

Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Modulating Gut Microbiota to Improve Severity?

Judith Aron-Wisnewsky, Moritz V. Warmbrunn, MaxNieuwdorp, KarineClément

Περίληψη άρθρου

Το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει ένα ρόλο στην παθοφυσιολογία των μεταβολικών παθήσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD), μέσω του εντεροηπατικού άξονα. Μέχρι σήμερα, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν έναν στόχο απώλειας βάρους 7% -10% για τη βελτίωση των χαρακτηριστικών της NAFLD. Παρόλα αυτά, εφόσον αυτός ο στόχος δεν επιτυγχάνεται εύκολα από όλους τους ασθενείς, αξιολογούνται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Αυτή η ανασκόπηση εστιάζει σε θεραπευτικές που στοχεύουν στη ρύθμιση/τροποποίηση του μικροβιώματος του εντέρου και του εντερο-ηπατικού άξονα. Σε αυτό το άρθρο θα συζητήσουμε με ποιο τρόπο τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά, τα συμβιοτικά, η μεταφορά μικροβιώματος των κοπράνων, οι πολυφαινόλες, οι ειδικές δίαιτες και οι παρεμβάσεις με άσκηση που έχουν διαπιστωθεί ότι τροποποιούν την υπογραφή του μικροβιώματος του εντέρου, βελτιώνουν την έκβαση της NAFLD και θα αναφέρουμε με λεπτομέρειες (όταν αυτές είναι διαθέσιμες) τους διαφορετικούς μηχανισμούς με τους οποίους μπορεί να προκύψουν αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα. Εκτός από τα προβιοτικά τα οποία έχουν ήδη δοκιμαστεί σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές σε ανθρώπους, οι περισσότερες από αυτές τις πιθανές θεραπευτικές πρακτικές μελετήθηκαν σε ζώα. Η αποτελεσματικότητά τους εξακολουθεί να απαιτεί επιβεβαίωση στους ανθρώπους χρησιμοποιώντας μελέτες με κατάλληλο σχεδιασμό.

Σχόλιο άρθρου

Σήμερα, η NAFLD, νόσος που αφορά εκατομμύρια ανθρώπους, εξακολουθεί να μην διαθέτει ικανοποιητική φαρμακευτική φάρετρα. Σε τυχαίοποιημένες μελέτες φαίνεται πως η απώλεια 7-10% του σωματικού βάρους βελτιώνει τα βιοχημικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, αλλά στην πραγματική ζωή είναι δύσκολο να επιτευχθεί και να διατηρηθεί. Η παθοφυσιολογία της NAFLD είναι εξαιρετικά περίπλοκη και περιλαμβάνει πολλαπλά μονοπάτια (π.χ. αντίσταση στην ινσουλίνη, φλεγμονή, λιποτοξικότητα, αυξημένη de-novo λιπογένεση, οξειδωτικό στρες, μικροβίωμα / δυσβίωση / μειωμένος πλούτος μικροβιακών γονιδίων, εντεροηπατική κυκλοφορία χολικών οξέων, αυξημένη εντερική διαπερατότητα / ενδοτοξιναιμία/ αυξημένη συγκέντρωση λιποπολυσακχαρίδης / TLR4 /MyD88 μονοπάτια, συστηματική φλεγμονή per-se, τροποποιημένη ανοσία, μεταβολίτες σχετιζόμενοι με τα μικρόβια).

Το μικροβίωμα του εντέρου, μια πολυπληθής «κοινότητα» μικροβίων που υπάρχει στο γαστρεντερικό σωλήνα, διαμορφώνεται από τις μακροχρόνιες διατροφικές μας συνθήκες και η τροποποίηση της διατροφής ρυθμίζει την σύστασή του, ενώ έχει μελετηθεί τόσο στην παχυσαρκία όσο και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο μειωμένος πλούτος μικροβιακών γονιδίων έχει συσχετιστεί με μια προφλεγμονώδη κατάσταση και με τροποποίηση του κλινικού φαινότυπου: επιδείνωση της παχυσαρκίας με κεντρική κατανομή και προδιάθεση για ΣΔ2 και ΑΥ. Οι παχύσαρκοι έχουν λιγότερα βακτήρια που 1) παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, 2) παράγουν υδρογόνο και μεθάνιο και 3) έχουν την ικανότητα να αντιμετωπίσουν οξειδωτικό stress (π.χ. *Akkermansia muciniphilia*), 4) μπορούν να παράγουν λιποπολυσακχαρίδη.

