

Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation

Fei Chen, Saeed Esmaili, Geraint B. Rogers, Elisabetta Bugianesi, Salvatore Petta, Giulio Marchesini, Ali Bayoumi, Mayada Metwally, Mahmoud Karimi Azardaryany, Sally Coulter, Jocelyn M. Choo, Ramy Younes, Chiara Rosso, Christopher Liddle, Leon A. Adams, Antonio Craxì, Jacob George, Mohammed Eslam

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & Σκοποί

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Nonalcoholic fatty liver disease -NAFLD) απαντάται στο ένα τέταρτο του ενήλικου πληθυσμού. Ένα σημαντικό υποσύνολο των ασθενών είναι λεπτοί, χωρίς να είναι καλά κατανοητή η υποκείμενη παθοφυσιολογία

Προσέγγιση & Αποτελέσματα

Διερευνήσαμε τον ρόλο των χολικών οξέων (bile acids -BAs) και του μικροβιώματος του εντέρου στην παθογένεση της “NAFLD των αδυνάτων”. Τα επίπεδα των χολικών αλάτων, του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 19 (fibroblast growth factor - FGF 19) (ενός δείκτη της δραστηριότητας του εντερικού υποδοχέα farnesoid X receptor [FXR]), της patatin-like phospholipase domain containing 3 (*PNPLA3*), παραλλαγών του transmembrane 6 superfamily member 2 (*TM6SF2*), και των χαρακτηριστικών των εντερικών μικροβιωμάτων σε λεπτόσωμους και μη λεπτόσωμους NAFLD ασθενείς διερευνήθηκε σε μια κοόρτη Καυκασίων ασθενών με ιστολογικά τεκμηριωμένη NAFLD (n = 538), σε υγιή λεπτόσωμα άτομα ως ομάδα ελέγχου (n = 30), και σε πειραματικά μοντέλα ποντικών. Οι λεπτόσωμοι ασθενείς με NAFLD είχαν ένα ευνοϊκότερο προφίλ μεταβολικών και ιστολογικών παραμέτρων σε σύγκριση με τους μη λεπτόσωμους NAFLD ασθενείς ($P < 0.05$ για όλες τις παραμέτρους). Τα επίπεδα χολικών αλάτων ήταν σημαντικά υψηλότερα στην

NAFLD με προχωρημένη ηπατική ίνωση, έναντι πρώιμων σταδίων ίνωσης. Οι αδύνατοι ασθενείς με NAFLD είχαν υψηλότερα επίπεδα δευτερογενών χολικών αλάτων και FGF19 στον ορό και ελαττωμένα επίπεδα 7- α -hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) ($P < 0.05$ για όλα τα ανωτέρω). Οι διαφορές αυτές ήταν εντονότερες στα πρώιμα έναντι των πιο προχωρημένων σταδίων ίνωσης ($P < 0.05$ και για τα δύο). Οι αδύνατοι ασθενείς εμφάνιζαν ένα διαφορετικό προφίλ εντερικού μικροβιώματος. Παρόμοια ευρήματα αναδείχθηκαν και σε μοντέλα αδύνατων και μη αδύνατων ποντικών με NAFLD. Η χορήγηση στους ποντικούς ενός αναστολέα του νατριοεξαρτώμενου μεταφορέα χολικών αλάτων της ψηκτροειδούς παρυφής (apical sodium-dependent BA transporter inhibitor (SC-435) οδήγησε σε σημαντική αύξηση του fgf15, σε μεταβολή του προφίλ των χολικών αλάτων και της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας, και σε βελτίωση της στεατοηπατίτιδας στο μοντέλο των αδύνατων ποντικών.

Συμπεράσματα

Οι διαφορές στη μεταβολική προσαρμογή μεταξύ λεπτόσωμων και μη, NAFLD ασθενών, τουλάχιστον εν μέρει, εξηγεί την παθοφυσιολογία και παρέχει θεραπευτικές επιλογές.

Σχόλιο άρθρου

Στη μεγάλη, άρτια σχεδιασμένη, και βασισμένη σε ιστολογική τεκμηρίωση κοόρτη Καυκάσιων ασθενών με NAFLD, οι Chen et al. επιχειρούν να διερευνήσουν τη διακριτή παθοφυσιολογική βάση της NAFLD των ατόμων με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (lean NAFLD), μιας ιδιαίτερης υποομάδας της NAFLD, η συχνότητα της οποίας προσδιορίστηκε στην παρούσα μελέτη στο 19% επί του συνόλου της νόσου. Οι ερευνητές αναδεικνύουν ένα διακριτό προφίλ, μεταβολικό, γενετικό, ιστολογικό, χολικών αλάτων, FXR δραστηριότητας και μικροβιακής χλωρίδας στους λεπτόσωμους NAFLD ασθενείς σε σχέση με τους NAFLD ασθενείς με αυξημένο BMI ή τα υγιή λεπτόσωμα άτομα. Τα ιδιαίτερα δε αυτά χαρακτηριστικά αναπαράγονται και σε αντίστοιχα πειραματικά μοντέλα NAFLD σε ποντικούς.

Πιο συγκεκριμένα και σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές¹, αναδεικνύεται ένα ευνοϊκότερο μεταβολικό και ιστολογικό προφίλ των αδύνατων NAFLD ασθενών, χαρακτηριζόμενο από μικρότερη ινσουλινοαντοχή, καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ και ηπιότερη ιστολογία ήπατος. Το ευνοϊκό αυτό προφίλ συνδέεται με τη στενή σχέση και αλληλεπίδραση των αυξημένων χολικών οξέων, που σύμφωνα με τους συγγραφείς λειτουργούν ως 'προστατευτικά της παχυσαρκίας', και του διαφοροποιημένου εντερικού μικροβιώματος στην 'NAFLD των αδυνάτων'. Η αλληλεπίδραση αυτή θεωρείται ότι ρυθμίζει τα μεταβολικά και ηπατικά χαρακτηριστικά της νόσου στην υποκατηγορία αυτή της NAFLD.

Σύμφωνα επομένως με τους ερευνητές της μελέτης, η ισορροπία και αλληλεπίδραση του συστηματικού μεταβολικού περιβάλλοντος με τις 'τοπικές' μεταβολές της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας και της φυσιολογίας των χολικών αλάτων αποτελεί την παθοφυσιολογική βάση που καθοδηγεί την εμφάνιση και την πρόοδο της νόσου στην 'NAFLD των αδυνάτων'.

Σχετική βιβλιογραφία

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2018;15:11-20.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30908>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας