

Evidências no Uso de Probióticos para Esteatose Hepática Não Alcoólica (NASH)

Evidence on the Use of Probiotics for Non Alcoholic Liver Steatosis (NASH)

DOI:10.34119/bjhrv4n2-024

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

Sophia de Araújo Libânio Costa

Discente do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC Minas

Endereço: Rua do Rosário 1081, Bairro Angola - Betim, Minas

E-mail: sophia.libanio@sga.pucminas.br

Larissa Ferreira Marques

Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Hospital Municipal de Contagem

Endereço: Avenida João César de Oliveira 4495 - Eldorado Contagem

E-mail: larissafrrm@gmail.com

Carolina Pantuzzo Leão Alves

Discente do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC Minas

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais

E-mail: carol.pantuzzo@gmail.com

Gabriel Rodrigues da Cunha Fernandes

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá - CBM

Endereço: Rua Ramos de Azevedo, 423, Bairro Jardim Paulista - Ribeirão Preto, São Paulo

E-mail: gabrielrcfernandes@hotmail.com

Gláucia Maria Senhorinha

Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP

Endereço: Rua Professor Magalhães Gomes, 122, Campos Universitário Morro do Cruzeiro - Ouro Preto, Minas Gerais

E-mail: glauciasenhorinha@gmail.com

Guilherme Salermo

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá - CBM

Endereço: Rua Ramos de Azevedo, 423, Bairro Jardim Paulista - Ribeirão Preto, São Paulo

E-mail: gui.salermo@gmail.com

Maria Kamila da Silva Magalhães

Discente do curso de Medicina do Centro de Ciências Sociais Aplicadas da Universidade Estadual do Piauí- UESPI

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335, Bairro Centro(sul)- Teresina, Piauí
E-mail: kamilas.magalhaes@hotmail.com

Letícia Prestini Tomelin

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH
Endereço: Avenida Professor Mário Werneck, 1685, Bairro Buritis - Belo Horizonte,
Minas Gerais
E-mail: leptomelin@gmail.com

Maria Eduarda dos Santos Lopes Vasconcelos

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará - CESUPA
Endereço: Rua BL-18, 106, Bairro Coqueiro - Ananindeua, Pará
E-mail: lopes.mev@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma comorbidade altamente prevalente no mundo, com terapêuticas estabelecidas, porém que necessita de alternativas que auxiliem no controle e na cura da doença, a exemplo dos probióticos. O objetivo do estudo é avaliar se o uso de probióticos pode contribuir para a prevenção e melhora da DHGNA. **METODOLOGIA:** Estudo caracterizado como revisão narrativa da literatura, realizado nas bases Pubmed e SciELO, utilizando 26 artigos encontrados através dos descritores “Non-alcoholic Fatty Liver Disease” e “Probiotics”, na série de 2013 a 2020. **RESULTADOS:** Foi encontrado o efeito geral do probiótico, que está relacionado à redução do impacto de bactérias no desenvolvimento da DHGNA por exclusão ou inibição destas, além do auxílio na melhora de parâmetros como: índice de massa corporal (IMC), função hepática, perfil lipídico, leptina, índice glicêmico, citocinas pró-inflamatórias, dentre outros capazes de influenciar diretamente na evolução da doença hepática gordurosa não alcoólica. **CONCLUSÃO:** Os probióticos são considerados uma terapia em potencial para auxílio no controle da evolução da DHGNA, sendo seguros e atuando, em especial, por mecanismos imunológicos inatos e adaptativos do intestino.

Palavras-chave: Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica, Probióticos, Estilo de Vida Saudável.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a highly prevalent comorbidity in the world, with established therapies, but it needs alternatives that help control and cure the disease, such as probiotics. The aim of the study is to assess whether the use of probiotics can contribute to the prevention and improvement of NAFLD. **METHODOLOGY:** Study characterized as a narrative review of the literature, carried out on the bases Pubmed and SciELO, using 26 articles found through the descriptors “Non-alcoholic Fatty Liver Disease” and “Probiotics”, in the series from 2013 to 2020. **RESULTS:** The effect was found of the probiotic, which is related to the reduction of the impact of bacteria on the development of NAFLD by exclusion or inhibition of these, in addition to helping to improve parameters such as: body mass index (BMI), liver function, lipid profile, leptin, glycemic index, pro-inflammatory cytokines, among others capable of directly influencing the evolution of non-alcoholic fatty liver disease. **CONCLUSION:** Probiotics are considered a potential therapy to help control the evolution of NAFLD,

being safe and acting, in particular, by innate and adaptive immune mechanisms of the intestine.

Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Probiotics, Healthy Lifestyle.

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) está relacionada à presença de esteatose hepática quando não há uma causa secundária, como o álcool, para o acúmulo de gordura no fígado. As principais manifestações clínicas da DHGNA estão relacionadas ao armazenamento incomum de lipídios nos hepatócitos (esteatose hepática) e à progressão da inflamação para esteatohepatite não alcoólica (NASH) (EBRAHIMZADEH LH, 2020).

Atualmente, a DHGNA se tornou a doença hepática mais comum que acomete adultos e crianças no mundo, com taxa de prevalência global de 52,34 por 1000 pessoas por ano (XIAO MW, 2019). Os fatores de risco para DHGNA incluem a obesidade central, o diabetes mellitus tipo 2, a dislipidemia e a síndrome metabólica.

A DHGNA é uma complicação multifatorial que está relacionada à predisposição genética, funções metabólicas, inflamatórias, microbiota intestinal (MI) e fatores ambientais. A desregulação da MI está associada a uma fonte potencial de lesão oxidativa e hepatotóxica desempenhando um papel na lipotoxicidade e na patogênese da DHGNA. Isso ocorre porque diversas moléculas endógenas como etanol, amônia e acetaldeído em níveis circulantes aumentados resultam da microbiota disbiótica e são capazes de estimular as células de Kupffer hepáticas a produzirem citocinas pró-inflamatórias (MERONI M ; LONGO M; DONGIOVANNI P, 2019).

Outro fator associado à patogênese da DHGNA diz respeito aos componentes tóxicos bacterianos e mediadores metabólicos que, produzidos em grandes quantidades, se acumulam no intestino causando um aumento da permeabilidade da barreira intestinal, translocação bacteriana e ativação da inflamação induzida pelo receptor hepático. Dessa forma, a disbiose da MI, inflamação e função imune da mucosa prejudicada têm um papel no desenvolvimento da DHGNA (LEYLABADLO HE et al., 2020).

As principais funções dos micróbios comensais, conhecidos como probióticos, incluem a competição com bactérias patogênicas, aumento da função da barreira intestinal, imunomodulação e efeitos fisiológicos, como os neurotransmissores. Os probióticos têm a potência de diminuir a endotoxemia no intestino por meio da

restauração do equilíbrio microecológico no intestino (LEYLABADLO HE et al., 2020). Desse modo, o uso de probióticos torna-se uma opção terapêutica devido ao seu efeito modulador na flora intestinal, o qual poderia influenciar o eixo intestino-fígado para prevenir o início e a progressão da DHGNA.

Sendo assim, o objetivo deste estudo é avaliar se o uso de probióticos pode contribuir para a prevenção e melhora da doença hepática gordurosa não alcoólica e / ou esteato-hepatite devido ao seu papel equilibrador na microbiota intestinal, podendo atuar como uma fonte potencial de lesão oxidativa hepatotóxica (LIRUSSI F, 2007).

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa realizada nas bases de dados bibliográficas Pubmed e Scientific Electronic Library Online (SciELO), com o objetivo de analisar os ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da terapia probiótica em pacientes com esteatose hepática não alcoólica. Para a busca principal obteve-se auxílio de descritores como “Non-alcoholic Fatty Liver Disease” e “Probiotics”, assim como os descritores correspondentes na língua portuguesa resultando em um total de 263 resultados na base de dados Pubmed e 5 na SciELO. Desses, foram selecionados 24 artigos indexados, escritos em língua inglesa ou portuguesa, publicados entre os anos de 2013 e 2021. A seleção teve como base a inclusão de artigos que apresentam estudos demonstrativos do uso de probióticos como possível terapêutica para hepatopatia gordurosa não alcoólica. O critério de exclusão foi artigo não encontrado na íntegra.

Outrossim, foram selecionados artigos envolvendo revisões sistemáticas, narrativas e metanálises, dos quais abordavam estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados ou não). Posterior a essa etapa, foi dado início a análise e coleta de dados da base teórica dos artigos, no que diz respeito aos aspectos gerais, objetivos, metodologias, discussões e conclusões. Ao final, de acordo com as informações coletadas deu-se início a produção literária.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 24 artigos e selecionados, por cumprirem os critérios de inclusão. Como resultado, os estudos indicaram que a estratégia da terapia direcionada à microbiota intestinal na DHGNA é altamente valorizada no contexto dos benefícios acumulados da modulação microbiana intestinal pelo uso de probióticos e prebióticos. Embora muitos relatórios experimentais fossem excitantes, resultados discrepantes

também foram observados na clínica, sendo que os principais fatores que contribuíram para a variação desses resultados terapêuticos *in vivo* foram as diferenças na atividade bacteriana dos probióticos ou a disbiose diversificada entre os pacientes com DHGNA (MOFIDI F; POUSTCHI H; YARI Z, 2017). Os probióticos apresentam-se como arma terapêutica promissora e inócua do ponto de vista de efeitos adversos. A ideia de que uma bactéria probiótica poderia melhorar as respostas inflamatórias no intestino foi demonstrada em um estudo que relatou uma diminuição na esteatose hepática com um probiótico que resultou em um efeito anti-inflamatório análogo ao tratamento com anticorpos anti-TNF (LI Z; YANG S ; LIN H, 2003).

Os estudos envolvendo humanos e animais revelaram um efeito positivo da suplementação de probióticos nos marcadores de DHGNA e resultaram numa melhora da microbiota intestinal. Além disso, os probióticos podem melhorar a defesa inespecífica da barreira intestinal e estimular a produção de mucinas de proteína juncional, afetando o crescimento bacteriano do intestino delgado e a translocação bacteriana (KELISHADI R; FARAJIAN S; MIRLOHI M, 2013). Sendo assim, o efeito geral do probiótico está relacionado à redução do impacto das bactérias patogênicas no desenvolvimento da DHGNA por exclusão ou inibição de bactérias invasoras, bem como pela produção de fatores antimicrobianos como ácidos graxos de cadeia curta (SCFA).

Dois estudos de uma revisão sistemática que incluíram uma análise qualitativa de 49 artigos, totalizando 128 pacientes pediátricos portadores de DHGNA, revelaram redução dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) após tratamento com probióticos, comparado ao placebo. Quanto aos demais, não apresentaram benefícios ou prejuízos em relação ao placebo (CHAVES *et al.*, 2021).

O uso de probióticos mostrou ter resultados benéficos no que tange à redução de parâmetros antropométricos (IMC), à melhora na função hepática, à redução significativa do colesterol total, do colesterol de lipoproteína de baixa densidade, dos triglicerídeos, do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), da leptina, do índice glicêmico, além da associação significativa entre o tratamento com probióticos e uma diminuição na infiltração de gordura (TANG *et al.*, 2019). Os principais fatores que contribuem para a variação dos resultados terapêuticos na clínica são as diferenças na atividade bacteriana dos probióticos ou a disbiose diversificada entre os pacientes com DHGNA. Nesse sentido, os probióticos com bactérias mistas, são mais prospectivos do que aqueles com tipos individuais de bactérias (ABREU AT ; COSTA M ; GOMES L, 2016).

Uma meta-análise indicou que as terapias microbianas reduziram significativamente o IMC, enzimas hepáticas, colesterol sérico, LDL-c e triglicerídeos, mas não inflamação (TNF- α). A análise de subgrupo por categoria de tratamento indicou efeitos semelhantes dos prebióticos e probióticos no IMC e nas enzimas hepáticas, mas não no colesterol total, HDL-c e LDL-c (LOMAN et al., 2018).

Em uma avaliação geral os estudos apontam para uma melhora nos parâmetros antropométricos, no perfil lipídico e na função hepática, sendo assim, depreende-se que o uso de probióticos em pacientes com DHDNA supera em benefícios o placebo, portanto podem ser utilizados como uma abordagem terapêutica complementa comum (XIAO et al., 2019). Entretanto, os estudos são categóricos em afirmar que a utilização de probióticos no tratamento para DHGNA é promissor, mas seu uso clínico necessita de mais ensaios com amostras maiores e acompanhamento de longo prazo (XIE C; HALEGOUA-DEMARZIO D, 2019).

4 DISCUSSÃO

A Esteatose Hepática Não Alcoólica (NASH), causa importante de doença hepática crônica, é uma condição que acomete cada vez mais pacientes no mundo inteiro (XIE C. ; HALEGOUA-DEMARZIO D, 2019). Nesse cenário, diversas abordagens terapêuticas já foram concebidas e consolidadas no meio científico, a exemplo da adoção de medidas para um estilo de vida mais saudável, como perda de peso, prática de exercícios físicos e redução do tabagismo(YANG YJ ; NI YH, 2019), e do uso de fármacos atuantes no metabolismo de carboidratos e lipídeos (DUARTE SMB; STEFANO JT ; OLIVEIRA CP, 2019). Além dessas, inúmeros estudos propõem a utilização de probióticos para a manutenção do equilíbrio entre a microbiota intestinal e a imunidade local, dentre outros benefícios, tendo influência positiva sob pacientes portadores de NASH.

No estudo realizado por Ma J ; Zhou Q e Li H (2017), foi demonstrada uma ligação importante entre a microbiota intestinal e a NASH, também encontrada no presente trabalho, sendo que ocorre progressão da NASH quando há liberação de metabólitos tóxicos derivados de determinadas bactérias, somada a interrupção do equilíbrio de consumo/produção de energia na fisiologia intestinal. Ainda, Ma J ; Zhou Q e Li H (2017) discutem acerca da capacidade dos probióticos em reduzir quantitativamente determinadas citocinas pró-inflamatórias, a exemplo de TNF-alfa, IL-1, IL-6 e IL-8; conclusão também compartilhada por Xie C e Halegua-Demarzio D

(2019), que acrescentam sobre a maior contribuição de probióticos mistos, compostos por diferentes bactérias, em detrimento dos que possuem tipos individuais.

Cai GS, Su H e Zhang J (2020) discutiram o mecanismo de formação de gordura no fígado por meio do distúrbio da microbiota intestinal que resulta na ativação do fator nuclear kappa B ou de suas vias de sinalização relacionadas. Assim, algumas citocinas inflamatórias, a exemplo do fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina (IL), são produzidas e afetam os mediadores da proteína-1c de ajuste do colesterol e da adiponectina sérica. Dessa maneira, a regulação no distúrbio da microbiota intestinal pode ajudar a inibir essas vias de sinalização e a deposição de gordura no fígado, justificando assim, a suplementação com probióticos.

Além disso, os metabólitos dos probióticos, como os lactobacilos, inibem a formação do colesterol. Com isso, posteriormente, as bactérias intestinais fisiológicas podem afetar a circulação enterohepática dos sais biliares, aumentar os suplementos de colesterol na circulação dos sais biliares e promover a excreção do colesterol. O estudo de Cai GS, Su H e Zhang J (2020) concluiu que esses mecanismos podem estar relacionados às melhorias do distúrbio do metabolismo lipídico pela ingestão de probióticos.

Koutnikova H et al (2019), através de revisão sistemática com metanálise, revelou auxílio clinicamente significativo dos probióticos na perda de peso, redução dos níveis de HbA1c e alteração positiva na composição corporal e distribuição de gordura, em especial em pacientes diabéticos. Além disso, concordante com o presente estudo e com Saez-Lara MJ et al (2014), encontrou diminuição significativa da atividade das enzimas hepáticas em indivíduos com NASH, porém constatou que se faz necessária uma maior quantidade de pesquisas para seleção adequada das cepas, bem como das suas quantidades, do melhor momento durante o tratamento para que sejam utilizadas e da possibilidade de aparecimento de efeitos adversos, apesar da segurança oferecida pelos probióticos (GAO X et al, 2016).

