

- A favor de la Hipótesis 1.

La administración de etanol en dietas con ingesta de vitamina A normal o incluso enriquecida resultó en una depresión de la vitamina A en el hígado, cosa que no podría atribuirse a una ingesta insuficiente de vitamina A o malabsorción⁽³⁶⁾.

También algunas investigaciones demostraron que hay cambios significativos en la homeostasis del retinoide hepático que se producen antes del inicio de la lesión hepática inducida por el alcohol y son consistentes con la hipótesis de que el impacto del alcohol en la homeostasis y la señalización del retinoide (RXR y RAR pierden expresión debido a la disminución de retinoides, y se ve reducida la transducción de la señal) contribuyen al desarrollo de enfermedades⁽²⁰⁾.

Según Napo
a la toxicida

Además, el
regulación c
vía ADH-AL
genes estim



contribuir

ontrol y la
tocitos. La
presión de
lulares de

ácido retinoico influyen sobre la expresión de los genes estimulados por interferón. El consumo de alcohol atenúa la vía ADH-ALDH, de modo que la competencia entre etanol y retinol puede ser uno de los mecanismos en la progresión de enfermedades del hígado⁽⁴⁵⁾.

- A favor de la Hipótesis 2.

La ingesta de alcohol de forma crónica, producirá ciertos cambios a nivel celular, molecular, enzimático, genético... estas modificaciones van a ser la primera causa de lesión hepática y secundariamente y de forma paralela, conforme progresa la lesión hepática, se producirá la alteración del sistema retinoide.

La activación de las HSC, inducidas por una lesión en el hígado (fibrosis, cirrosis, carcinogénesis hepatocelular), condujo a una descomposición de

gotitas de lípidos que contenían retinoides. Dicha descomposición llevó a una redistribución y formación de especies de lípidos bioactivos que sirvieron como mediadores lipídicos de señalización dentro del hígado en la enfermedad hepática⁽⁴⁶⁾.

Es posible que los retinoides presenten un papel protector, y su disminución o ausencia facilite el desarrollo de la enfermedad hepática, o que la disregulación del sistema retinoide induzca a daño.

5. Conclusiones

1. El etanol causa una disminución de la biosíntesis de ácido retinoico por la saturación de las ADHs.
2. El etanol induce el CYP2E1 lo que causa un aumento del catabolismo de los precursores del ácido retinoico generando metabolitos oxidados inactivos.
3. Como consecuencia, la disminución de ácido retinoico conducirá a una menor activación del heterodímero RAR-RXR, y, por tanto, a una disminución en la transducción de la señal a nivel de RNAm conforme se desarrolle la enfermedad hepática.

6. Referencias

1. Medline Plus: Vitamina A [Internet]. 03/04/2019 [cited 03/04/2019]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002400.htm>.
2. Hendriks HFJ, Bosma A, Brouwer A. Fat-storing cells - hypervitaminosis-A and hypovitaminosis-A and the relationships with liver fibrosis. *Seminars in liver disease*. 1993;13(1):72-80.
3. Kim YK, Zuccaro MV, Zhang CQ, Sarkar D, Quadro L. Alcohol exposure in utero perturbs retinoid homeostasis in adult rats. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2015;4(4):268-77.

4. PubChem [Internet]. 2004 [cited 16/05/2019]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
5. Barua AB, Furr HC. Properties of retinoids - Structure, handling, and preparation. *Molecular biotechnology*. 1998;10(2):167-82.
6. Britannica E. Vitamin A: Chemical compound [Available from: <https://www.britannica.com/science/vitamin-A>].
7. Napoli JL. Effects of ethanol on physiological retinoic acid levels. *Iubmb Life*. 2011;63(9):701-6.
8. Seitz HK. Alcohol and retinoid metabolism. *Gut*. 2000;47(6):748-50.
9. Adachi S, Moriwaki H, Muto Y, Yamada Y, Fukutomi Y, Shimazaki M, et al. Reduced retinoid content in hepatocellular-carcinoma with special reference to alcohol-consumption. *Hepatology*. 1991;14(5):776-80.
10. Pérez Carreras M, Castellano G. Hígado y alcohol. Servicio de aparato digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
11. Wang JH, Batey RG, George J. Role of ethanol in the regulation of hepatic stellate cell function. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(43):6926-32.
12. Wang XD, Liu C, Chung JY, Stickel F, Seitz HK, Russell RM. Chronic alcohol intake reduces retinoic acid concentration and enhances AP-1 (c-Jun and c-Fos) expression in rat liver. *Hepatology*. 1998;28(3):744-50.
13. Clugston RD, Blaner WS. The adverse effects of alcohol on vitamin A metabolism. *Nutrients*. 2012;4(5):356-71.
14. Gyamfi MA, Wan Y-JY. Pathogenesis of alcoholic liver disease: the role of nuclear receptors. *Experimental Biology and Medicine*. 2010;235(5):547-60.
15. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513-23.
16. Wang XD. Alcohol, vitamin A, and cancer. *Alcohol*. 2005;35(3):251-8.
17. Al Mahtab M. Liver: A complete book on hepato-pancreato-biliary diseases. E-Book: Elsevier; 2009.
18. Klaassen CD, Watkins III JB. Casarett y Doull. Fundamentos de toxicología. 2005.

19. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.: Elsevier; 2016. Available from: books.google.es.
20. Clugston RD, Huang L-S, Blaner WS. Chronic alcohol consumption has a biphasic effect on hepatic retinoid loss. *Faseb Journal*. 2015;29(9):3654-67.
21. Shirakami Y, Lee S-A, Clugston RD, Blaner WS. Hepatic metabolism of retinoids and disease associations. *Biochimica et biophysica acta-molecular and cell biology of lipids*. 2012;1821(1):124-36.
22. Wang XD. Chronic alcohol intake interferes with retinoid metabolism and signaling. *Nutrition reviews*. 1999;57(2):51-9.
23. Manley S, Ding W. Role of farnesoid X receptor and bile acids in alcoholic liver disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015;5(2):158-67.
24. Leo MA, Lieber CS. Alcohol, vitamin A, and beta-carotene: adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69(6):1071-85.
25. The neurotoxic effects of vitamin A and retinoids [Internet]. 2015 [cited 03/04/2019]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652015000301361.
26. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Bot Plus Web. Portalfarma [Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>].
27. Cuervo M, Corbalan M, Baladia E, Cabrerizo L, Formiguera X, Iglesias C, et al. Comparison of dietary reference intakes (dri) between different countries of the European Union, the United States and the World Health Organization. *Nutricion hospitalaria*. 2009;24(4):384-414.
28. Tsukamoto H, Cheng S, Blaner WS. Effects of dietary polyunsaturated fat on ethanol-induced Ito cell activation. *American journal of physiology-gastrointestinal and liver physiology*. 1996;270(4):G581-G6.
29. Nishimura N, Kaji K, Kitade M, Aihara Y, Sato S, Seki K, et al. Acyclic retinoid and angiotensin-II receptor blocker exert a combined protective effect against diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in diabetic OLETF rats. *Bmc Cancer*. 2018;18.

30. Shao RX, Otsuka M, Kato N, Taniguchi H, Hoshida Y, Moriyama M, et al. Acyclic retinoid inhibits human hepatoma cell growth by suppressing fibroblast growth factor-mediated signaling pathways. *Gastroenterology*. 2005;128(1):86-95.
31. Takami T, Yamasaki T, Saeki I, Matsumoto T, Suehiro Y, Sakaida I. Supportive therapies for prevention of hepatocellular carcinoma recurrence and preservation of liver function. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(32):7252-63.
32. OCDE. Detailed review paper on the state of the science on novel in vitro and in vivo screening and testing methods and endpoints for evaluating endocrine disruptors [Internet]. 2012. Available from: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/cote=en/nv/jm/mono\(2012\)23&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/cote=en/nv/jm/mono(2012)23&doclanguage=en)
33. OCDE. Revised guidance document 150 on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption [Internet]. 2018. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption-2nd-edition_9789264304741-en.
34. Shen Z, Liang X, Rogers CQ, Rideout D, You M. Involvement of adiponectin-SIRT1-AMPK signaling in the protective action of rosiglitazone against alcoholic fatty liver in mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2010;298(3):G364-G74.
35. Blaner WS, Gao MA, Jiang H, Dalmer TRA, Hu XJ, Ginsberg HN, et al. Chronic alcohol consumption decreases brown adipose tissue mass and disrupts thermoregulation: a possible role for altered retinoid signaling. *Scientific Reports*. 2017;7.
36. Lieber CS. Alcohol, liver, and nutrition. *Journal of the American College of Nutrition*. 1991;10(6):602-32.
37. Jelski W, Szmitkowski M. Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the cancer diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2008;395(1-2):1-5.

38. Sauvant P, Sapin V, Abergel A, Schmidt CK, Blanchon L, Alexandre-Gouabau MC, et al. PAV-1, a new rat hepatic stellate cell line converts retinol into retinoic acid, a process altered by ethanol. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2002;34(8):1017-29.
39. Molotkov A, Fan XH, Duester G. Excessive vitamin A toxicity in mice genetically deficient in either alcohol dehydrogenase Adh1 or Adh3. *European Journal of Biochemistry*. 2002;269(10):2607-12.
40. Sidharthan S, Kottilil S. Mechanisms of alcohol-induced hepatocellular carcinoma. *Hepatology International*. 2014;8:S452-S7.
41. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients*. 2011;3(4):385-428.
42. Ballard MS, Sun MX, Ko JN. Vitamin A, folate, and choline as a possible preventive intervention to fetal alcohol syndrome. *Medical Hypotheses*. 2012;78(4):489-93.
43. Crabb DW, Pinairs J, Hasanadka R, Fang M, Leo MA, Lieber CS, et al. Alcohol and retinoids. *Alcoholism-clinical and experimental research*. 2001;25(5):207S-17S.
44. Garcia-Alonso I, Palomares T, Alonso-Varona A, Castro B, del Olmo M, Portugal V, et al. Effects of all-trans retinoic acid on tumor recurrence and metastasis. *Revista española de enfermedades digestivas*. 2005;97(4):240-4.
45. Cho NE, Bang B-R, Gurung P, Li M, Clemens DL, Underhill TM, et al. Retinoid regulation of antiviral innate immunity in hepatocytes. *Hepatology*. 2016;63(6):1783-95.
46. Shmarakov IO, Jiang H, Liu J, Fernandez EJ, Blaner WS. Hepatic stellate cell activation: A source for bioactive lipids. *Biochimica et biophysica acta Molecular and cell biology of lipids*. 2019;1864(5):629-42.