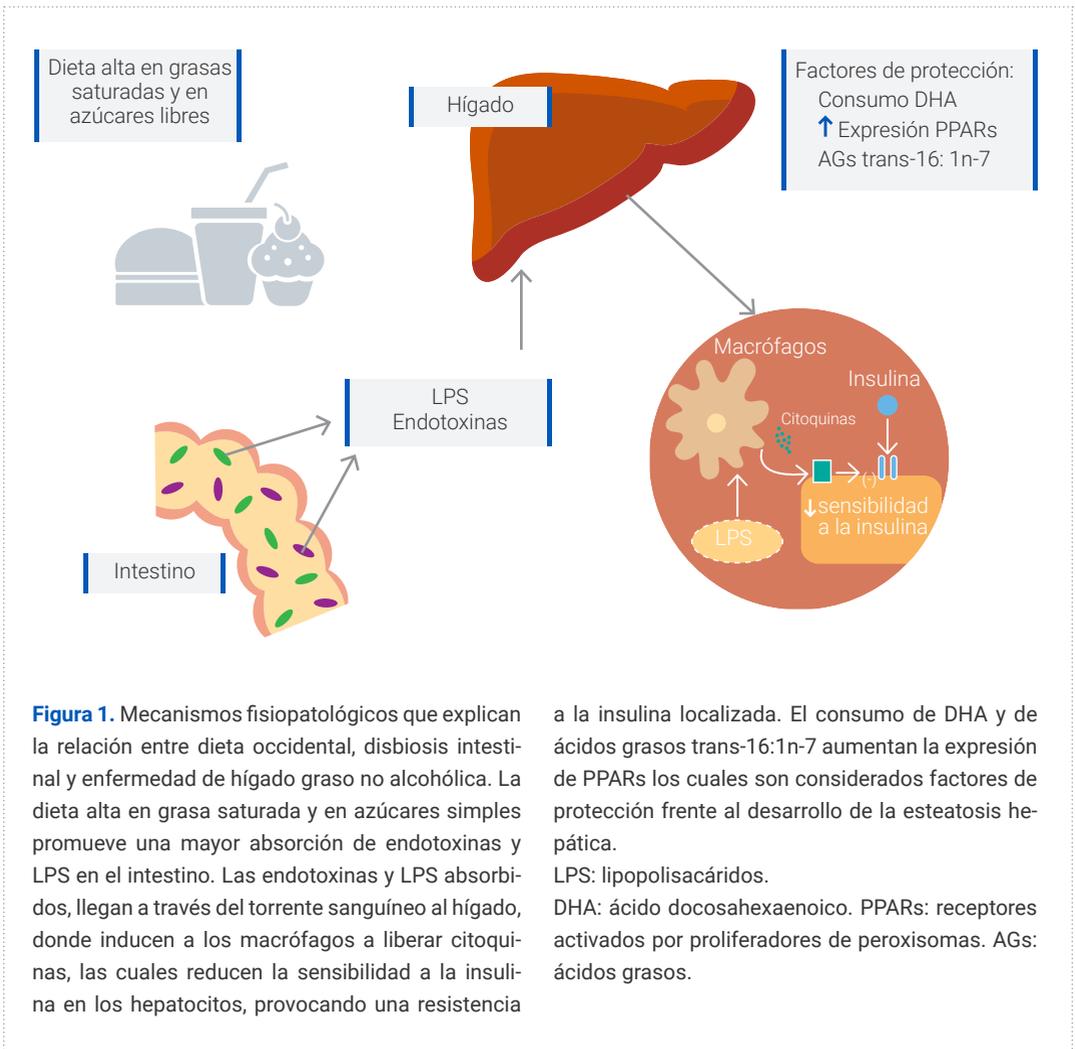
La EHGNA se caracteriza por la presencia de un proceso inflamatorio sostenido y de bajo gra-

do debido al consumo de dietas poco saludables [7,8]. Diferentes teorías han intentado explicar la relación entre el consumo de este tipo de dietas y el estado inflamatorio. Interesantemente, el desequilibrio de la microbiota intestinal, conocido como disbiosis, ha sido fuertemente asociado al desarrollo y mantención de una serie de enfermedades, entre ellas la EHGNA [9-15]. La microbiota intestinal es relativamente balanceada en sujetos sanos, sin embargo, el consumo de dietas altas en grasas saturadas y azúcares simples alteran la fisiología intestinal del huésped, generando un aumento de la capacidad de producir energía además de aumentar la permeabilidad intestinal a endotoxinas y lipopolisacáridos (LPS) que llegan directamente al hígado por la circulación portal [10]. De esta manera, el hígado trabaja como una especie de filtro para fagocitar los LPS y todos los productos de desechos que llegan al órgano, generando así un inevitable proceso inflamatorio hepático que es sostenido. El compromiso de la integridad de la barrera intestinal y su relación con la inflamación hepática es bien documentado en sujetos con EHGNA [16,17]. Tras el proceso inflamatorio, se instala la resistencia a la insulina en el órgano y, finalmente, las alteraciones metabólicas características de la esteatosis y EHGNA. Por lo tanto, en la prevención y tratamiento de enfermedades hepáticas de índole nutricional se prioriza el consumo de alimentos o compuestos que promuevan el equilibrio de la microbiota intestinal ayudando a mantener así la correcta permeabilidad intestinal, o que eviten el desarrollo de un proceso inflamatorio hepático y la consecuente resistencia a la insulina junto con la alteración de rutas metabólicas como es la lipogénesis *de novo* y la esteatosis hepática.

