

Chronic Liver Diseases and the Microbiome: Translating Our Knowledge of Gut Microbiota to Management of Chronic Liver Disease

Chathur Acharya, MD, Jasmohan S Bajaj, MD

Περίληψη άρθρου

Η χρόνια ηπατοπάθεια αγγίζει το μέγεθος μιας επιδημίας χάρη στον αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας, της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ παγκοσμίως. Οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος, ακόμη και αν έχουν νόσο τελικού σταδίου. Οι ενδείξεις ότι σε πολλές παθήσεις του ήπατος εκπορεύονται από το μικροβίωμα του εντέρου αυξάνονται, επομένως, χρειάζονται καλύτερες διαγνωστικές, προγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις που βασίζονται στη γνώση του μικροβιώματος του εντέρου. Εξετάζουμε τις ερωτήσεις που πρέπει να απαντηθούν ώστε να μεταφραστεί με επιτυχία σε πράξη η γνώση μας για το μικροβίωμα του εντέρου και οι αλλαγές που συσχετίζονται με ηπατοπάθεια.

Σχόλιο άρθρου

Εδώ και αρκετά έτη η σύνθεση και η λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου απασχολούν ερευνητικά πολλές ομάδες παγκοσμίως καθώς φαίνεται πως έχει σημαντική σχέση με την υγεία του ήπατος. Οι Acharya και Bajaj στο *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* δημοσιεύουν την ανασκόπησή τους για το μικροβίωμα του εντέρου ουσιαστικά συνθέτοντας την ως τώρα γνώση μας με βάση τη βιβλιογραφία, σχολιάζοντας τα εμπόδια που υπάρχουν και προσεγγίζοντας τις μελλοντικές κατευθύνσεις.

Στο άρθρο σημειώνεται ότι στην προκίρρωτική περίοδο κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης φλεγμονής στο ήπαρ και της εξέλιξης της ίνωσης υπάρχει τροποποίηση του άξονα εντέρου-ήπατος όσον αφορά στη συνολική ποικιλομορφία, μείωση των φύλων με ευεργετικά βακτήρια (Firmicutes) και αύξηση των φύλων Bacteroidetes και Proteobacteria τα οποία τείνουν να περιέχουν παθοβιωτικά (π.χ. στις ιογενείς ηπατίτιδες) και μάλιστα πολύ πριν εγκατασταθεί η κίρρωση. Γνωρίζουμε ότι οι θεραπείες της χρόνιας HCV λοίμωξης (peg-IFN, DAAs) επιδρούν με διαφορετικό τρόπο στην δυσβίωση. Στην NAFLD υπάρχει περίσσεια παθοβιωτικών σε κόπρανα, αίμα αλλά και ηπατικό ιστό (ενδοηπατική δυσβίωση) η οποία επιδεινώνεται όσο εξελίσσεται η ίνωση και συσχετίζεται με τον

μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπών. Όμως, δεν είναι εύκολο να διακριθεί η επίδραση κάθε συνιστώσας του μεταβολικού συνδρόμου ξεχωριστά. Αντίστοιχα, στην αλκοολική ηπατίτιδα υπάρχει σημαντική δυσβίωση (λόγω της άμεσης τοξικότητας του αλκοόλ στο βλεννογόνο και το μικροβίωμα), η οποία όμως αναστρέφεται μετά τη διακοπή του αλκοόλ. Στην αυτοάνοση ηπατίτιδα έχει διαπιστωθεί αύξηση της *Veillonella* (ένα πιθανό παθοβιωτικό), όπως και στην PSC, ενώ στην PBC έχει αναφερθεί η αύξηση του πληθυσμού 8 γενών μικροβίων. Ένα μέρος της δυσκολίας έγκειται στο γεγονός ότι το φάσμα της χρόνιας ηπατοπάθειας από την αρχή του νοσήματος οιασδήποτε αιτιολογίας εξελίσσεται στην πορεία δεκαετιών, συνεπώς είναι δύσκολο να προσεγγισθεί η φυσική ιστορία σε συνδυασμό με τη χλωρίδα του εντέρου.

Το μικροβίωμα φαίνεται πως έχει μη αιτιολογικό ρόλο στην πρόκληση και την εξέλιξη των ηπατοπαθειών, αλλά συνεισφέρει στην παθογένεση και την εξέλιξη επειδή μέσω της δυσβίωσης επιταχύνει την ανάπτυξη της ίνωσης μέσω αύξησης της φλεγμονής. Για παράδειγμα, στην αλκοολική νόσο του ήπατος οδηγεί σε άμεση ηπατοτοξικότητα μέσω δυσβίωσης που μεσολαμβάνεται από υπερανάπτυξη μικροβίων στο λεπτό έντερο, την υπερανάπτυξη μικροβίων στο παχύ έντερο ή την άμεση τοξικότητα στο μικροβίωμα και από άμεση τοπική βλάβη στον εντερικό φραγμό με αποτέλεσμα αυξημένη βακτηριακή διαμετάθεση και αύξηση της φλεγμονής. Ταυτόχρονα, όσο εξελίσσεται η ίνωση στο ήπαρ η παραγωγή χολικών οξέων που συσχετίζονται άμεσα με βακτηριακή δυσβίωση μειώνεται με αποτέλεσμα να υπάρχει μικρότερη ρύθμιση προς τα πάνω του FXR η οποία μεσολαμβάνεται από δευτερογενή χολικά οξέα (ο μετασχηματισμός τους γίνεται από συγκεκριμένα μικρόβια όπως είναι η ομάδα των *Clostridium XVIa*). Για παράδειγμα, στην NAFLD ενδεχομένως υπάρχει αντίστοιχο μονοπάτι που οδηγεί σε δυσβίωση προκαλώντας λειτουργικές αλλαγές που σχετίζονται με το μεταβολισμό των χολικών οξέων. Όμως, η εξέλιξη της ίνωσης επηρεάζεται και από έτερα προϊόντα των μικροβίων του εντέρου (π.χ. τριμεθυλαμίνες, αμμωνία, τρυπτοφάνη, αμινοξέα βραχείας αλύσου). Ίσως η διερεύνηση της λειτουργικής προοπτικής της αλληλεπίδρασης του μικροβιώματος και των προϊόντων του να είναι πιο ενδιαφέρουσα από την διερεύνηση της σύστασής του. Σήμερα, υπάρχουν ορισμένα ερευνητικά μοντέλα σε πειραματόζωα που προσπαθούν να προσεγγίσουν την επίδραση των προϊόντων του μικροβιώματος. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι στην παθογένεση και την εξέλιξη της ηπατοπάθειας διαδραματίζουν ρόλο μύκητες και ιοί.

Είναι δύσκολο να προσεγγίσουμε την επίδραση της διατροφής στο μικροβίωμα του εντέρου και την ηπατοπάθεια καθώς μελέτες σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές καταλήγουν σε διαφορετικά συμπεράσματα, χαρακτηρίζονται από διαφορετική εθνική καταγωγή, διαφορετικές συνήθειες στη διατροφή και έχουν διαφορές και στην επικρατούσα αιτιολογία ηπατοπάθειας ανά περιοχή. Πάντως φαίνεται να υπάρχει παρόμοια τάση στη δυσβίωση του εντέρου. Οι μελέτες είναι μικρές και είναι δύσκολο να γενικευθούν για τους παραπάνω λόγους όμως φαίνεται πως η πλούσια διατροφή σε άπεπτες ίνες προάγει την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs) τα οποία ενισχύουν την υγεία του εντέρου και βελτιώνουν συνολικά την ποικιλομορφία του μικροβιώματος. Επίσης, είναι σημαντικό ότι έχει διαπιστωθεί ότι το μικροβίωμα αρχίζει να εξελίσσεται στην παιδική ηλικία και συνεχίζει να εξελίσσεται όσο ο άνθρωπος μεγαλώνει και αλλάζει η διατροφή του.

Η αλλαγή της εγκεφαλικής λειτουργίας στην χρόνια ηπατοπάθεια αποτελεί μια συνέπεια του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, ακόμη και πριν την εγκατάσταση της κίρρωσης. Για παράδειγμα στην αλκοολική νόσο του ήπατος ο εγκέφαλος είναι ευάλωτος σε άτομα με αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου ώστε να εμφανίζεται κατάθλιψη, άγχος και επιθυμία για αλκοόλ ακόμη και μετά τη διακοπή του, επιδεινώνεται δε από τις διατροφικές ανεπάρκειες που προκύπτουν από την κατάχρηση. Σε πρόσφατη μελέτη μεταμόσχευσης κοπράνων σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση (Hepatology 2020) με σκοπό την τροποποίηση του άξονα εντέρου-ήπατος-εγκεφάλου διαπιστώθηκε μείωση της επιθυμίας για αλκοόλ, μείωση της κατανάλωσης και μείωση των σχετιζόμενων με το αλκοόλ νοσηλείων για 6 μήνες. Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αποτελεί την κλασική συσχετιζόμενη με το μικροβίωμα επιπλοκή του άξονα εντέρου-ήπατος-εγκεφάλου και είναι το αποτέλεσμα της συστηματικής ενδοτοξιναιμίας και φλεγμονής που επιδεινώνει τη νευροφλεγμονή με την αμμωνία να εκδηλώνει τη νευροτοξική της επίδραση. Πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ διαπίστωσε ότι συγκεκριμένη μικροβιακή υπογραφή σε σάλιο και κόπρανα μπορεί να είναι ένα εργαλείο διάγνωσης της ελάχιστης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε κίρρωτικούς που εξετάζονται στο πλαίσιο εξωτερικών ιατρείων με αποτελέσματα παρόμοια με τα ψυχομετρικά τεστ ανίχνευσης. Η τρίτη ηλικία (>65 ετών) τείνει να έχει παθολογική σύσταση μικροβιώματος το οποίο επιδεινώνεται με τις συννοσηρότητες, τις νοσηλείες, την έκθεση σε αντιβιοτικά και αυξάνει την ευθραυστότητά της. Ειδικότερα, οι ηλικιωμένοι

κίρρωτικοί τείνουν να έχουν περαιτέρω επιβάρυνση του άξονα εντέρου-ήπατος-εγκεφάλου.

Προς το παρόν το μικροβίωμα του εντέρου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της χρόνιας ηπατοπάθειας. Στο μέλλον όμως ενδέχεται να είναι χρήσιμος ο συνδυασμός μεταγονιδιωματικής, κλινικών μεταδεδομένων και ηπατικής βιοχημείας στη διάκριση της κίρρωσης από τα ήπια στάδια ίνωσης στο ήπαρ (μη επεμβατικός βιοδείκτης), πρόβλεψης της ανάγκης νοσηλείας, διάγνωσης της ελάχιστης εγκεφαλοπάθειας ή υποτροπής της σοβαρής, πρόβλεψης της άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας. Ενδιαφέροντα δεδομένα υπάρχουν και για την εμφάνιση ΗΚΚ καθώς η υπερανάπτυξη του E.coli στο έντερο ίσως έχει προγνωστική αξία, αν και σε άλλες μελέτες το ΗΚΚ συσχετίστηκε με μείωση των γενών που παράγουν βουτυρικό και αύξηση των γενών που παράγουν παθογόνο λιποπολυσακχαρίδη.

Η τροποποίηση του μικροβιώματος ως τρόπος αντιμετώπισης της χρόνιας ηπατοπάθειας εξελίσσεται ταχέως. Υπάρχουν πολλές μελέτες που διερευνούν την θεραπευτική δυναμική των προβιοτικών στη NAFLD με σκοπό τη βελτίωση της στεάτωσης και της ίνωσης με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Τα περισσότερα σκευάσματα περιέχουν είδη Lactobacillus που παράγουν SCFAs και βελτιώνουν την υγεία του παχέος εντέρου. Άλλα περιέχουν Bifidobacterium και είδη Lactobacillus. Με βάση ορισμένες μελέτες, ενδεχομένως να προλαμβάνουν την ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Κυκλοφορούν σε διαφορετικούς συνδυασμούς, με διαφορετική διάρκεια αγωγής (1 εβδ. έως 6 μήνες), δεν έχουν ελεγχθεί από το FDA. Στην αντιμετώπιση της NASH μελετάται επίσης σκευάσμα με μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούν τον άξονα FXR/FGF-19 και χολικά οξέα, ενώ για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας μελετάται η μεταμόσχευση μικροβιώματος των κοπράνων (κάψουλες από του στόματος και υποκλυσμοί), επιπλέον της λακτουλόζης και της ριφαξιμίνης, καθώς και σε μελέτη φάσης 1 στην PSC και την αυτοάνοση ηπατίτιδα. Η μεταμόσχευση κοπράνων αφορά επιλεγμένο πληθυσμό και απαιτεί στενή παρακολούθηση καθώς έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς.

Προς το παρόν υπάρχουν πάρα πολλές ασάφειες για το μικροβίωμα στην χρόνια ηπατοπάθεια: είναι αιτία ή συνέπεια αυτής; Υπάρχουν πολλές δυσκολίες πρόσβασης στην εξέτασή του πληθυσμού, της λειτουργίας και των προϊόντων του και των δευτερογενών

μεταβολιτών των συστατικών της τροφής και η διερεύνηση φέρει ένα σημαντικό κόστος. Η κλινική του χρησιμότητα μένει να διευκρινισθεί.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.056/>

Βιβλιογραφία

1. Johnson AJ, Zheng JJ et al. A Guide to Diet-Microbiome Study Design. *Frontiers in Nutrition* 2020 Jun 12;7:79
2. Ghosh TS, Rampelli S et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020;69:1218-1228

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας