

Vitamin D Receptor Activation in Liver Macrophages Ameliorates Hepatic Inflammation, Steatosis, and Insulin Resistance in Mice

Bingning Dong, Ying Zhou, Wei Wang, Jessica Scott, KangHo Kim, Zhen Sun, Qi Guo, Yang Lu, Naomi M. Gonzales, Huaizhu Wu, Sean M. Hartig, Robert Brian York, Feng Yang, David D. Moore

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & Σκοποί

Η επαγόμενη από την παχυσαρκία χρόνια φλεγμονή αποτελεί στοιχείο-κλειδί στην παθογένεση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (nonalcoholic fatty liver disease-NAFLD) και της ινσουλινοαντοχής. Η έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μακροφάγα σε μεταβολικούς ιστούς προάγει την πρόοδο της νόσου. Σε μοντέλο ποντικών, επαγόμενης από δίαιτα παχυσαρκίας (diet-induced obesity -DIO), η ενεργοποίηση των εγκατεστημένων στο ήπαρ μακροφάγων ή των κυττάρων του Kupffer (Kupffer cells-KCs) οδηγεί σε φλεγμονώδη απόκριση, η οποία προσελκύει τα κυκλοφορούντα μακροφάγα, προάγει την ανάπτυξη λιπώδους ήπατος, και τελικά συμβάλλει στη διαταραχή της ευαισθησίας του ήπατος στην ινσουλίνη. Τα ηπατικά μακροφάγα εκφράζουν υψηλότερα επίπεδα υποδοχέων βιταμίνης D (vitamin D receptors -VDRs) μεταξύ των μη παρεγχυματικών κυττάρων, ενώ η έκφραση VDR είναι πολύ χαμηλή στα ηπατοκύτταρα. Η ενεργοποίηση της VDR ασκεί αντιφλεγμονώδεις δράσεις στα ανοσοκύτταρα.

Προσέγγιση & Αποτελέσματα

Βρήκαμε ότι η ενεργοποίηση του VDR προκαλεί ισχυρές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις στα μακροφάγα ήπατος ποντικών, που απομονώθηκαν είτε από DIO ήπατα, είτε από ποντικούς με γενετική απώλεια του *Vdr*, που ανέπτυξαν ηπατική

φλεγμονή σε ηλικία 6 μηνών. Υπό συνθήκες χρόνια φλεγμονής DIO μοντέλου, η ενεργοποίηση του VDR από το ανάλογο της βιταμίνης D καλσιποτριόλη, μείωσε την ηπατική φλεγμονή και στεάτωση, βελτιώνοντας σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η υπερινσουλιναϊκή ευγλυκαιμική καθήλωση της γλυκόζης (hyperinsulinemic euglycemic clamp) ανέδειξε ότι η ενεργοποίηση του VDR αύξησε σημαντικά το ρυθμό έγχυσης γλυκόζης, ενώ η ηπατική παραγωγή γλυκόζης μειώθηκε σημαντικά. Η πρόσληψη γλυκόζης από τους μύες και τον λιπώδη ιστό δεν επέδειξε παρόμοιες επιδράσεις, υποδηλώνοντας ότι η βελτιωμένη ευαισθησία τους ήπατος στην ινσουλίνη αποτελεί τον πρωταρχικό παράγοντα που συμβάλλει στις ευεργετικές επιδράσεις της ενεργοποίησης του VDR. Τελικά, η ειδική εκκαθάριση των ηπατικών μακροφάγων με θεραπεία με clodronate λιποσώματα, εξάλειψε σε σημαντικό βαθμό τις ευεργετικές μεταβολικές επιδράσεις της καλσιποτριόλης, επιβεβαιώνοντας ότι η ενεργοποίηση της VDR στα ηπατικά μακροφάγα απαιτείται για το αντιδιαβητικό αποτέλεσμα

Συμπεράσματα

Η ενεργοποίηση των VDRs των ηπατικών μακροφάγων με συνδέτες της βιταμίνης D απάλυνε την ηπατική φλεγμονή, τη στεάτωση και την αντοχή στην ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα αυτά προτείνουν θεραπευτικά παραδείγματα για την θεραπεία της NAFLD και του τύπου II διαβήτη.

Σχόλιο άρθρου

Η μελέτη των Dong et al. αναδεικνύει σε ζωικά πειραματικά μοντέλα την ευεργετική επίδραση της ενεργοποίησης του υποδοχέα της βιταμίνης D (Vitamin D Receptor-VDR) στον έλεγχο της ηπατικής φλεγμονής και στεάτωσης και στη βελτίωση της ινσουλινοαντοχής. Η ευεργετική δε αυτή επίδραση φαίνεται να διαμεσολαβείται μέσω των ηπατικών μακροφάγων (ιδίως των Kupffer κυττάρων), τα οποία χαρακτηρίζονται και από την υψηλότερη VDR έκφραση σε σχέση με τα υπόλοιπα κύτταρα του ήπατος. Αναδεικνύει, ως εκ τούτου, την ενεργοποίηση του VDR των

ηπατικών μακροφάγων, ως έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο της λιπώδους νόσου του ήπατος και του σακχαρώδους διαβήτη.

Η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στον Σακχαρώδη Διαβήτη και τη λιπώδη νόσο του ήπατος είχε αποτελέσει αντικείμενο κλινικών μελετών στο παρελθόν, χωρίς ωστόσο συνεπή τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς τους [1,2,3]. Η φαρμακολογική πρόκληση που ενδεχομένως θα βελτιώσει αυτά τα δεδομένα αφορά στη χρήση των κατάλληλων αγωνιστών του VDR που θα επιτύχουν, αφενός υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις του αγωνιστή στους ιστούς/κύτταρα ενδιαφέροντος (κύτταρα Kupffer ήπατος) με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών νανοϊατρικής, αφετέρου ασφάλεια ως προς την επίδρασή τους στα επίπεδα ασβεστίου (ο VDR αγωνιστής της παρούσας μελέτης, η καλσιποτριόλη, φαίνεται να μην επιδρά στα επίπεδα ασβεστίου παρά τη χρόνια χορήγηση του). Απαιτούνται ως εκ τούτου περαιτέρω μελέτες τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, οι οποίες θα ξεκαθαρίσουν την κλινική συσχέτιση της έλλειψης βιταμίνης D και μεταβολικών νοσημάτων, και θα διερευνήσουν την κλινική χρησιμότητα της κατάλληλης στόχευσης του VDR υποδοχέα των μακροφάγων στον Σακχαρώδη Διαβήτη και στη λιπώδη νόσο του ήπατος.

Σχετική βιβλιογραφία

1. Wu, C., et al., *Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis*. *Metabolism*, 2017. **73**: p. 67-76.
2. Mousa, A., et al., *Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo- controlled trial*. *Am J Clin Nutr*, 2017. **105**(6): p. 1372-1381.
3. Li, X., et al., *The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Nutrients*, 2018. **10**(3)

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30937>

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