El aumento de la expresión de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) podría ejercer beneficios en el control de EHGNA una vez que estos están relacionados a la prevención de desórdenes inflamatorios, además de regular el metabolismo de lípidos y carbohidratos [18,19]. Se ha visto, por ejemplo, que

cuanto mayor es el periodo de lactancia materna se verifica una mayor expresión del PPAR- $\gamma$  ejerciendo un factor de protección frente a EHGNA, esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática [20]. Esto podría deberse a la presencia de ácidos grasos de cadena larga de la serie n-3, especialmente DHA que actuarían activando PPAR ( $\alpha$  y  $\gamma$ ) contra el proceso de fibrosis [21]. Las dietas enriquecidas en DHA han sido relacionadas a un menor riesgo de desarrollar esteatosis en el hígado en modelos animales por reducir la biosíntesis del colesterol y la lipogénesis hepática [22]. Considerando que la leche entera no es una fuente relevante de DHA, el consumo de leche y productos lácteos disponibles comercialmente que sean fortificados con DHA serían una buena alternativa de consumo para evitar el desarrollo de EHGNA.

Otro componente que ayudaría a evitar la esteatosis son los ácidos grasos *trans*-16: 1n-7. Estos no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano y están presentes en la dieta casi exclusivamente debido a la ingesta de carnes y leche de rumiantes, siendo detectados en el plasma como fosfolípidos del ácido *trans*-palmitoleico [23,24]. Se ha verificado que la grasa proveniente de leche de rumiantes por contener ácidos grasos *trans*-16: 1n-7 podría estimular la oxidación de grasas o inhibir la lipogénesis *de novo* en el hígado, de esta manera reduciría el acúmulo del contenido de grasa hepática mejorando la sensibilidad a insulina en el hígado y la tolerancia a la glucosa [25,26]. En la (Figura 1) se presenta un resumen de los mecanismos fisiopatológicos descritos hasta ahora que explican, en parte, la relación entre el consumo de una dieta occidental, rica en grasas saturadas y azúcares simples, y la incidencia de EHGNA.



**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre dieta occidental, disbiosis intestinal y enfermedad de hígado graso no alcohólica. La dieta alta en grasa saturada y en azúcares simples promueve una mayor absorción de endotoxinas y LPS en el intestino. Las endotoxinas y LPS absorbidos, llegan a través del torrente sanguíneo al hígado, donde inducen a los macrófagos a liberar citoquinas, las cuales reducen la sensibilidad a la insulina en los hepatocitos, provocando una resistencia

a la insulina localizada. El consumo de DHA y de ácidos grasos trans-16:1n-7 aumentan la expresión de PPARs los cuales son considerados factores de protección frente al desarrollo de la esteatosis hepática.

LPS: lipopolisacáridos.

DHA: ácido docosahexaenoico. PPARs: receptores activados por proliferadores de peroxisomas. AGs: ácidos grasos.

### 3. Efecto del consumo de lácteos sobre las enfermedades hepáticas: estudios pre-clínicos

El elevado contenido de grasas saturadas y colesterol presentes en productos lácteos no descremados ha sido responsable de generar una recomendación tendiente a limitar el consumo de estos productos con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular y evitar otras enfermedades crónicas. Sin embargo, algunos meta-análisis de estudios epidemiológicos han

sugerido que la ingesta de lácteos no induce a un mayor riesgo cardiovascular e incluso presenta una asociación inversa [27-29]. En este sentido, estudios pre-clínicos con modelos animales intentan elucidar la relación entre el consumo de lácteos y sus efectos en la salud, incluyendo la protección hepática. En un estudio con ratones C57BL/J obesos y diabéticos en donde se administró queso del tipo camembert madurado por distintos períodos de tiempo (0, 15 o 35 días) durante 4 semanas, se verificó que los quesos maduros por un mayor período provocaron una mejor tolerancia a la glucosa sin afectar la secre-

