

# Mikrobiomet ved kronisk leversygdom

Erik Christensen

## STATUSARTIKEL

Abdominalcenter K,  
Medicinsk Gastro-  
enterologisk Sektion,  
Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger  
2019;181:V07180485

Det humane mikrobiom er et komplekst økosystem af mikroorganismer, der består af bakterier, vira, protozoer og svampe på menneskers ydre og indre overflade. Da kun få mikroorganismer kan dyrkes, har nyere teknikker såsom 16S ribosomal ribonukleinsyresekventering og den nyere metagenomanalyse gjort det muligt at studere mikrobiomet i detaljer på kort tid [1].

Selv om mikrobiomet kun vejer 1-2 kg, indeholder det mere end ti gange flere celler og mindst 100 gange flere gener end selve den menneskelige krop. Langt den største del af mikrobiomet udgøres af tarmfloraen, hvori der indgår op mod 1.000 forskellige arter, som i millioner af år har levet i fredelig symbiose med værtsorganismen [1].

Allerede *Ilya Metjnikov*, der modtog Nobelprisen i 1908, søgte at fremme sundheden ved at forbedre tarmfloraen, men først omkring midten af 1990'erne begyndte forskningen i probiotika, og udtrykket »microbiome« fremkom så sent som i 2001 [2].

Tarmfloraen etableres under fødslen ved overførsel af mikroorganismer fra moderen under fosterets passage gennem fødselsvejen. Herefter afhænger mikrobiomets sammensætning af, hvad der indtages igennem munden. I **Tabel 1** nævnes de vigtigste faktorer, der påvirker mikrobiomet [1, 3, 4].

I **Tabel 2** gives en summarisk oversigt over de vigtigste funktioner, som tarmens mikrobiom har for værtsorganismen [1]. Af kroppens makrofager er 80% lokaliseret i leveren, som derfor er en vigtig barriere mod indtrængende bakterier og deres produkter fra tarmen [5].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Almindeligvis anses mikroorganismer for at være vigtige sygdoms-agentia, der bør bekæmpes – ofte med antibiotika.
- ▶ Der er nu betydelig evidens for at: 1) de symbiotiske mikroorganismer, der findes i tarmen (tarmmikrobiomet), har vigtige funktioner for et godt helbred, 2) mikrobiomet kan blive lidende (dysbiotisk) pga. skadelige påvirkninger – herunder antibiotika, og at dysbiose synes at have en vigtig rolle i patogenese og udvikling af vigtige leversygdomme herunder cirrose og nonalkoholisk steatohepatitis.
- ▶ Disse resultater tyder på, at tiltag for at normalisere et dysbiotisk tarmmikrobiom vil indgå i forebyggelse og behandling af vigtige leversygdomme.

## TABEL 1

Faktorer, der kan influere mikrobiomet og måske være medvirkende til dysbiose i tarmen [1, 3, 4].

Fødselsmåde: naturlig eller ved kejsersnit
Genetiske faktorer
Lokalitet
Kost
Alkohol
Stress
Miljøforurenende stoffer
Antibiotika Tungmetaller
Ikkenedbrydelige organiske stoffer
Pesticider
Nanomaterialer
Tilsætningsstoffer i maden: E-numre

## DYSBIOSE

Ved dysbiose forstås: 1) tab af gavnlige mikroorganismer, 2) overvækst af potentielt patogene mikroorganismer og/eller 3) tab af mikrobiel diversitet. Hyppigst ses en kombination af disse ændringer [1]. Der opstår således en ubalance i mikrobiomet, hvilket kan medføre forskellige sygdomme, herunder metaboliske sygdomme såsom fedme og diabetes mellitus, hjerte-kar-sygdomme, inflammatorisk tarmsygdom, colon irritabile, autoimmune sygdomme samt Alzheimers demens.

## ÅRSAGER TIL DYSBIOSE

Mange af de faktorer, der kan påvirke mikrobiomet (Tabel 1), kan potentielt også medføre dysbiose. Et stort antal stoffer (E-numre [4]) er tilladt for at »forbedre« levnedsmidternes smag, farve, konsistens og holdbarhed, men disse stoffers virkning på mikrobiomet var ikke kendt på godkendelsestidspunktet og kendes fortsat ikke.

I denne artikel præsenteres en kortfattet oversigt over den nyere evidens for, at dysbiose kan være af væsentlig patogenetisk betydning for leversygdomme [6]. Tarmen er det første organ, og leveren er det næste, der via portåren udsættes for eventuelle skadelige stoffer, der er forårsaget af dysbiose i tarmen.

TABEL 2

## Vigtige funktioner af tarmens mikrobiom [2].

## Indflydelse på

Modning og videre udvikling af immunsystemet  
 Overvækst af patogene mikroorganismer: beskyttende indflydelse  
 Proliferation af værtsceller  
 Vaskularisation i værtsorganismen  
 Intestinale endokrine funktioner  
 Neurologisk signalering  
 Knogledensitet  
 Energiproduktion: kortkædede fedtsyrer

## Biosyntese af

Vitaminer  
 Steroidhormoner  
 Neurotransmittorer

## Metabolisme af

Forgrenede og aromatiske aminosyrer  
 Forskellige fødebestanddele  
 Galdesalte  
 Medikamenter  
 Xenobiotika

## NONALKOHOLISK STEATOHEPATITIS

Nonalkoholisk steatohepatitis (NASH), der karakteriseres af metabolisk syndrom, hepatisk steatose og leverinflammation, er en tiltagende hyppig leversygdom, specielt i USA. Ved denne sygdom er der påvist varierende grader af dysbiose (Tabel 3) [6]. Af særlig interesse er påvisning af en øget forekomst af alkoholproducerende bakterier (*Escherichia*) i tarmen samt forhøjede alkoholkoncentrationer hos børn og unge med NASH [7]. Selv om disse fund ikke er blevet bekræftet i andre undersøgelser [8], har det været muligt at fremsætte en hypotese, der forener de forskellige resultater, om, at NASH i betydeligt omfang skyldes endogen produktion af alkohol i tarmbakterier og i realiteten er en endogen alkoholisk fedtleversygdom [9]. Argumenterne herfor er: 1) Der er histopatologiske lighedspunkter imellem NASH og alkoholisk leversygdom, 2) alkohol produceret af tarmbakterierne omdannes allerede i et vist omfang i tarmen (af tarmbakterier) til acetaldehyd, således at alkohol ikke nødvendigvis kan påvises i blodet, 3) ekstrahepatisk acetaldehyd dannet i tarmen er meget mere hepatotoksisk end det i leveren dannede acetaldehyd, der metaboliseres næsten udelukkende i leverens mitokondrier, 4) tarmbakterier kan producere alkohol i en meget større mængde end den, der anses for nødvendig for at fremkalde cirrose hos mennesket, 5) alle de gener, der er involveret i metabolismen af endogent alkohol, er opreguleret i NASH-leveren, og 6) alkoholdehydrogenase 4 er markant opreguleret i leveren, hvilket tyder på, at leveren udsættes for alkohol i betydeligt omfang ved NASH.

Andre forhold, der bidrager til patogenesen ved

NASH, er bl.a. brudte *tight junctions* mellem tarmepitelcellerne, hvilket medfører øget tarmpermeabilitet med translokation af mikrober og mikrobielle substanser herunder endotoksin (lipopolysakkarid (LPS)) og nonoxidative etanolmetabolitter [10]. Prævalensen af bakteriel overvækst er også øget ved NASH [11]. Alle disse forhold bidrager til at aktivere et immunologisk respons med frigørelse af cytokiner, hvilket medfører inflammation og fibrose i leveren [12].

Muligheden for, at tarmbakterier under visse omstændigheder kan danne betydelige mængder alkohol, har formentlig været grunden til, at pattedyr inklusive mennesket igennem evolutionen har udviklet en stor kapacitet til at metabolisere dette stof (mere end 10 g/time).

Indtil nu er der ikke publiceret kontrollerede kliniske forsøg med mennesker, hvor man har undersøgt effekten af at normalisere mikrobiomet ved NASH.

## ALKOHOLISK LEVERSYGDOM

Ikke alle alkoholikere udvikler cirrose. Dette skyldes genetiske faktorer hos personen samt miljøfaktorer, såsom kost og et ændret mikrobiom i tarmen. Forsøg på mus tyder på, at bakterielle endotoksiner fra tarmen kan være medvirkende til den alkoholinducerede vævsskade [13], der kun forekommer hos en del af dem, der har en stor alkoholindtagelse.

Der er påvist et reduceret antal bakterioidearter i colonbiopsier hos alkoholikere (Tabel 3) [14]. Dette var ledsaget af forøgede niveauer af proteobakterier. Disse ændringer var korreleret med en høj koncentration af serumendotoksin hos en del af patienterne, hvilket ty-

TABEL 3

## Betydende ændringer af tarmmikrobiomet ved nogle vigtige leversygdomme [6].

Patologi	Ændringer i fremherskende mikroorganismer: række, familie, slægt, art
Rask	Status quo: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria
Nonalkoholisk fedtleversygdom inkl. NASH	Øget: Bacteroidetes <sup>a</sup> , Proteobacteria, Enterobacteriaceae herunder <i>Escherichia</i> Reduceret: Firmicutes
Alkoholisme	Øget: Proteobacteria Reduceret: Bacteroidetes
Alkoholisk hepatitis	Øget: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i>
Primær skleroserende kolangitis	Øget: <i>Veillonella</i> , <i>Enterococcus</i> , Fusobacteria, <i>Lactobacillus</i> Reduceret: mangfoldighed af arter
Cirrose	Øget: patogene arter inkl. Enterobacteriaceae, Staphylococcaceae, Enterococcaceae Reduceret: autoktone bakterier inkl. Lachnospiraceae/ <i>Ruminococcus</i> , Clostridiales XIV
Hepatocellulært karcinom	Øget: <i>E. coli</i>

NASH = nonalkoholisk steatohepatitis.

a) Nogle undersøgelser rapporterer reduktion eller ingen ændring.

der på bakteriel translokation til blodet betinget af en kompromitteret tarmbarriere. Dysbiosen, der er fremkaldt af kronisk alkoholoverforbrug, ser ud til at holde sig i lang tid.

### ALKOHOLISK HEPATITIS

Den alvorlige sygdom alkoholisk hepatitis har også vist sig at være forbundet med signifikant tarmdysbiose (Tabel 3).

Overførsel af mikrobiota fra en patient med svær alkoholisk hepatitis til bakteriefrie mus fremkaldte hos disse øget intestinal permeabilitet, større translokation af mikrobiomkomponenter og inflammation i leveren [15].

Udover at ændre tarmens bakterielle sammensætning har alkohol også vist sig at ændre sammensætningen af tarmens svampearter. Alkoholafhængige mennesker har reduceret svampediversitet og overvækst af *Candida*-arter [16].

### PRIMÆR SKLEROSENDE KOLANGITIS

Ved den kroniske sygdom primær skleroserende kolangitis (PSC), som ofte er associeret med inflammatorisk tarmsygdom (IBD), især ulcerøs kolitis, er der også påvist tarmdysbiose (Tabel 3). Typen af dysbiosen var uafhængig af, om der også var IBD [17].

Som beskrevet i en nyligt publiceret, norsk oversigtsartikel [18] har andre fundet en bakteriediversitet, der var markant reduceret sammenlignet med den normale diversitet, og en anden global mikrobiel sammensætning end både den normale og den hos patienter med colitis ulcerosa, ligesom der også er fundet en betydelig overrepræsentation af *Veillonella*.

I dyremodeller med bakteriel overvækst er der fundet PSC-lignende forandringer i leveren, hvilket kan forhindres ved hjælp af antibiotika [19]. Dyrkede ko-

langiocytter fra patienter med PSC viser øget følsomhed over for *pathogen-associated molecular patterns*, som er molekylære mønstre (f.eks. LPS), der er karakteristiske for en given type mikrober [20].

### CIRROSE

Ved cirrose, som er slutstadiet af kronisk leversygdom, er der også fundet dysbiose (Tabel 3). Flere intestinale faktorer bidrager til udviklingen af cirrose, herunder lækage af tarmbakterier og deres produkter gennem tarmepitelet med portalblodet til leveren, hvor der udløses et kraftigt immunrespons.

Bakteriel overvækst med translokation af bakterierne og deres endotoksiner (herunder LPS, flagellin, peptidoglykan og bakterielt DNA) krydser et mere permeabelt tarmepitel, hvorved leveren udsættes for immunaktiverende bakterienedbrydningsprodukter [21]. Dette forværres yderligere af den portale hypertension og endoteldysfunktionen, samtidig med at portosystemisk shuntning øger afgivelsen af disse bakterielle nedbrydningsprodukter til det systemiske kredsløb, som har en mindre effektiv retikuloendotelial funktion [22].

Endotoksinerne aktiverer de hepatiske makrofager, hvilket inducerer produktion af proinflammatoriske cytokiner, såsom tumornekrosefaktor- $\alpha$  og interleukin-8, som udløser migration af neutrofile leukocytter og monocytter til leveren [23]. Dette fører til leverskade, systemisk inflammation og immunforstyrrelser, der øger risikoen for infektion og sepsis, blødning, hepatisk encefalopati samt leverinsufficiens [24].

Udviklingen af tarmdysbiose hænger årsagsmæssigt sammen med patogenesen af cirrose og med progression til slutstadiet. Kvantitative metagenomiske analyser har vist, at mange mikrobielle gener er markant forskellige hos patienter med cirrose og sunde kontrolpersoner [25].

Det er blevet postuleret, at nedsat produktion af kortkædede fedtsyrer (SCFA), antibakterielle peptider og ændringer i galdesyreproduktion forårsaget af tarmdysbiose alle bidrager til forværring af cirrosen og udvikling af hepatisk encefalopati. En reduktion i SCFA-producerende Lachnospiraceae kan også øge colon-pH og dermed øge produktion og absorption af ammonium, hvilket resulterer i hepatisk encefalopati [26].

Spytdysbiose er også for nylig blevet rapporteret at være til stede hos patienter med cirrose med et systemisk og bukkalt proinflammatorisk miljø. Spytdysbiose var i et studie mere udtalt hos patienter, der havde cirrose og flere leverrelaterede hospitalsindlæggelser [27].

Det kan ikke udelukkes, at dysbiosens karakteristika kan være forskellig ved forskellige typer af cirrose.

### HEPATOCELLULÆRT KARCINOM

Præliminære observationer tyder på, at dysbiose også kan spille en rolle ved hepatocellulært karcinom (Tabel



TABEL 4

Behandling af dysbiose i tarmen [6].

Behandling	Effekt
Kostændring	Sund, uforarbejdet kost uden tilsætningsstoffer med en øget mængde fibre kan ændre mikrobiomet i gavnlig retning
Præbiotika: ikkefordøjelige fiberforbindelser, inulin, galacto-oligosakkarider	Fremmer vækst eller aktivitet af gavnlige mikroorganismer i tarmen
Probiotika: levende mikroorganismer, især <i>Lactobacillus</i> og <i>Bifidobacterium</i> , indtagelse i tilstrækkelig mængde	Probiotika har en gavnlig effekt på hepatisk encefalopati: reducerer arteriel ammoniumkoncentration, hospitalsindlæggelser, komplikationer [29]
Synbiotika: indeholder præbiotika og probiotika, hvor præbiotika favoriserer specifikke probiotika	Øger ikkeureaseproducerende <i>Lactobacillus</i> -arter, reducerer encefalopati, plasmaammonium, endotoksæmi
Transplantationaffæcesbakterier fra raske individer	I et kontrolleret forsøg ved cirrose ses færre hospitalsindlæggelser, mindre encefalopati, mindre dysbiose [30]

3) [28], men flere og større studier er nødvendige for at be- eller afkræfte denne sammenhæng.

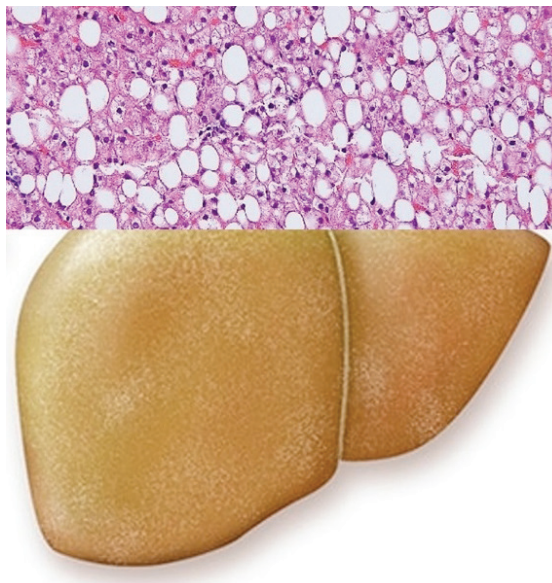
### BEHANDLING

I Tabel 4 gives der en oversigt over de behandlinger, der menes at have en gavnlig effekt mht. at revertere dysbiosen og genskabe et sundt mikrobiom. I mange tilfælde vil det være naturligt at forsøge effekten af en sund, uforarbejdet, overvejende plantebaseret kost med en tilstrækkelig mængde fibre og uden tilsætningsstoffer, evt. i kombination med probiotika. Probiotika har vist sig at have en gavnlig effekt ved hepatisk encefalopati [29] (Tabel 4). Præbiotika og synbiotika kan evt. forsøges, men der er brug for flere undersøgelser, før deres plads i behandlingen kan fastlægges.

Transplantation af fæcesbakterier fra raske har i et kontrolleret forsøg kunnet reducere encefalopati graden ved cirrose [30] (Tabel 4). Denne behandling vil blive mere anvendelig og kunne få større udbredelse, når bakterierne kan overføres ved peroral indtagelse i coatede kapsler, der først frigør bakterierne langt nede i tarmen.

### KONKLUSION

Allerede i denne tidlige fase af udforskningen af mikrobiomet er der ved flere leversygdomme påvist dysbiose, som kan være af patofysiologisk betydning. Dette øger fokus på de miljøfaktorer, herunder antibiotika, kulhydrat- og fedtrig kost, tilsætningsstoffer, miljøgifte m.m., som potentielt kan fremkalde og vedligeholde dysbiose, og som derfor bør søges minimeret. Der er allerede nu visse holdepunkter for, at man ved tiltag, der kan påvirke mikrobiomet i en gunstig retning såsom restriktiv anvendelse af antibiotika og tilsætningsstoffer og indtagelse af en sundere, fiberrig og mindre forarbejdet kost, efterhånden vil kunne reducere incidens og sygelighed af en betydelig del af de mest almindelige kroniske leversygdomme. Der er behov for yderligere forskning for: 1) at identificere de bedste metoder til at normalisere mikrobiomet og 2) at fastlægge, i hvilken grad dette vil mindske symptomerne og forbedre overlevelsen ved de kroniske leversygdomme.



Nonalkoholisk steatohepatitis – alkoholproducerende tarmbakterier?

### SUMMARY

Erik Christensen:

The gut microbiome is important in chronic liver disease  
Ugeskr Læger 2019;181:V07180485

There is increasing evidence of gut dysbiosis being a significant factor in the development and progression of important chronic liver diseases including non-alcoholic steatohepatitis (NASH), alcoholic liver disease, primary sclerosing cholangitis and cirrhosis. Dysbiotic microbiota and their toxic metabolites translocate across the gut epithelium via the portal vein and cause damage to the liver. In NASH, alcohol-producing gut bacteria may be critical for its development. Therapeutic measures to normalise the gut microbiota with diet, probiotics or transplantation of normal microbiota seem to have a beneficial effect.

**KORRESPONDANCE:** Erik Christensen.

E-mail: erik.christensen.01@regionh.dk

**ANTAGET:** 31. oktober 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 7. januar 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.
2. Podolsky SH. Metchnikoff and the microbiome. *Lancet* 2012;380:1810-1.
3. Jin Y, Wu S, Zeng Z et al. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ Pollut* 2017;222:1-9.
4. E number. [https://en.wikipedia.org/wiki/E\\_number](https://en.wikipedia.org/wiki/E_number) (25. jun 2018).
5. Balmer ML, Slack E, de Gottardi A et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra66.
6. Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:192-202.
7. Zhu L, Baker SS, Gill C et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013;57:601-9.
8. Wieland A, Frank DN, Harnke B et al. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1051-63.

9. de Medeiros IC, de Lima JG. Is nonalcoholic fatty liver disease an endogenous alcoholic fatty liver disease? *Med Hypotheses* 2015;85:148-52.
10. Luther J, Garber JJ, Khalili H et al. Hepatic injury in nonalcoholic steatohepatitis contributes to altered intestinal permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015;1:222-32.
11. Miele L, Valenza V, la Torre G et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1877-87.
12. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:7381-91.
13. Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017;66:806-815.
14. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G966-G978.
15. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016;65:830-9.
16. Yang AM, Inamine T, Hochrath K et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *J Clin Invest* 2017;127:2829-41.
17. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016;65:1681-9.
18. Hov JR, Karlsen TH. The microbiome in primary sclerosing cholangitis: current evidence and potential concepts. *Semin Liver Dis* 2017;37:314-31.
19. Lichtman SN, Keku J, Clark RL et al. Biliary tract disease in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth. *Hepatology* 1991;13:766-72.
20. Mueller T, Beutler C, Picó AH et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int* 2011;31:1574-88.
21. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422-33.
22. Cirera I, Martin Bauer T, Navasa M et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-7.
23. Singh R, Bullard J, Kalra M et al. Status of bacterial colonization, toll-like receptor expression and nuclear factor-kappa B activation in normal and diseased human livers. *Clin Immunol* 2011;138:41-9.
24. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014;60:940-7.
25. Qin N, Yang F, Li A et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014;513:59-64.
26. Chen Y, Yang F, Lu H et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:562-72.
27. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB et al. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2015;62:1260-71.
28. Grat M, Wronka KM, Krasnodębski M et al. Profile of gut microbiota associated with the presence of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis. *Transplant Proc* 2016;48:1687-91.
29. Zhao LN, Yu T, Lan SY et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: an update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:674-82.
30. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Hepatology* 2017;66:1727-38.