Η NAFLD συχνά σχετίζεται (σε επίπεδο ταξινομικής βαθμίδας-phylum) κατά το επίπεδο οικογένειας με μείωση των Rikenellaceae και Ruminococcaceae και αύξηση των Enterobacteriaceae. Σε επίπεδο γένους στη NAFLD διαπιστώνεται αύξηση *Escherichia* Dorea και μείωση *Anaerosporeobacter*, *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* και *Prevotella*. Αντίστοιχα, στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (F3-F4) διαπιστώνεται διαφορετική υπογραφή μικροβίων σε σχέση με υγιείς ή ασθενείς με ήπια ίνωση. Παρόλα αυτά τα ευρήματα των μελετών διαφέρουν ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι μεταβολικών διαταραχών στο προφίλ των ασθενών που μελετούν, τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας, την αγωγή, την εθνικότητα, το στάδιο της NAFLD και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωσή της. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μοντέλα που λειτουργούν ως μη επεμβατικοί βιοδείκτες που σχετίζονται με το μικροβίωμα και αναγνωρίζουν με ακρίβεια τους ασθενείς με NAFLD προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση.

Τα προβιοτικά ορίζονται ως ζωντανοί μικροοργανισμοί οι οποίοι όταν χορηγούνται σε επαρκή ποσότητα επάγουν ωφέλιμα αποτελέσματα στον ξενιστή. Οι Aron-Wisniewsky και συνεργάτες αναφέρουν στο άρθρο τους τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών στις οποίες έγινε σύγκριση των προβιοτικών με ψευδοφάρμακο (χωρίς τροποποίηση της διατροφής) σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη NAFLD. Καμία από τις μελέτες δεν είχε δεύτερη βιοψία και η εξέλιξη των αλλαγών στη στεάτωση αξιολογήθηκε με αξιόπιστους μη επεμβατικούς δείκτες (π.χ. MRI-PDFF) για τον προσδιορισμό των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων. Οι ασθενείς που έλαβαν «κοκτέιλ» προβιοτικών (συνήθως συνδυασμό ποικίλων *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*) για 3 ή 6 μήνες παρουσίασαν μείωση του ενδοηπατικού λίπους (40% καλή απόκριση, 47% σταθερή εξέλιξη, 13% αύξηση λίπους). Αντίστοιχα, μετά την χορήγηση των προβιοτικών παρατηρήθηκαν ωφέλιμες αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου. Άλλες μελέτες ανέφεραν και σημαντική μείωση της ALT, αλλά δεν έχει καταδειχθεί αντίστοιχα ωφέλιμο αποτέλεσμα στην εξέλιξη της ίνωσης. Συνολικά, οι μελέτες είναι ετερογενείς όσον αφορά στη διάρκεια, το καταληκτικό σημείο, το συνδυασμό των προβιοτικών και τη δοσολογία του, γεγονός που δυσχεραίνει τις συγκρίσεις.

Τα προβιοτικά επόμενης γενιάς (οι ζωντανοί συμβιωτικοί μικροοργανισμοί, που αναγνωρίζονται μέσω συγκριτικών αναλύσεων μικροβιώματος, οι οποίοι όταν χορηγούνται σε επαρκή ποσότητα επάγουν όφελος στον ξενιστή) θεωρείται ότι είναι ειδικοί για συγκεκριμένες παθήσεις. Όσον αφορά στην NAFLD (*Akkermansia muciniphila*, *Christensenella minuta*, *Parabacteroides goldsteinii*) υπάρχουν μόνο *in vitro* δεδομένα. Αισιόδοξα αποτελέσματα υπάρχουν από την χορήγηση λιραγλουτίδης σε ποντικούς η οποία οδήγησε σε αύξηση κατά 346% της *Akkermansia muciniphila* η οποία συσχετίστηκε με μείωση του ενδοηπατικού λίπους και της φλεγμονώδους διήθησης του ήπατος και με βελτίωση του εντερικού επιθηλίου.