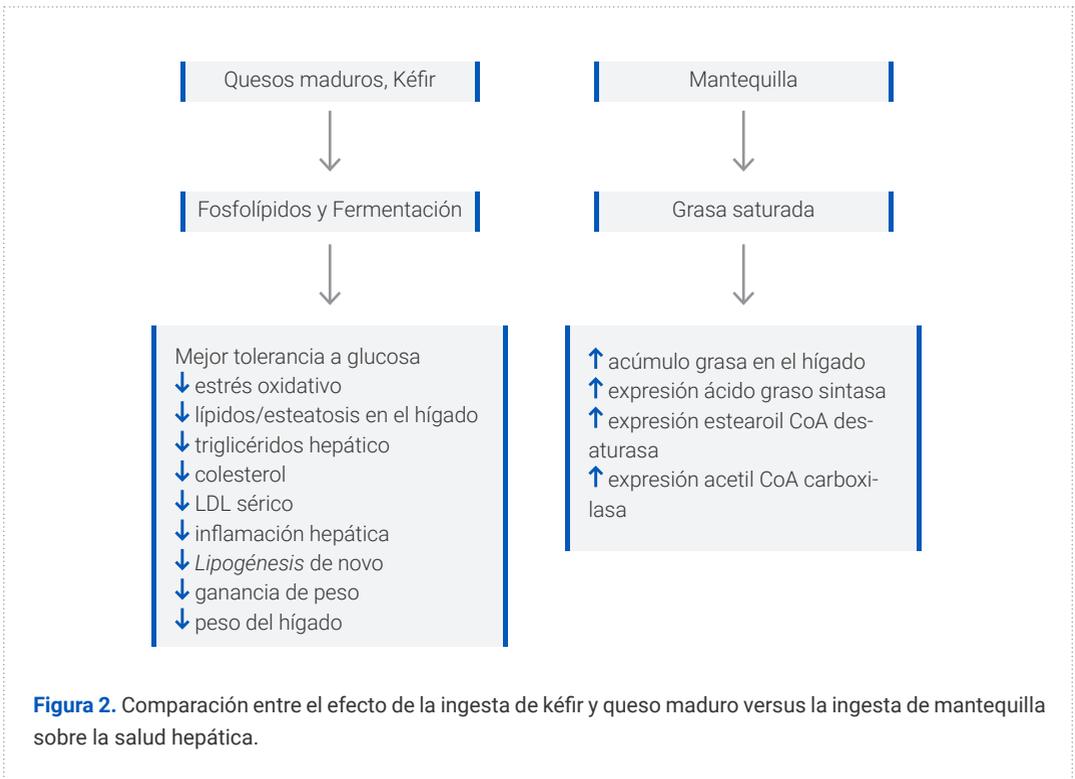
ción de insulina en los ratones estudiados, y se redujeron los marcadores del estrés oxidativo en tejido adiposo como el TBARS y la expresión de mRNA NADPH oxidasa. Además, las tres matrices de queso disminuyeron significativamente el contenido de lípidos en el hígado, indicando que el tiempo de maduración de los quesos puede alterar significativamente la homeostasis de la glucosa y de lípidos disminuyendo la esteatosis hepática de ratones obesos y diabéticos [30]. Los autores atribuyen estos resultados a la presencia de fosfolípidos en los quesos y al proceso de fermentación por el cual han pasado, como resultado de la interacción de bacterias específicas presentes en los quesos que generan determinados metabolitos y proteólisis de la matriz de caseína, procesos propios de la maduración del queso [31,32].

Otros autores demostraron una reducción de triglicéridos hepáticos y de la concentración de colesterol en ratas Fischer-344 tras el consumo de liofilizado de queso tipo Gouda madurado por 8 meses. Los autores indican que una disminución de los niveles de grasa hepática por un aumento en el consumo de queso podría ayudar en el tratamiento de la resistencia a la insulina, un elemento común en la EHGNA [33]. Esto se explica por una mayor excreción fecal de grasas en los animales alimentados con queso y por el proceso de manufactura del queso donde el efecto de las bacterias ácido lácticas en la fermentación del producto, en este caso *Lactobacillus gasserii*, puede ser responsable de interrumpir la absorción de lípidos en el intestino de los animales al ligarse al colesterol y ácidos grasos [34].

El consumo de péptidos del kéfir de leche en ratones C57BL/6JNarl mejoró síntomas relacionados a la EHGNA, tales como la inflamación hepática, la formación de grasa en el hígado (triglicéridos y colesterol) a través de la activación de la vía JAK2 por estimular la fosforilación de AMPK y de STAT3 que puede translocarse al núcleo y regular la expresión de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos. También dismi-

nuyó la expresión de enzimas como acetil-CoA carboxilasa y de la proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP-1c), inhibiendo la lipogénesis *de novo*. De esta manera, los autores indican que el uso de kéfir puede generar beneficios en la prevención o tratamiento de la EHGNA y sus complicaciones [35]. Un ensayo con ratas Wistar verificó que el consumo de un probiótico preparado con *Lactobacillus paracasei* aislado de un fermentado natural en la leche redujo significativamente la ganancia de peso, los niveles séricos de triglicéridos y de LDL en los animales. Además, el análisis histológico indicó una reducción significativa de los niveles de triglicéridos hepáticos y de la esteatosis [36].

En ratones C57BL/6J alimentados con un extracto enriquecido de fosfolípidos provenientes de la leche se verificó la reducción del peso del hígado indicando disminución de la hepatomegalia y de la esteatosis hepática, acompañado por el aumento de los niveles de lípidos séricos en animales alimentados con una dieta alta en grasas (21% de grasas provenientes de mantequilla [37]. Por el contrario, el consumo de una dieta alta en grasa con un 40% de lípidos provenientes de manteca indujo al aumento del acúmulo de grasa hepática en ratones obesos C57BL/6J, esto debido a una mayor expresión de genes lipogénicos, tales como mayor expresión del ácido graso sintasa, esteroil-CoA desaturasa y acetil-CoA carboxilasa, enzimas que están relacionadas al acúmulo de ácidos grasos en el hígado [38]. En síntesis, los efectos sobre la salud hepática del consumo de leche y sus derivados van a depender del tipo de lácteo consumido, ya que los productos fermentados y madurados parecen ejercer un efecto positivo sobre el hígado actuando en la prevención y/o tratamiento de enfermedades como la EHGNA (**Figura 2**).



**Figura 2.** Comparación entre el efecto de la ingesta de kéfir y queso maduro versus la ingesta de mantequilla sobre la salud hepática.

#### 4. Tratamiento nutricional de enfermedades hepáticas: guías clínicas

Respecto a las indicaciones para la prevención y tratamiento de las enfermedades hepáticas, estas van a depender de la etiología del trastorno. En relación a las enfermedades hepáticas de origen viral, el abordaje nutricional para el tratamiento dependerá de la etapa en que este se encuentre y la gravedad. En casos más graves, se debe evaluar la necesidad del uso de nutrición enteral o parenteral para mantener el estado nutricional adecuado del paciente con un correcto aporte de nutrientes. En casos de pacientes compensados, se evitará la ingesta de grasas saturadas, alimentos ricos en lípidos, alimentos procesados y naturales que contengan elevada cantidad de fructosa [39].

En relación al daño hepático por drogas o alcohol, la prevención se basa en limitar el uso

de fármacos hepatotóxicos como es el caso del paracetamol, y suprimir el consumo de alcohol o drogas. El tratamiento nutricional se focaliza en cubrir carencia de micronutrientes (complejo B, vitamina C, hierro) y mantener un estado nutricional óptimo [39].

En el caso de la EHGNA se indica mantener un peso adecuado y práctica de actividad física regular, así como evitar el desarrollo de los factores de riesgo metabólicos asociados (diabetes, hipertensión y dislipidemia). Como gran parte de los pacientes con EHGNA presentan algún grado de exceso de peso, el tratamiento consiste en una dieta restringida en calorías para lograr la baja de 0,5 a 1 kg por semana, puesto que una reducción de peso superior al 7% y 9% se han asociado con una reducción de la esteatosis y de la inflamación del hígado, respectivamente [40, 41].

## 5. Efecto del consumo de lácteos sobre las enfermedades hepáticas: estudios observacionales y ensayos clínicos

Un estudio ecológico longitudinal realizado en Serbia, entre los años 1991 y 2010, consideró el seguimiento de 7,5 millones de habitantes y analizó el consumo de alimentos per cápita, obtuvo como resultado una asociación positiva débil entre el consumo de leche de vaca y la mortalidad por cáncer hepático en la población de mujeres estudiadas. Los autores señalan que esta asociación podría deberse a que el alto consumo de leche refleja un alto consumo de grasas en la dieta, también lo explican por el contenido de factores de crecimiento o de estrógenos y progesterona que podría aportar este producto a la dieta [42]. Vale mencionar que el año 2013, se detectó la presencia de altas cantidades de aflatoxina, un hongo relacionado con el desarrollo de carcinoma hepático, en productos lácteos producidos en Serbia. Además, dos estudios europeos caso-control que consideraron muestras más reducidas encontraron un efecto protector del consumo de leche y yogurt sobre el riesgo de desarrollar carcinoma hepático tanto en hombres como en mujeres [43,44]. Otros estudios observacionales que consideran individuos diagnosticados con alteraciones hepáticas han sido desarrollados encontrando resultados interesantes. Es así como 42 pacientes con daño hepático crónico de diversa etiología fueron encuestados respecto a sus hábitos alimentarios realizados desde el momento del diagnóstico de la enfermedad, solo en el grupo de individuos con cirrosis biliar primaria se observó una asociación positiva entre el consumo de lácteos y los niveles de bilirrubina sérica y de aspartato aminotransferasa (AST) [45]. Por otro lado, un estudio similar que consideró 96 pacientes diagnosticados con EHGNA a quienes se les aplicó una encuesta de consumo alimentario antes de recibir consejería alimentaria, encontró que los pacientes declaraban un bajo consumo de lácteos junto a un insu-

ficiente consumo de algunos micronutrientes característicos de este grupo de alimentos, como es el caso del calcio [46]. Resultados similares reporta un artículo que estudió hombres y mujeres con EHGNA (n=17) donde se encontró una asociación negativa de la concentración plasmática del ácido *trans*-palmitoleico y de otros biomarcadores de la ingesta de grasas de productos lácteos con los niveles de infiltración de grasa en hígado [47]. Un último estudio descriptivo que consideró 136 pacientes diagnosticados con EHGNA, a quienes se les encuestó respecto a sus hábitos alimentarios, encontró que aquellos que consumían mayor cantidad de lácteos bajos en grasa presentaban menor resistencia a la insulina y mejor estado de salud hepática [48]. Los estudios mencionados que consideran grupos de individuos diagnosticados con enfermedad hepática, especialmente EHGNA, tienden a reportar un efecto positivo del consumo de lácteos sobre la salud hepática. Por otro lado, solo un estudio ecológico señala resultados distintos respecto a la mortalidad en mujeres que padecen hepatocarcinoma. Meta-análisis o estudios con técnicas de mayor sensibilidad y con muestras de mayor tamaño son requeridos para concluir resultados más certeros.

Respecto a los ensayos clínicos publicados en humanos, la mayoría de ellos ha considerado individuos con EHGNA y demuestran efectos positivos del consumo de lácteos y derivados sobre la prevención y desarrollo de la enfermedad (**Tabla 1**). Es así como un ensayo clínico randomizado controlado, con una duración de dos años que consideró 219 mujeres adultas mayores, a quienes se les indicó ingerir una bebida con 30 g de proteína de suero de leche para su consumo diario, encontró que el grupo intervenido, si bien no redujo el peso ni la prevalencia de EHGNA, previno el daño de la esteatosis hepática asociado a la ganancia de peso [49]. Otro ensayo clínico cruzado de 6 semanas que consideró 37 sujetos con síndrome metabólico quienes reportaban baja ingesta de lácteos, encontró una mejora en los niveles de esteatosis hepática y una disminu-

ción de enzimas hepáticas, junto con una menor expresión de IL-1b e IL-6, tras el periodo de ingesta de 3 porciones diarias de lácteos bajos en grasas versus el periodo de 6 semanas de dieta control que no consideraba ingesta de lácteos. Los autores señalan que el aumento en la ingesta de calcio puede explicar los resultados, ya que este nutriente se encuentra relacionado con el desarrollo de mecanismos anti-inflamatorios [50]. Un estudio que consideró 37 sujetos con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 donde la mitad de ellos fueron randomizados para seguir una dieta isocalórica rica en proteína animal (origen: carnes y lácteos) o rica en proteína vegetal durante 6 semanas, encontró que ambos grupos presentaron reducciones significativas de grasa en tejido hepático y que esa reducción se asociaba con menores índices de lipólisis y lipogénesis, con una menor expresión de FGF 21, cofactor que se asocia con la expresión de genes que codifican proteínas relacionadas con la vía lipolítica y lipogénica en adipocitos [51].

Otros ensayos clínicos destinados a evaluar el efecto de la dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), la cual incluye en su planificación al menos 4-5 porciones diarias de lácteos o derivados descremados, han sido llevados a cabo con el fin de determinar su efecto sobre la salud hepática. Uno de ellos incluyó 60 pacientes con sobrepeso y obesidad, a 30 de ellos se les indicó seguir una dieta DASH durante 8 semanas y a la otra mitad, una dieta control con similar contenido de energía y macronutrientes pero baja en lácteos. El grupo que siguió la dieta DASH, comparado con el grupo control, presentó menores niveles de enzimas hepáticas e insulínemia, mejor índice de resistencia a la insulina (HOMA y QUICKI), mejor perfil lipídico, disminución de proteína C reactiva y aumento de óxido nítrico y glutatión [52]. Otro ensayo clínico cruzado que consideró 31 pacientes con DM 2, evaluó el impacto de la dieta DASH durante 8 semanas de intervención, los resultados mostraron mejoras significativas de enzimas hepáticas junto con otros parámetros de riesgo cardiovascular en el

grupo intervenido [53]. Si bien ambos ensayos clínicos encontraron efectos positivos sobre las enzimas hepáticas, en este caso es importante destacar que el efecto del consumo de lácteos no se encuentra aislado, por lo tanto, los autores describen numerosas causas asociadas a las características de la dieta DASH para explicar sus efectos positivos sobre la salud hepática. Por otro lado, las enzimas hepáticas presentan un bajo nivel de especificidad y sensibilidad como predictor de salud hepática.

En relación al consumo del derivado lácteo yogurt, algunos ensayos clínicos han encontrado un efecto beneficioso sobre la salud, especialmente sobre aquellos parámetros relacionados con la incidencia y desarrollo de EHGNA. Bajo esa hipótesis un ensayo clínico controlado consideró 88 mujeres con obesidad quienes fueron randomizadas en dos grupos, donde se les entregó 220 g de yogurt al grupo intervenido y 220 g de leche al grupo control, diariamente, durante 24 semanas. Los resultados favorecieron al grupo que consumió yogurt, encontrando menores niveles de alanina aminotransferasa (ALT), lípidos intrahepáticos y menor fracción hepática de grasa [54]. Otro ensayo clínico que dividió a sus participantes (n=72) en dos grupos, donde el primer grupo recibió 300 g/día de un yogurt rico en *Latobacillus acidophilus* LA5 y *Bifidobacterium lactis* Bb 12, y el segundo, la misma cantidad de un yogurt convencional durante 8 semanas, encontró que el primer grupo mejoró los niveles de enzimas hepáticas, colesterol total y LDL colesterol [55]. Un ensayo clínico piloto similar incluyó 52 pacientes con EHGNA a quienes se les suplementó con dos capsulas diarias de "protexina" la cual contiene prebióticos y probióticos, muchos de ellos de origen lácteo, durante 28 semanas y consideró cambios en estilos de vida (dieta y ejercicio) tanto para el grupo intervenido como para el grupo que recibió placebo. Al finalizar el estudio, el grupo intervenido presentó una disminución significativa de enzimas hepáticas, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y un menor score de fibrosis hepática compara-

do con el grupo placebo [56]. Todos los autores concuerdan en explicar estos hallazgos debido a la reducción de un ambiente proinflamatorio provocado por los cambios en la microbiota intestinal

y la menor liberación de LPS a la vía portal mejorando la salud del eje intestino-hígado en aquellos sujetos suplementados con probióticos de origen lácteo.

Estudio	Sujetos	Metodología	Resultados
Ooi EM. y cols. (2015)	219 mujeres adultas mayores	Asignación aleatoria de 30 g de proteína de suero de leche/día por 2 años.	No redujo el peso ni prevalencia de EHGNA. Prevención de daño de la esteatosis hepática asociado a la ganancia de peso.
Dugan C. y cols. (2016)	37 adultos con SM y bajo consumo de lácteos.	Suplementación diaria de 3 porciones de lácteos versus dieta restringida en lácteos por 6 semanas.	Mejora en niveles de esteatosis hepática y enzimas hepáticas (ALT y AST). Menor expresión de IL-1b e IL-6.
Markova M. y cols. (2017)	37 adultos con DM 2.	Asignación aleatoria de una dieta rica en proteína animal (carnes y lácteos) versus una dieta rica en proteína vegetal por 6 semanas.	Ambos grupos: Reducción significativa de grasa en tejido hepático. Menores índices de lipólisis y lipogénesis, menor expresión de FGF 21.
Razavi M. y cols. (2016)	60 adultos con sobrepeso y obesidad.	Asignación aleatoria de dieta DASH versus dieta control por 8 semanas.	Disminución de niveles de enzimas hepáticas e insulinemia. Mejora en otros parámetros de RCV.
Azadbakh L. y cols. (2011)	31 pacientes con DM 2.	Asignación aleatoria de dieta DASH versus dieta control por 8 semanas.	Disminución de niveles de enzimas hepáticas. Mejora en otros parámetros de RCV.
Chen Y. y cols. (2019)	88 mujeres con obesidad.	Suplementación diaria de 220 g de yogurt versus 220 g de leche (grupo control) por 24 semanas.	Menores niveles de ALT. Reducción de lípidos intrahepáticos y menor fracción hepática de grasa.
Nabavi S. y cols. (2014)	72 adultos con EHGNA.	Ingesta de 300 g/día de yogurt (rico en <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5 y <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb 12) versus 300 g/día de yogurt convencional (grupo control) por 8 semanas.	Menores niveles de enzimas hepáticas, colesterol total y LDL colesterol.
Eslamparast T. y cols. (2014)	52 adultos con EHGNA.	Suplementación diaria de dos cápsulas de "protexina": simbiótico rico en probióticos de origen lácteo versus placebo por 28 semanas.	Disminución de niveles de enzimas hepáticas. Mejora en otros parámetros de RCV.

**Tabla 1.** Características de ensayos clínicos que evalúan el efecto del consumo de lácteos sobre la salud hepática.

EHGNA: Enfermedad de hígado graso no alcohólica. SM: Síndrome metabólico.

ALT: Alanina amino transferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

IL: Interleukina.

DM 2: Diabetes mellitus tipo 2.

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension.

RCV: Riesgo cardiovascular.

## 6. Conclusión

La nutrición es un aspecto muy relevante a considerar al momento de prevenir y tratar dolencias hepáticas, ya que es el primer y mayor órgano que recibe los nutrientes vía vena porta y otros derivados de la microbiota intestinal como los lipopolisacáridos. La mayoría de la evidencia publicada hasta hoy se orienta a evaluar el efecto del consumo de lácteos y derivados sobre la incidencia y desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), esto es coherente debido a que esta alteración hepática se encuentra íntimamente relacionada a la dieta. En relación a los ensayos publicados en animales, se concluye que el efecto del consumo de lácteos y derivados sobre la salud hepática dependerá del tipo de lácteo consumido ya que, al parecer, los productos fermentados y madurados parecen ejercer un efecto positivo sobre el hígado actuando en la prevención y/o tratamiento de enfermedades como la EHGNA. Los estudios observacionales en humanos, en su mayoría, tienden a reportar un efecto positivo del consumo de lácteos sobre la salud hepática, solo un estudio ecológico señala resultados distintos respecto a la mortalidad en mujeres que padecen hepatocarcinoma. En relación a los ensayos clínicos en humanos, estos han encontrado efectos protectores del consumo de proteína de suero de leche, lácteos descremados y de dietas ricas en proteína animal o vegetal sobre la acumulación de grasa en hígado. Además, resultados favorables reportan estudios que han evaluado la dieta DASH, rica en lácteos, en relación a las enzimas hepáticas en sujetos con enfermedades cardiovasculares. Ensayos clínicos que consideran la suplementación dietética de yogurt rico en probióticos han encontrado efectos positivos sobre la salud hepática, explicando estos hallazgos por la reducción de un ambiente pro-inflamatorio provocado por los cambios en la microbiota intestinal y la menor liberación de lipopolisacáridos mejorando la salud del eje intestino-hígado.

Finalmente, meta-análisis o estudios con técnicas de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad hepática y que consideren muestras de mayor tamaño, son requeridos para concluir resultados más certeros.

## Referencias

1. Hansen J, Koepfen B. Atlas of human physiology, 1ª ed. PA: Saunders Elsevier; 2002:168-169.
2. Krishna M. Microscopic anatomy of the liver. *Clinical Liver Disease* 2013;2:S4-7.
3. Hall J. Tratado de fisiología médica, 13ª ed. España: PA: Saunders Elsevier; 2016:2111-32.
4. Mattson C. Fundamentos de fisiopatología. 4ª ed. España: Wolters Kluwer Health; 2015:724-52.
5. Buzzetti, E. y cols. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65:1038-48.
6. Wu C.H. y cols. Rutin inhibits oleic acid induced lipid accumulation via reducing lipogenesis and oxidative stress in hepatocarcinoma cells. *J. Food Sci.* 2011;76:T65-72.
7. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Inv.* 2000;106:171-76.
8. Shoelson S.E. y cols. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006;116:1793-1801.
9. Cani P.D. y cols. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-81.
10. Cani P.D. y cols. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
11. Cani P.D. y cols. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes. Res.* 2005;13:1000-7.
12. Cani P.D. y cols. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58:1091-1103.
13. Rabot S. y cols. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J.* 2010;24:4948-59.
14. Geurts L. y cols. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front. Microbiol.* 2011;2:149.
15. Cani P.D. y cols. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50:2374-83.

16. Porras D. y cols. Intestinal microbiota modulation in obesity-related non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Physiol.* 2018;9:1-21.
17. Giorgio V. y cols. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig. Liver Dis.* 2014;46:556-60.
18. Katayama K. y cols. A novel PPAR $\alpha$  gene therapy to control inflammation associated with inflammatory bowel disease in a murine model. *Gastroenterology* 2003;124:1315-24.
19. Dubuquoy L. y cols. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;124:1265-76.
20. Nobili V. y cols. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Arch. Dis. Child.* 2009;94:801-5.
21. Svegliati-Baroni G. y cols. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: Role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury. *Am. J. Pathol.* 2006;169:846-60.
22. Rossmeslil M. y cols. Omega-3 phospholipids from fish suppress hepatic steatosis by integrated inhibition of biosynthetic pathways in dietary obese mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1841:267-78.
23. Mozaffarian D. y cols. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2010;153:790-99.
24. Mozaffarian D. y cols. trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97:854-61.
25. Maeda K. y cols. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metab.* 2005;1:107-19.
26. Cao H. y cols. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell* 2008;134:933-44.
27. Elwood P.C. y cols. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids* 2010;45:925-39.
28. Larsson S.C. y cols. Milk consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2015;7:7749-63.
29. Soedamah-Muthu S.S. y cols. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93:158-71.
30. Geurts L. y cols. Ripened dairy products differentially affect hepatic lipid content and adipose tissue oxidative stress markers in obese and type 2 diabetic mice. *J. Agric. Food Chem.* 2012;60:2063-68.
31. Callon C. y cols. The effect of raw milk microbial flora on the sensory characteristics of Salers-type cheeses. *J. Dairy Sci.* 2005;88:3840-50.
32. Bertoni G. y cols. Producing specific milks for speciality cheeses. *Proc. Nutr. Soc.* 2001;60:231-46.
33. Higurashi S. y cols. Cheese consumption prevents fat accumulation in the liver and improves serum lipid parameters in rats fed a high-fat diet. *Dairy Sci. & Technol.* 2016;96:539-49.
34. Hamad E.M. y cols. Milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. *Br. J. Nutr.* 2009;101:716-24.
35. Chen H.L. y cols. Kefir peptides prevent high-fructose corn syrup-induced nonalcoholic fatty liver disease in a murine model by modulation of inflammation and the JAK2 signaling pathway. *Nutr & Diabetes* 2016;6:e237.
36. Ye H. y cols. Effect of a novel potential probiotic *Lactobacillus paracasei* Jlus66 isolated from fermented milk on nonalcoholic fatty liver in rats. *Food Funct.* 2017;8:4539-46.
37. Wat E. y cols. Dietary phospholipid-rich dairy milk extract reduces hepatomegaly, hepatic steatosis and hyperlipidemia in mice fed a high-fat diet. *Atherosclerosis* 2009;205:144-50.
38. Yamazaki T. y cols. An increase in liver PPAR $\gamma$ 2 is an initial event to induce fatty liver in response to a diet high in butter: PPAR $\gamma$ 2 knockdown improves fatty liver induced by high-saturated fat. *J. Nutr. Biochem.* 2011;22:543-53.
39. Plauth M. y cols. ESPEN guidelines on clinical nutrition in liver disease. *Clin. Nutr.* 2019;38:485-521.
40. Chalasani N. y cols. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
41. Leoni S. y cols. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3361-73.
42. Ilic M. y cols. Liver cancer mortality and food consumption in serbia, 1991-2010: an ecological study. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2016;24:103-108.
43. Talamini R. y cols. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy. *Int. J. Cancer.* 2006;119:2916-21.
44. Kuper H. y cols. Diet and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Greece. *Nutr. Cancer* 2000;38:6-12.
45. Oetting R. y cols. Relationship between liver biochemical tests and dietary intake in patients with liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1994;18:304-08.
46. Ferolla S. y cols. Dietary patterns in Brazilian patients with non- alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Clinics.* 2013;68:11-17.
47. Kratz M. y cols. Dairy fat intake is associated with glucose tolerance, hepatic and systemic insulin sensitivity, and liver fat but not b-cell function in

- humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:1385–96.
48. Katsagoni C. y cols. A “healthy diet-optimal sleep” lifestyle pattern is inversely associated with liver stiffness and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2017;42:250-56.
  49. Ooi E.M. y cols. Consumption of a whey protein-enriched diet may prevent hepatic steatosis associated with weight gain in elderly women. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015;25:388-95.
  50. Dugan C. y cols. Dairy consumption lowers systemic inflammation and liver enzymes in typically low-dairy consumers with clinical characteristics of metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Nutr.* 2016;35:255-6.
  51. Markova M. y cols. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver fat and Inflammation in Individuals with Type 2 Diabetes. *Gastroenterol.* 2017;152:571-85.
  52. Razavi M. y cols. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Liver Int.* 2016;36:563–71.
  53. Azadbakh L. y cols. The Dietary Approaches to Stop Hypertension Eating Plan Affects C-Reactive Protein, Coagulation Abnormalities, and Hepatic Function Tests among Type 2 Diabetic Patients. *J. Nutr.* 2011;141:1083–88.
  54. Chen Y. y cols. Yogurt improves insulin resistance and liver fat in obese women with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;109:1611-19.
  55. Nabavi S. y cols. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Dairy Sci.* 2014; 97:7386–93.
  56. Eslamparast T. y cols. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:535-42.