O uso dos probióticos restaura a integridade da barreira intestinal e ,com isso, influencia na redução das concentrações de colesterol, LDL e triglicérides , quando usados a longo prazo. No que diz respeito a isso, Meroni M, Longo M e Dongiovanni P (2019) concluíram que o uso dos probióticos diminui os triglicerídeos intra-hepáticos e os níveis séricos de AST, devido a redução da endotoxemia no fígado. Ademais, Vietta L e Henson JD (2019) afirmaram que tanto o uso dos probióticos quanto dos simbióticos

apresentaram melhorias nos marcadores específicos de inflamação hepática, medidas de rigidez hepática e esteatose hepática em pacientes com diagnóstico de NASH.

O estudo de Cai GS, Su H e Zhang J (2020) relata que, devido ao distúrbio da flora intestinal, há uma super-reprodução de bactérias intestinais e, por conseguinte, um aumento da permeabilidade intestinal. Com isso, peptídeos bacterianos, fatores imunológicos, lipopolissacarídeos, e outros indutores de imunogênicos da flora intestinal entram no fígado através da mucosa intestinal, gerando uma resposta imune específica e inespecífica, o que pode levar a distúrbios do metabolismo de lipídios e glicose no sangue corporal, bem como resistência à insulina. Sendo assim, Meroni M, Longo M e Dongiovanni P (2019) sugeriram que o uso dos probióticos pode melhorar o metabolismo de glicose e lipídeos ao regular esse desequilíbrio da microbiota intestinal diminuindo, deste modo, a resistência à insulina. Consequentemente, há uma diminuição da lesão e inflamação das células hepáticas minimizando, assim, a progressão da NASH.

No geral, como os probióticos são acessíveis, seguros, e amplamente disponíveis, Xiao MW et al. (2019) aconselha o uso deles por pacientes com NASH como abordagem terapêutica complementar. Entretanto, Perumpail BJ et al. (2019) relatou que faltam evidências suficientes para que especialistas recomendem o uso clínico desses probióticos para a modificação da microbiota intestinal dos pacientes com NASH. Devido a heterogeneidade dos estudos apresentados, para esse tipo de tratamento é importante analisar diversos fatores, como as cepas dos microorganismos, a duração do ensaio, e a viabilidade da bactéria no intestino após a administração, pois qualquer alteração nesses elementos pode ter um efeito sobre o uso da suplementação. Por fim, é promissor expandir o uso dos probióticos como tratamento para o NASH, mas seu uso clínico justifica mais ensaios (KELISHADI R ; FARAJIAN S ; MIRLOHI M, 2013).

5 CONCLUSÃO

A DHGNA, por tratar-se de uma doença de caráter multifatorial, permite que sejam elucidadas, através de estudos científicos, possibilidades de intervenção, sejam estas relacionadas à prevenção ou ao tratamento. Tendo em vista o papel do desequilíbrio da MI sobre o desenvolvimento da esteatose hepática, os probióticos são, atualmente, considerados uma terapia em potencial e segura, especialmente ao se portarem como competidores de patógenos agressores dos hepatócitos, além de restauradores da barreira intestinal. Da mesma forma, probióticos promovem uma resposta imune equilibrada, de modo que processos inflamatórios sejam minimizados, controlando a evolução da

DHGNA. Como consequência, diversos estudos descrevem impactos benéficos aos indivíduos que usufruem da terapia probiótica, visto que esta interfere em fatores como a melhoria da função hepática e a redução de lipoproteínas sérica. Ainda que se encontre algumas dificuldades, como o correto controle da cepa desses microorganismos, o uso dos probióticos se apresenta como promissor, sendo pertinente, portanto, a realização de mais estudos para que seu uso clínico seja amplamente difundido.

REFERÊNCIAS

ABREU, A.T.; COSTA, M.; GOMES, L. Os probióticos no tratamento da esteatose hepática em população pediátrica: qual a evidência?. **Nascer e Crescer**, Porto , v. 25, supl. 2, p. 21, dez. 2016 .

CAI G.S; SU H.; ZHANG J. Protective effect of probiotics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Medicine (Baltimore)**. 2020 Aug 7;99(32):e21464.

CHAVES F. G. B.; et al. THE THERAPEUTIC IMPACT OF PROBIOTICS ON NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PEDIATRICS: A SYSTEMATIC REVIEW. **Rev Paul Pediatr**. 2021;39:e2019226.

DIEHL A. M.; DAY C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. **N Engl J Med**. 2017 Nov 23;377(21):2063-2072.

DUARTE S.M.B; STEFANO J.T.; OLIVEIRA C.P. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). **Ann Hepatol**. 2019 May-Jun;18(3):416-421. doi: 10.1016/j.aohep.2019.04.006. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31036494.

LEYLABADLO H. E. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases: from role of gut microbiota to microbial-based therapies. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2020 Apr;39(4):613-627.

GAO X. et al. Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Hepatol Res**. 2016 Nov;46(12):1226-1233.

KELISHADI R.; FARAJIAN S.; MIRLOHI M. Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic Fatty liver disease; a systematic review on the current evidences. **Hepat Mon**. 2013 Apr 9;13(4):e7233.

KHAN M.Y. et al. The promising role of probiotic and synbiotic therapy in aminotransferase levels and inflammatory markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease - a systematic review and meta-analysis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2019 Jun;31(6):703-715.

KOOPMAN N. et al. Review article: can bugs be drugs? The potential of probiotics and prebiotics as treatment for non-alcoholic fatty liver disease. **Aliment Pharmacol Ther**. 2019 Sep;50(6):628-639.

KOUTIKNOVA H. et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **British Medical Journal**. 2019. Fev 7.

LIRUSSI F. et al. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. **Cochrane Database Syst Rev**. 2007 Jan 24;(1):CD005165.

LOMAN B.R. et al. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. **Nutr Rev.** 2018 Nov 1;76(11):822-839.

MA J.; ZHOU Q.; LI H. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. **Nutrients.** 2017 Oct 16;9(10):1124.

MARKOWIAK P.; SLIZEWSKA K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients.** 2017 Sep 15;9(9):1021.

MERONI M.; LONGO M.; DONGIOVANNI P. The Role of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A New Insight into Therapeutic Strategies. **Nutrients.** 2019 Nov 4;11(11):2642. doi: 10.3390/nu11112642. PMID: 31689910; PMCID: PMC6893730.

MOUZAKI M. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology.** 2013 Jul;58(1):120-7.

PERUMPAIL B. J.et al. The Therapeutic Implications of the Gut Microbiome and Probiotics in Patients with NAFLD. **Diseases.** 2019 Feb 25;7(1):27.

SAEZ-LARA M. J et al. The Role of Probiotic Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Related Diseases: A Systematic Review of Randomized Human Clinical Trials. **BioMed research international.** Fev 2015. s.l.

TANG Y. et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. **Therap Adv Gastroenterol.** 2019 Sep 25;12:1756284819878046. doi: 10.1177/1756284819878046. PMID: 31598135; PMCID: PMC6764034.

VITETTA L.; HENSON J.D. Probiotics and synbiotics targeting the intestinal microbiome attenuate non-alcoholic fatty liver disease. **Hepatobiliary Surg Nutr.** 2020 Aug;9(4):526-529.

WIELAND A. et al. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. **Aliment Pharmacol Ther.** 2015 Nov;42(9):1051-63.

XIAO, M. W. et al. Systematic Review with Meta-Analysis: The Effects of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Gastroenterol Res Pract.** 2019 Dec 11;2019:1484598.

XIE C.; HALEGOUA-DEMARZIO D. Role of Probiotics in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Does Gut Microbiota Matter? **Nutrients.** 2019 Nov 19;11(11):2837.

YANG Y. J; NI Y.H. Gut microbiota and pediatric obesity/non-alcoholic fatty liver disease. **J Formos Med Assoc.** 2019 Mar;118 Suppl 1:S55-S61.