Οι πολυφενόλες είναι συστατικά φυτικής προέλευσης (φρούτα και λαχανικά) που αποτελούν μια μεγάλη ομάδα βιοενεργών φυτοχημικών με αποδεδειγμένα οφέλη. Ένα μέρος τους απορροφάται στο λεπτό έντερο, αλλά μεγάλη ποσότητα αυτών βρίσκεται και στο παχύ έντερο όπου και υφίστανται επεξεργασία από το μικροβίωμα σε μεταβολίτες. Υπάρχουν μόνο *in vitro* δεδομένα τα οποία όμως καταδεικνύουν υποστροφή ή βελτίωση των χαρακτηριστικών της NAFLD μέσω της τροποποίησης του μικροβιώματος και του εντεροηπατικού άξονα. Τα περισσότερα μελετημένα είναι τα φλαβονοειδή (π.χ. συστατικά του πράσινου τσαϊού).

Τα πρεβιοτικά (υπόστρωμα το οποίο χρησιμοποιείται επιλεκτικά από τους ξενιστές μικροοργανισμούς επάγοντας όφελος στην υγεία, π.χ. ολιγοφρουκτόζη) φαίνεται ότι τροποποιούν το μικροβίωμα σε ποντίκια και ανθρώπους βελτιώνοντας την μεταβολική υγεία. Τα *in vitro* δεδομένα σε πειραματόζωα καταδεικνύουν μείωση βάρους, μείωση ινσουλινο-αντοχής, μείωση ενδοτοξιναιμίας και βελτίωση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού. Οι μελέτες σε ανθρώπους έχουν μικρό αριθμό ασθενών (7-14 άτομα) και έχουν αντιφατικά αποτελέσματα.

Υπάρχουν λίγες μελέτες για την αποτελεσματικότητα των συνβιοτικών (ένας συνδυασμός προ- και πρε-βιοτικών) στη NAFLD, αλλά τα καταληκτικά σημεία που έχουν επιλεγεί είναι απλώς έμμεσοι δείκτες της νόσου σε συνδυασμό με έλεγχο της στεάτωσης με υπερηχογράφημα ή της ίνωσης με παροδική ελαστογραφία και βέβαια είναι μικρής διάρκειας.

Η μεταφορά μικροβιώματος των κοπράνων (*fecal microbiota transfer*, FMT) τροποποιεί την σύνθεση και λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου και αντιπροσωπεύει μια καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση της NAFLD. Υπάρχουν δύο μελέτες σε ανθρώπους με μεταβολικό σύνδρομο που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η FMT από υγιείς δότες με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος βελτίωσε σημαντικά την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη, με ωφέλιμη απόκριση όμως μόνο στα άτομα με μειωμένο πλούτο μικροβιακών γονιδίων προ της αλλογενούς μεταφοράς, αποτέλεσμα που δεν είχε μεγάλη χρονική διάρκεια. Σε έτερη μελέτη διαπιστώθηκε αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και το μεταβολισμό των χολικών οξέων. Οι μελέτες σε ποντίκια

διαπίστωσαν μείωση των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων, βελτίωση της ιστολογίας, βελτίωση των τρανσαμινασών και της εντερικής διαπερατότητας, μερική διόρθωση της δυσβίωσης του μικροβιώματος και αύξηση της συγκέντρωσης του βουτυρικού των κοπράνων. Πρόκειται να γίνουν δύο μελέτες που θα αξιολογήσουν το αποτέλεσμα της μεταφοράς μικροβιώματος των κοπράνων ιστολογικά και με MRI (NCT03803540 και NCT02469272).

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στην NAFLD είναι γνωστά (μείωση δεικτών φλεγμονής, μείωση στεάτωσης, βελτίωση FIB-4 και ακαμψίας ήπατος στην παροδική ελαστογραφία, μείωση τρανσαμινασών) και υπάρχει η τάση πλέον η άσκηση έως και να χορηγείται δίκην «συνταγής» σε αυτούς τους ασθενείς. Η άσκηση αντοχής αλλάζει δραστικά τη σύσταση του μικροβιώματος και των σχετιζόμενων με τα μικρόβια κυκλοφορούντων μεταβολιτών σε υγιή άτομα που ασκούνται με ημιμαραθώνιο. Τα αποτελέσματα των μελετών σε ποντίκια καταδεικνύουν πολλαπλά ευεργετικά οφέλη (μείωση ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων, μείωση μικρο- και μακρο-αγγειακής στεάτωσης, βελτίωση της διαταραχής της σύστασης του μικροβιώματος, αύξηση του πλούτου των μικροβιακών γονιδίων στο άπω τμήμα του λεπτού εντέρου, αποκατάσταση της δυσλειτουργίας του εντερικού φραγμού και μείωση της ενδοτοξιναιμίας, βελτίωση του εντερο-ηπατικού άξονα). Δεν είναι σαφές εάν ισχύει το ίδιο σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο.

Η ανασκόπηση των Aron-Wisnewsky και συνεργατών καταλήγει σχολιάζοντας τα αποδεδειγμένα οφέλη της Μεσογειακής διατροφής με ή χωρίς απώλεια βάρους, με ή χωρίς άσκηση στην θεραπεία της NAFLD μέσω της τροποποίησης του εντερο-ηπατικού άξονα. Υπάρχουν κάποια δεδομένα για τροποποίηση του μικροβιώματος του εντέρου προς μια περισσότερο υγιή κατάσταση μετά από υψηλή συμμόρφωση στην Μεσογειακή διατροφή (μείωση E.Coli, αύξηση αναλογίας bifidobacterial / E.coli, αύξηση SFCA κοπράνων, αύξηση Prevotell). Επίσης, υπάρχουν δεδομένα ότι τα δημητριακά ολικής άλεσης βελτιώνουν την NAFLD μέσω της αύξησης του Clostridium leptum που εμπλέκεται στην παραγωγή βουτυρικού, το οποίο με τη σειρά του μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα σε πειραματόζωα. Αντίστοιχα, η χορήγηση Bifidobacteria και Lactobacilli βελτιώνει τις τιμές των τρανσαμινασών, την ιστολογική εικόνα, την επαγόμενη από την γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης, την αντοχή στη γλυκόζη και την φλεγμονώδη κατάσταση σε ποντίκια. Η διατροφή με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) αποτελεί άλλο ένα χαρακτηριστικό της Μεσογειακής διατροφής που μειώνει το ενδοπατικό λίπος αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδρασή της στο μικροβίωμα.

Η μελέτη του μικροβιώματος στην NAFLD καταδεικνύει την αιτιολογική του συνεισφορά, συμβάλει στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας του και αποκωδικοποιεί υπογραφές μικροβίων που συσχετίζονται με τη νόσο και τα στάδια της βαρύτητάς της.

Συμπερασματικά, με το δεδομένο ότι η παθοφυσιολογία της NAFLD εμπλέκει πολλαπλά μονοπάτια που ενδέχεται να ποικίλουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ασθενών είναι μάλλον ελκυστικό να προσδοκούμε ότι στο μέλλον η αλλαγή τρόπου ζωής και διατροφής θα συνδυάζεται με θεραπευτικές που θα περιλαμβάνουν τροποποίηση του μικροβιώματος του εντέρου και βελτίωση της νόσου. Υπάρχουν *in vitro* και *in vivo* υποσχόμενα δεδομένα αποτελεσματικότητας για πρεβιοτικά, συνβιοτικά, πολυφαινόλες ή μεταφορά μικροβιώματος των κοπράνων που θα πρέπει να ελεγχθούν με μεταγραφική έρευνα στον άνθρωπο. Ίσως, στο μέλλον, παχύσαρκοι και διαβητικοί ασθενείς θα μπορούν να χρησιμοποιούν την υπογραφή του μικροβιώματός τους ακόμη και για την επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής ή για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητάς της.

Link άρθρου: <https://doi.10.1053/j.gastro.2020.01.049/>

Βιβλιογραφία

1. Caussy, C., Tripathi, A., Humphrey, G. et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 10, 1406 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09455-9>
2. Ahn SB, Jun DW, Kang B-K, et al. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2019;9:5688.
3. Groot P de, Scheithauer T, Bakker GJ, et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut* 2020 Mar;69(3):502-512.
4. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2018;120:164–175
5. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2018;120:164–175

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας