



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Διερεύνηση της συσχέτισης της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης
του λεπτού εντέρου με την υπερδυναμική κυκλοφορία, την
καρδιακή λειτουργία, τη νεφρική λειτουργία και την κλινική
έκβαση σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος**

ΟΛΓΑ ΑΛΕΞΙΟΥ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Διερεύνηση της συσχέτισης της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης
του λεπτού εντέρου με την υπερδυναμική κυκλοφορία, την
καρδιακή λειτουργία, τη νεφρική λειτουργία και την κλινική
έκβαση σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος**

ΟΛΓΑ ΑΛΕΞΙΟΥ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης της κ. Αλεξίου Όλγας: 16-03-2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 776α/03-04-2015

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Μπαλταγιάννης Γεράσιμος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Χριστοδούλου Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Καλαμπόκης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 04-06-2015

«Διερεύνηση της συσχέτισης της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με την υπερδυναμική κυκλοφορία, την καρδιακή λειτουργία, τη νεφρική λειτουργία και την κλινική έκβαση σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1121α/26-09-2024

1. Μπαλταγιάννης Γεράσιμος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Καλαμπόκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κατσάνος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Χριστάκη Ειρήνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Λιάμης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 03-10-2024

Ιωάννινα 11-11-2024

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή ξεκίνησε το 2017 υπό την επίβλεψη του κ. Γεράσιμου Μπαλταγιάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας. Το θέμα αυτό, αποτέλεσε μια πρόκληση λόγω της σημαντικής αύξησης του ερευνητικού ενδιαφέροντος για το ρόλο του μικροβιώματος στην ανθρώπινη υγεία σε συνδυασμό με το μειωμένο αριθμό μελετών για το μικροβίωμα στα ελληνικά νοσοκομεία. Συγκεκριμένα, η μελέτη επικεντρώθηκε στη συσχέτιση της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης του μικροβιώματος του εντέρου σε ασθενείς με ασκίτη. Η συσχέτιση ανάμεσα στην κίρρωση και την ΒΥΛΕ έχει αναφερθεί πρώτη φορά το 1957 και ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των ασθενών με κίρρωση είναι η αύξηση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων η οποία συνοδεύεται από την μειωμένη εμφάνιση των ωφέλιμων βακτηρίων. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια διερεύνηση του επιπολασμού της ΒΥΛΕ σε κίρρωτικούς ασθενείς και μια προσπάθεια συσχέτισής της με την υπερδυναμική κυκλοφορία, την καρδιακή και νεφρική λειτουργία, τη βαρύτητα της νόσου, την εμφάνιση λοιμώξεων και τη ρήξη αντιρρόπησης (ασκίτης, ηπατονεφρικό σύνδρομο, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, κίρσορραγία, εγκεφαλοπάθεια).

Όλη η πορεία της διατριβής μέχρι και την υποστήριξή της, μπορεί να χαρακτηριστεί ως μια διαδρομή απαιτητική, γεμάτη, αντοχή αλλά αρκετά δημιουργική και αποδοτική τόσο ως προς τα αποτελέσματα που μας απέφερε όσο και ως προς τις γνώσεις που απέκτησα.

Η μελέτη που παρουσιάζεται σε αυτή τη διατριβή δε θα ήταν εφικτό να πραγματοποιηθεί χωρίς την πολύτιμη βοήθεια πολλών ανθρώπων, τόσο σε επίπεδο συνεργασίας όσο και σε επίπεδο πολύτιμης υποστήριξης σε επιστημονικό αλλά και ψυχολογικό επίπεδο.

Θα ήθελα να ξεκινήσω με τις πιο θερμές ευχαριστίες μου και την ευγνωμοσύνη μου για τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας, κ. Γεράσιμο Μπαλταγιάννη. Αρχικά, οφείλω να τον ευχαριστήσω για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε για την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος. Η συνεργασία μας, που αριθμεί πολλά έτη, οδήγησε σε μια πορεία συνεχούς εκπαίδευσης και στη συνεχή απόκτηση γνώσεων. Ήταν πάντα παρόν τόσο για τις επαγγελματικές και ερευνητικές μου

ανησυχίες όσο και για τις προσωπικές μου δυσκολίες και ανησυχίες που παρουσιάστηκαν. Ήταν πάντα διαθέσιμος, με συμβουλευτική διάθεση και βοηθητικός σε όποιον τομέα χρειάστηκε και ανοίγοντας μου δρόμους για νέες προοπτικές.

Επίσης, οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Γεώργιο Καλαμπόκη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας, ο οποίος αποτέλεσε έναν εξαιρετικό συνεργάτη αφού η βοήθειά του ήταν ζωτικής σημασίας, τόσο στη δημιουργία του πρωτοκόλλου εργασίας όσο και στην επεξεργασία και ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης. Ο κ. Καλαμπόκης ήταν παρών καθ' όλη τη διάρκεια της ερευνητικής μου και εκπαιδευτικής μου δραστηριότητας, πάντα διαθέσιμος για την επίλυση αποριών, για το ευχάριστο κλίμα που προσέφερε στην όλη πορεία μου και για τις ευχάριστες και εποικοδομητικές συζητήσεις.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή και Διευθυντή της Γαστρεντερολογικής Κλινικής, κ. Δημήτριο Χριστοδούλου για τη φιλοξενία και την εμπιστοσύνη να εργασθώ στην κλινική καθώς και τη συνεχή βοήθεια και παρουσία του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κ. Κωνσταντίνο Κατσάνο, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας, την κα Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, την κα Χριστάκη Ειρήνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας, και τον κ. Λιάμη Γεώργιο, Καθηγητή Παθολογίας, για την αποδοχή να βρίσκονται στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή ως μέλη της, αλλά και για την πολύ εποικοδομητική συνεργασία μας τόσο σε επίπεδο γνώσεων όσο και σε επίπεδο ψυχολογίας.

Φυσικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, η οποία ήταν εκεί όλα αυτά τα χρόνια να με στηρίζει με κάθε τρόπο και τους φίλους μου, οι οποίοι ήταν δίπλα μου στην προσπάθειά μου από την αρχή μέχρι το τέλος και έζησαν την αγωνία μου και το άγχος μου για την επιτυχή ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής.

Πίνακας Περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ.....	13
1.1. ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ.....	13
1.2. ΣΤΟΜΑΧΟΣ.....	14
1.3. ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ.....	16
1.4. ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ	19
1.5. ΠΑΓΚΡΕΑΣ	20
1.6. ΉΠΑΡ.....	21
1.7. ΟΡΘΟΝ.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ.....	24
2.1. ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ ΕΝΤΕΡΟΥ	24
2.2. ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ, ΒΑΣΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΤΗΝ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ	25
2.3. ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ	29
2.3.1 Λιπαρά οξέα βραχέως αλύσου (SCFAs).....	30
2.3.2 Σύνθεση βιταμινών.....	31
2.3.3. Συμμετοχή στην άμυνα του οργανισμού	32
2.4. ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	33
2.5. ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΒΥΛΕ).....	38
3.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΒΥΛΕ.....	39
3.2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΒΥΛΕ	40
3.3. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΥΛΕ.....	40
3.4. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΒΥΛΕ	42
3.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΥΛΕ	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΒΥΛΕ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ	46
4.1. ΒΥΛΕ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	46
4.2. ΒΥΛΕ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΚΙΡΡΩΣΗ ΉΠΑΤΟΣ.....	50
5.1. ΒΥΛΕ ΚΑΙ ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.....	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ	57
ΣΚΟΠΟΣ.....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	61
7.1. ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	61
7.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....	61
7.3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΒΥΛΕ	63
7.4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ.....	63
7.5. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE (MELD)	64
7.6. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ CHILD-PUGH.....	64
7.7. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ	65

7.7.1.	<i>Δραστικότητα ρενίνης του πλάσματος (plasma renin activity, PRA).....</i>	<i>65</i>
7.7.2.	<i>Αλδοστερόνη.....</i>	<i>65</i>
7.7.3.	<i>Επίπεδα της πρωτεΐνης πρόσδεσης λιποπολυσακχαριτών (lipopolysaccharide-binding protein, LBP)</i>	<i>66</i>
7.7.4.	<i>Παράγοντα νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor, TNF-α).....</i>	<i>67</i>
7.7.5.	<i>Ιντερλευκίνη 6 (IL-6).....</i>	<i>67</i>
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ		69
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....		76
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....		79
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....		80
SUMMARY		82
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....		84

Κεφάλαιο 1^ο: Ανατομία και φυσιολογία γαστρεντερικού σωλήνα

Η απαραίτητη ενέργεια, που απαιτείται για την επιβίωση του ανθρώπου, εξασφαλίζεται από την διάσπαση των θρεπτικών ουσιών τα οποία βρίσκονται στις τροφές. Οι θρεπτικές ουσίες εισέρχονται στον οργανισμό ύστερα από την επεξεργασία (καταβολισμός) από το πεπτικό σύστημα με σκοπό την απορρόφησή τους από τον οργανισμό. Η επεξεργασία αυτή των τροφών καλείται πέψη και αφορά την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών, του νερού, των ανόργανων αλάτων από το πεπτικό σύστημα.

Το πεπτικό σύστημα αποτελείται από το γαστρεντερικό σωλήνα και τους αδένες που είναι προσαρτημένοι σε αυτόν (σιελογόνοι αδένες, πάγκρεας, ήπαρ, χοληδόχος κύστη). Τα επιμέρους τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα είναι η στοματική κοιλότητα, ο φάρυγγας, ο οισοφάγος, ο στόμαχος, το λεπτό έντερο (δωδεκαδάκτυλος, νήστιδα, ειλεός), το παχύ έντερο (σκωληκοειδής απόφυση, τυφλό έντερο, κόλον-ανιόν εγκάρσιο, κατión σιγμοειδές-ορθό έντερο) και τον πρωκτό. Ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι περίπου εννέα μέτρα και διαπερνά το σώμα ξεκινώντας από την στοματική κοιλότητα και καταλήγοντας στον πρωκτό. Και τα δύο άκρα του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ανοιχτά προς το εξωτερικό περιβάλλον, γεγονός που σημαίνει ότι ο αυλός του γαστρεντερικού σωλήνα είναι συνεχής με το εξωτερικό περιβάλλον και αποτελεί μέρος του.

Οι προσαρτημένοι αδένες είναι όργανα τα οποία παράγουν και αποθηκεύουν εκκρίσεις οι οποίες διευκολύνουν την πέψη και την απορρόφηση της τροφής. Οι εκκρίσεις εισρέουν στο γαστρεντερικό σωλήνα μέσω αγωγών (1).

1.1. Οισοφάγος

Αφού αρχικά η τροφή τεμαχισθεί και αναμιχθεί με το σίελο προωθείται από το στόμα διαμέσου του φάρυγγα και του οισοφάγου στο στόμαχο. Ο βλωμός της τροφής μετακινείται με τη συστολή των σκελετικών και λείων μυϊκών ινών διαδοχικά με κατεύθυνση προς το στόμαχο. Η τροφή στον στόμαχο φτάνει μέσω τριών φάσεων. Αρχικά με την εκούσια φάση κατάποσης, αρχίζει η διαδικασία της κατάποσης. Στη συνέχεια ακολουθεί μία ακούσια φάση, η φαρυγγική φάση, που συνίσταται στη δίοδο

της τροφής από το φάρυγγα στον οισοφάγο. Τέλος η οισοφαγική φάση κατάποσης, μεταφέρει την τροφή από τον οισοφάγο προς το στόμαχο. Η κατάποση είναι μια αντανakλαστική αντίδραση η οποία ελέγχεται από το κέντρο κατάποσης στον προμήκη.

Ο οισοφάγος είναι ένας μυομεμβρανώδης σωλήνας που συνδέει το φάρυγγα με το στόμαχο με μήκος περίπου 25 με 30 εκ. Εκτείνεται από τον 6^ο έως τον 10^ο με 11ο σπόνδυλο. Εσωτερικά καλύπτεται από κολλαγόνο και ένα ελαστικό δίκτυο, το οποίο αποτελείται από κύτταρα που εκκρίνουν βλέννα. Η προώθηση του βλωμού πραγματοποιείται μέσω περισταλτικών κυμάτων τα οποία έχουν διάρκεια 9 δευτερόλεπτα (2).

1.2. Στόμαχος

Ο στόμαχος συνδέεται κεφαλικά με τον οισοφάγο και περιφερικά με τον δωδεκαδάκτυλο, βρίσκεται στην άνω κοιλία και εκτείνεται από την αριστερή υποχόνδρια χώρα προς την επιγάστρια και ομφαλική χώρα. Είναι ένας σακοειδής θάλαμος σε σχήμα J και έχει δύο στόμια το οισοφαγικό, που βρίσκεται αριστερά του δέκατου θωρακικού σπονδύλου περίπου δύο εκατοστά κάτω από το διάφραγμα, και το πυλωρικό στόμιο, που βρίσκεται δεξιά του πρώτου οσφυϊκού σπονδύλου.

Διαιρείται σε πέντε μέρη βάση των ανατομικών, ιστολογικών και λειτουργικών διαφορών των τμημάτων του. Τα τμήματα αυτά είναι, η καρδιά μία μικρή και δύσκολα αναγνωρίσιμη περιοχή δίπλα στην γαστροοισοφαγική συμβολή, ο πυθμένας ή θόλος που βρίσκεται προς τα άνω και αριστερά της γαστροοισοφαγικής συμβολής, το σώμα το οποίο αποτελεί το βασικό τμήμα του στομάχου, το άντρο και ο πυλωρός ο οποίος αποτελεί το τερματικό άκρο του στομάχου, είναι κυλινδρικού σχήματος και δρα ως φραγμός μεταξύ του στομάχου και του άνω μέρους του λεπτού εντέρου.

Επίσης το τοίχωμα του στομάχου αποτελείται από τέσσερις διαφορετικούς χιτώνες, τον βλεννογόνο, τον υποβλεννογόνο, τον μυϊκό και τον ορογόνο.

Ο στόμαχος αποτελεί την πιο διευρυμένη μοίρα του πεπτικού σωλήνα και έχει τρεις κύριες λειτουργίες.

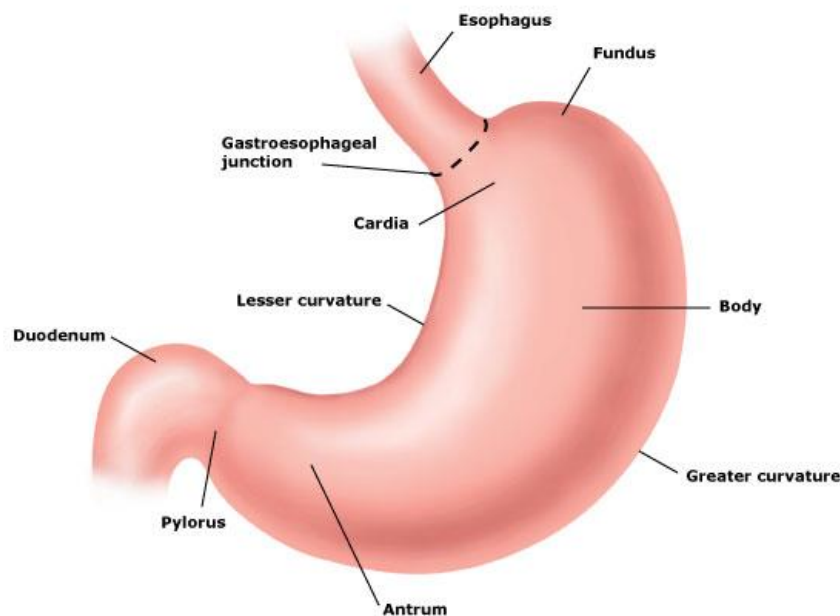
1) Την αποθήκευση της τροφής

Η χωρητικότητα του φτάνει έως και ενάμιση λίτρο. Η αποθήκευση της τροφής διαρκεί μέχρι την εκκένωση του λεπτού εντέρου.

2) Την ανάμειξή της τροφής με το γαστρικό υγρό προς σχηματισμό ημίρρευστου υγρού.

Ο στόμαχος εκκρίνει υδροχλωρικό οξύ, το οποίο συμβάλει στην πέψη της τροφής, και πεψίνη ένα ένζυμο υπεύθυνο για την πέψη των πρωτεϊνών. Με την βοήθεια αυτών των παραγόντων καθώς και με τις μυϊκές κινήσεις που πραγματοποιούνται η προσληφθείσα τροφή αλέθεται και αναμειγνύεται δημιουργώντας ένα παχύρευστο υγρό γνωστό ως χυμός (3).

3) Την ρύθμιση του ρυθμού προώθησης του περιεχομένου προς το λεπτό έντερο.



Εικόνα 1: Δομή στομάχου. Ο στόμαχος είναι ένας σακοειδής θάλαμος σε σχήμα J και έχει δύο στόμια το οισοφαγικό. Διαιρείται σε πέντε μέρη βάση την καρδία, τον πυθμένα ή θόλο, το σώμα, το άντρο και τον πυλωρό.

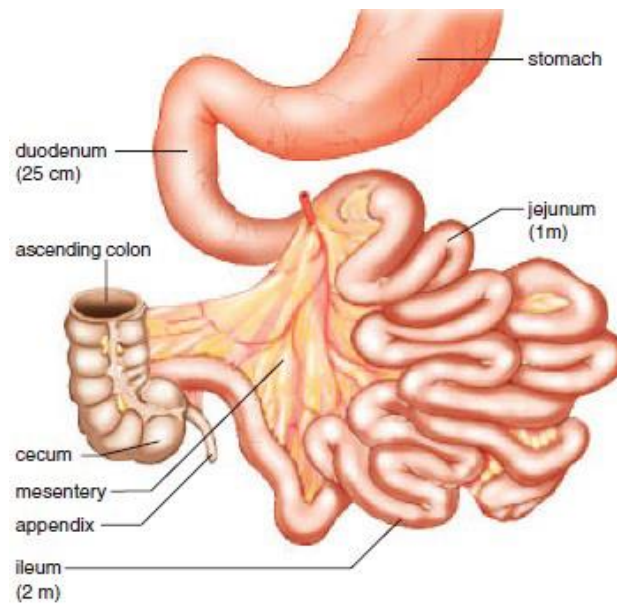
1.3. Λεπτό έντερο

Το λεπτό έντερο αποτελεί τη συνέχεια του στομάχου, ξεκινά από τον πυλωρό και εκτείνεται μέχρι το παχύ έντερο. Αποτελείται από τρεις μοίρες, τον δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλεό.

Ο δωδεκαδάκτυλος αποτελεί την πρώτη και σχετικά ακίνητη μοίρα του λεπτού εντέρου. Το μήκος του είναι περίπου ίσο με το εύρος δώδεκα δακτύλων (εξού και η ονομασία) και συνδέει το στομάχι με τη νήστιδα. Είναι ένα οπισθοπεριτοναϊκό όργανο και μόνο ένα τμήμα του καλύπτεται από το περιτόναιο, σχηματίζει μια αγκύλη που μοιάζει με το λατινικό γράμμα C και μέσα στην κεφαλή του βρίσκεται το πάγκρεας. Διακρίνεται περαιτέρω σε τέσσερις μοίρες, την ανώτερη ή βολβό, τη νεφρική (σε αυτήν εκβάλλει η χοληδόχος κύστη και ο μείζον παγκρεατικός πόρος), την προαορτική, την ανιούσα.

Η νήστιδα έχει μήκος περίπου δυόμιση μέτρα και μετατρέπεται βαθμιαία στον ειλεό ο οποίος έχει μήκος περίπου στα 4 μέτρα. Οι έλικες της νήστιδας καταλαμβάνουν το άνω και αριστερό μέρος την κοιλιάς, ενώ του ειλεού το κάτω και δεξί τμήμα. Στο τέλος του ειλεού υπάρχει μια βαλβίδα, η ειλεοκολική βαλβίδα μέσω της οποίας το εντερικό περιεχόμενο προωθείται στο παχύ έντερο.

Τα τοιχώματα του εντέρου επίσης διακρίνονται σε τέσσερις χιτώνες οι οποίοι είναι ίδιοι με αυτούς του στομάχου όπως αναφέρθηκαν προηγουμένως. Το λεπτό έντερο αποτελεί την σημαντικότερη θέση απορρόφησης θρεπτικών στοιχείων (αμινοξέων, σακχάρων και λιπών) και εκκρίνονται ένζυμα τα οποία ολοκληρώνουν την διεργασία της πέψης. Ο βλεννογόνος του λεπτού εντέρου παρουσιάζει πολυάριθμες πτυχές οι οποίες εμφανίζουν προεκβολές, τις εντερικές λάχνες, με αποτέλεσμα την αύξηση του εμβαδού της επιφάνειάς του προς μεγαλύτερη απορρόφηση (4).



Εικόνα 2: Ανατομία λεπτού εντέρου. Το λεπτό έντερο αποτελεί την συνέχεια του στομάχου, ξεκινά από τον πυλωρό και εκτίνεται μέχρι το παχύ έντερο. Αποτελείται από τρεις μοίρες, τον δωδεκαδάκτυλο, την νήστιδα και τον ειλεό.

Εντερικές Λάχνες

Οι εντερικές λάχνες είναι δακτυλιοειδείς προεκβολές του βλεννογόνου που καλύπτονται από εντεροκύτταρα και λίγα βλεννοπαραγωγά κύτταρα. Οι λάχνες αυξάνουν την απορροφητική επιφάνεια του εντέρου και στην επιφάνειά τους βρίσκονται διάφορα πεπτικά ένζυμα. Το χόριο τέλος αποτελεί τον άξονα των λαχνών, το οποίο περιέχει κολλαγόνο, ινοβλάστες, θεμέλια ουσία, αιμοφόρα αγγεία, χυλοφόρα αγγεία, T-λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα (παραγωγή IgA), ηωσινόφιλα, μακροφάγα και τέλος λείες μυϊκές ίνες (5).

Κινητικότητα Λεπού Εντέρου

Το λεπτό έντερο είναι ένας σωλήνας περίπου 6 μέτρων και αντιστοιχεί στα $\frac{3}{4}$ του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο χυμός συνήθως τον διατρέχει σε δύο έως τέσσερις ώρες. Η κινητικότητα του λεπτού εντέρου συμβάλει στην ανάμειξη, απορρόφηση και προώθηση του χυμού προς το παχύ έντερο. Ο πιο συχνός τύπος κίνησης του λεπτού εντέρου είναι ο μεταμερισμός, ο οποίος χαρακτηρίζεται από συσπάσεις οι οποίες υποδιαίρουν το λεπτό έντερο σε μικρότερα τμήματα. Κατά τον μεταμερισμό ο χυμός

αναμιγνύεται με τα πεπτικά εκκρίματα και έρχεται σε επαφή με την επιφάνεια του βλεννογόνου. Τέλος ένας δεύτερος τρόπος κίνησης είναι η περίσταση η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική σύσπαση διαδοχικών τμημάτων, δημιουργώντας συσπάσεις οι οποίες κινούνται κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα με κατεύθυνση προς το ορθό (6).

Συσταλτική συμπεριφορά του Λεπτού Εντέρου

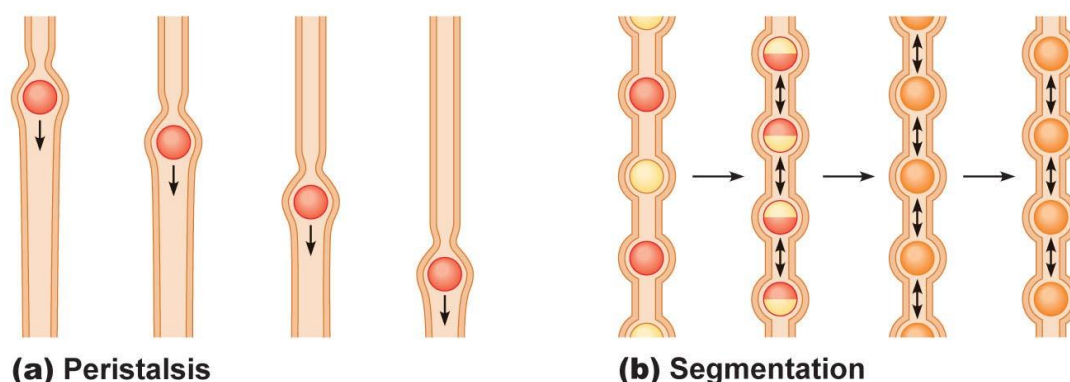
Οι συσπάσεις του δωδεκαδάκτυλου αναμειγνύουν το χυμό με τα παγκρεατικά και χολικά εκκρίματα. Οι συσπάσεις του ακολουθούν τις συσπάσεις του άντρου του στομάχου με αποτέλεσμα την αποτροπή επανόδου του περιεχομένου του δωδεκαδακτύλου στο στόμαχο. Στη νήστιδα η συσταλτική δραστηριότητα διεξάγεται συνήθως κατά ριπές μεταξύ των οποίων παρεμβάλλονται διαλείμματα.

Ο σχετικά μικρός ρυθμός προώθησης του χυμού στο λεπτό έντερο, έχει ως σκοπό την πέψη και απορρόφηση της τροφής. Η σπουδαιότητα του χαμηλού αυτού ρυθμού προώθησης αποδεικνύεται όταν η χρήση διαφόρων παραγόντων μεταβάλλει τον ρυθμό αυτό π.χ. τα οπιούχα και συγκεκριμένα η κωδεΐνη μειώνουν σημαντικά τη συχνότητα και τον όγκο των κενώσεων ως αποτέλεσμα της μειωμένης κινητικότητας του λεπτού εντέρου και της παράτασης τους χρόνου διέλευσης του περιεχομένου στη νήστιδα. Ο αυξημένος αυτός χρόνος διέλευσης επιτρέπει την πληρέστερη απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, αλάτων και ύδατος στο λεπτό έντερο, έτσι στο κόλον εισέρχεται μικρότερος όγκος από το φυσιολογικό. Αντίθετο αποτέλεσμα φαίνεται πως έχει το καστορέλαιο το οποίο χαρακτηρίζεται ως ισχυρό καθαρτικό λόγω των υδροξυλιωμένων λιπαρών οξέων που περιέχει, τα οποία διεγείρουν την κινητικότητα του λεπτού εντέρου μειώνοντας τον χρόνο παραμονής στην νήστιδα. Έτσι τα άλατα και το νερό μεταφέρονται στο κόλον με ρυθμό που υπερκαλύπτει την ικανότητά του να τα απορροφήσει οδηγώντας έτσι σε διάρροιες (7).

Εντερικά Αντανακλαστικά

Ορισμένα εντερικά αντανακλαστικά μπορούν να εκδηλωθούν κατά μήκος μεγάλου τμήματος του εντέρου και εξαρτώνται από την λειτουργία τόσο των ενδογενών όσο και των εξωγενών νεύρων. Η υπερδιάταση ενός τμήματος του εντέρου έχει ως αποτέλεσμα την χάλαση των λείων μυών του εντέρου, με την απόκριση αυτή να καλείται ως εντεροεντερικό αντανακλαστικό. Ο στόμαχος και το τελικό τμήμα

του ειλεού αντιδρούν επίσης αντανακλαστικά με τις έντονες εκκριτικές και κινητικές λειτουργίες του στομάχου να αυξάνουν την κινητικότητα του τελικού τμήματος του ειλεού και έτσι να επιτυγχάνεται η κίνηση του χυμού μέσω του ειλεοτυφλικού σφικτήρα, η απόκριση αυτή καλείται γαστροειλεϊκό αντανακλαστικό (8).

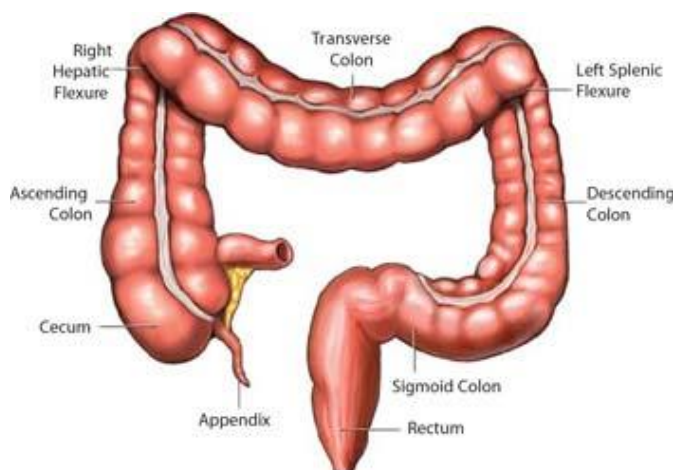


Εικόνα 3: Κινητικότητα λεπτού εντέρου. Το λεπτό έντερο χαρακτηρίζεται από δύο κινήσεις. (α) την περίσταλη, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική σύσπαση διαδοχικών τμημάτων, δημιουργώντας συσπάσεις οι οποίες κινούνται κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα με κατεύθυνση προς το ορθό, και (β) το μεταμερισμό, τον πιο συχνό τύπο κίνησης του λεπτού εντέρου και ο οποίος χαρακτηρίζεται από συσπάσεις οι οποίες υποδιαιρούν το λεπτό έντερο σε μικρότερα τμήματα.

1.4. Παχύ έντερο

Αποτελεί το προτελευταίο τμήμα του πεπτικού σωλήνα και υποδιαιρείται σε τρία τμήματα, το τυφλό έντερο, με την σκωληκοειδή απόφυση, το κόλον (ανιόν, εγκάρσιον, κατιόν και σιγμοειδές) και το ορθό. Έχει μήκος 1,5 μέτρο και πλάτος 5-8 εκατοστά. Η εξωτερική του επιφάνεια χαρακτηρίζεται από κολικές ταινίες, τα εκκολπώματα, τις εγκάρσιες αύλακες και τις επιπλοϊκές αποφύσεις. Στο παχύ έντερο ολοκληρώνεται η πέψη και η μετουσίωση του περιεχομένου με την βοήθεια ουσιών που προέρχονται από το λεπτό έντερο και βακτηρίων που ζουν στο παχύ έντερο. Στο παχύ έντερο αποθηκεύεται προσωρινά το υλικό που δεν έχει υποστεί πέψη μέχρι την τελική αποβολή του. Κατά το διάστημα που μένει αποθηκευμένο στο παχύ έντερο γίνεται απορρόφηση του νερού, αλάτων, και ορισμένων βιταμινών (κυρίως της βιταμίνης K, η οποία συμμετέχει στην πήξη του αίματος) (9).

Ο αυλός του παχέος εντέρου είναι πιο ευρύς στο δεξιό κόλον και προοδευτικά στενεύει προς τα αριστερά. Το κατώτερο τμήμα του παχέος εντέρου είναι το ορθό, με την λήκυθο του ορθού να έχει την ιδιότητα να χαλαρώνει όταν αυξάνει το περιεχόμενό του χωρίς όμως να αυξάνουν οι ενδοορθικές πιέσεις με αποτέλεσμα να αποτελεί αποτελεσματικό χώρο αποθήκευσης των κοπράνων.



Εικόνα 4: Ανατομία παχέος εντέρου. Υποδιαιρείται σε τρία τμήματα, το τυφλό έντερο, με την σκωληκοειδή απόφυση, το κόλον (ανιόν, εγκάρσιον, κατιόν και σιγμοειδές) και το ορθό.

1.5. Πάγκρεας

Το πάγκρεας αποτελεί ένα ζωτικό τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος και έναν σημαντικό ελεγκτή των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Είναι ένας επιμήκης αδένας ο οποίος βρίσκεται πίσω από το κατώτερο τμήμα του στομάχου και πάνω από την πρώτη αγκύλη του δωδεκαδακτύλου. Είναι ένας μεικτός αδένας που αποτελείται από ενδοκρινή και εξωκρινή μοίρα. Έχει χαρακτηριστικό λευκοκιτρινωπό χρώμα, μήκος δεκαπέντε εκατοστά και ζυγίζει ογδόντα με εκατόν είκοσι γραμμάρια (10).

Το επικρατές εξωκρινές τμήμα του παγκρέατος αποτελείται από ένα σταφυλοειδές σύμπλεγμα εκκριτικών κυττάρων τα οποία σχηματίζουν θυλάκια (λοβία) που συνδέονται μεταξύ τους με μικρούς αγωγούς οι οποίοι συγκλίνουν εκκενώνοντας το περιεχόμενό τους στο δωδεκαδάκτυλο (11).

Το μικρότερο ενδοκρινές τμήμα, αποτελείται από τα νησίδια Langerhans τα οποία αποτελούνται από διαφορετικούς τύπους ενδοκρινών κυττάρων, όπως τα β κύτταρα που εκκρίνουν ινσουλίνη, τα α κύτταρα που εκκρίνουν γλυκαγόνη, τα D

κύτταρα που εκκρίνουν σωματοστατίνη και τα PP τα οποία εκκρίνουν το παγκρεατικό πολυπεπίδιο.

Το εξωκρινές πάγκρεας εκκρίνει ένα παγκρεατικό υγρό το οποίο αποτελείται από παγκρεατικά ένζυμα και το υδατικό διάλυμα διττανθρακικού νατρίου. Το παγκρεατικό υγρό συνενώνεται με τις χολικές εκκρίσεις πριν την εκβολή προς τον δωδεκαδάκτυλο (12).

Τρεις είναι οι κύριοι τύποι παγκρεατικών ενζύμων:

A) Πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία εμπλέκονται στην πέψη των πρωτεϊνών

B) Πρωτεολυτική αμυλάση που συμβάλει στην πέψη των υδατανθράκων

Γ) Παγκρεατική λιπάση που είναι υπεύθυνη για την πέψη των λιπών

Τέλος, ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία των παγκρεατικών ενζύμων έχει ως αποτέλεσμα την μη ολοκλήρωση πέψης της τροφής. Το σημαντικότερο πρόβλημα παρατηρείται στην πέψη των λιπαρών οξέων, αφού το πάγκρεας αποτελεί την μοναδική πηγή της λιπάσης και έλλειψη αυτής έχει ως αποτέλεσμα τον μη καταβολισμό των λιπών και την απομάκρυνσή τους αναλλοίωτα στα κόπρανα (στεατόρροια) (13).

1.6. Ήπαρ

Το ήπαρ έχει μαλακή και εύπλαστη σύσταση και βάρος περίπου ενάμιση κιλό, δηλαδή περίπου το 2% του βάρους σώματος ενός ενήλικα. Καταλαμβάνει το δεξιό υποχόνδριο και εκτείνεται ως το επιγάστριο. Το μεγαλύτερο τμήμα του βρίσκεται καλυμμένο από τις προεκτάσεις της σπονδυλικής στήλης (πλευρές) και έρχεται σε επαφή με το διάφραγμα. Επίσης έρχεται σε επαφή με την κοιλιακή μοίρα του οισοφάγου, τον δωδεκαδάκτυλο, το δεξιό νεφρό και δεξιό επινεφρίδιο και τέλος την χοληδόχο κύστη. Αιματώνεται κατά 30% από την ηπατική κυκλοφορία, η οποία μεταφέρει στο ήπαρ οξυγονωμένο αίμα και κατά 70% από την πυλαία κυκλοφορία η οποία είναι πλούσια σε θρεπτικά συστατικά τα οποία αποτελούν προϊόντα της πέψης των τροφών (14).

Αν και η συμβολή του στο πεπτικό σύστημα αφορά μόνο την έκκριση των χολικών αλάτων, το ήπαρ επιτελεί ένα ευρύ φάσμα άλλων σημαντικών λειτουργιών όπως:

A) Μεταβολική επεξεργασία των κύριων θρεπτικών συστατικών τα οποία έχουν προκύψει από την απορρόφηση τους από τον γαστρεντερικό σωλήνα

B) Αποτοξίνωση η αποικοδόμηση αποβλήτων, ορμονών και φαρμάκων

Γ) Σύνθεση των πρωτεϊνών του πλάσματος

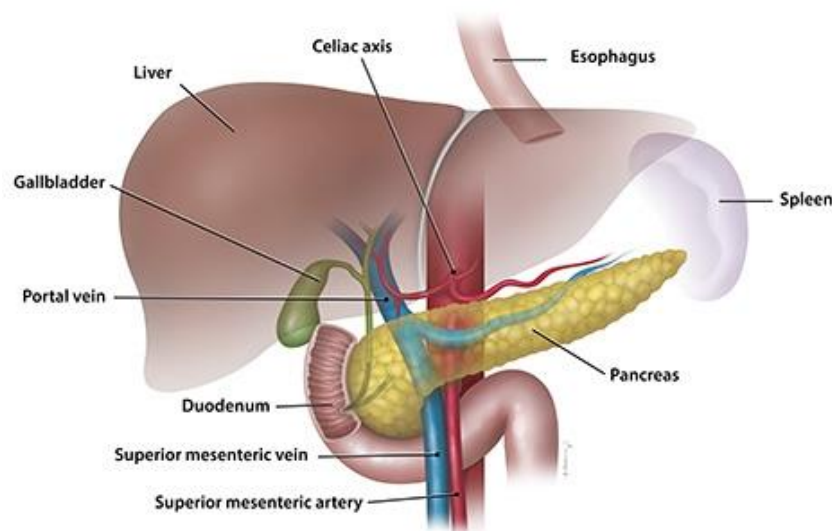
Δ) Αποθήκευση γλυκογόνου, λιπαρών οξέων, ιχνοστοιχείων, μετάλλων και άλλων βιταμινών

E) Ενεργοποίηση της βιταμίνης D σε συνεργασία με τους νεφρούς

ΣΤ) Απομάκρυνση βακτηρίων και ερυθροκυττάρων

Z) Έκκριση χοληστερόλης και χολερυθρίνης

Τα ηπατοκύτταρα είναι τα πιο ενεργά μεταβολικά κύτταρα του οργανισμού και εκκρίνουν συνεχώς χολή στα χοληφόρα σωληνοειδή, η οποία μεταφέρεται στην περιφέρεια του ήπατος και συγκεκριμένα στους χοληφόρους αγωγούς. Οι τελικοί χοληφόροι αγωγοί συγκλίνουν και μεταφέρουν την χολή στον ηπατικό-χοληφόρο αγωγό, στη συνέχεια στον κοινό χοληφόρο αγωγό και τέλος η χολή μεταφέρεται στον δωδεκαδάκτυλο. Φυσιολογικά το 10% έως 14% του κυκλοφορόντος όγκου αίματος περιέχεται στο ήπαρ. Το ήπαρ διαθέτει ασυνήθιστες ικανότητες αναγέννησης ύστερα από μερική ηπατεκτομή ή σοβαρή βλάβη. Η αναγέννηση πραγματοποιείται με μια εξαιρετικά ακριβή διαδικασία η οποία τερματίζεται όταν το ήπαρ φτάσει στο αρχικό του βάρος (15).



Εικόνα 5: Ανατομία, δομή και επικοινωνία των εκκριτικών αδένων που είναι προσαρτημένοι στο γαστρεντερικό σωλήνα. Στην εικόνα φαίνεται η επικοινωνία του ήπατος και του παγκρέατος και οι θέσεις στις οποίες εντοπίζονται, καθώς και τα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα με τα οποία αλληλεπιδρούν.

1.7. Ορθόν

Το ορθόν είναι το τελευταίο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, έχει μήκος 12-15 εκατοστά, καταλαμβάνει την κυρτότητα του ιερού οστού και τερματίζει δυο με τρία εκατοστά κάτω από το άκρο του κόκκυγα. Το ορθό χαρακτηρίζεται από απουσία κολικών ταινιών, επιπλοϊκών αποφύσεων και κολικών κυψελών. Έχει μεγάλη διάμετρο και διατείνεται εύκολα. Οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού αποτελούν παχύνσεις της πυελικής περιτονίας και δημιουργούν τριγωνικούς σχηματισμούς με την βάση τους στα πλάγια τοιχώματα της πυέλου και την κορυφή τους στα πλάγια τοιχώματα του ορθού. Οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού περιέχουν λιπώδη ιστό και νεύρα. Η προϊερά περιτονία αποτελεί ένα πεπαχυσμένο τμήμα της τοιχωματικής ενδοπυελικής περιτονίας και καλύπτει την κυρτότητα του ιερού οστού, του κόκκυγα, τα νεύρα, τη μέση ιερή αρτηρία και τις προϊερές φλέβες (16).

Κεφάλαιο 2^ο: Παθοφυσιολογία γαστρεντερικού σωλήνα

Όπως προαναφέρθηκε ο σημαντικότερος στόχος της γαστρεντερικής λειτουργίας είναι η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, του νατρίου και του νερού, έτσι οι περισσότερες δυσλειτουργίες που παρατηρούνται στο σύστημα αυτό επηρεάζουν είτε τη διατροφική κατάσταση του οργανισμού είτε το περιεχόμενό του σε νάτριο και νερό. Χαρακτηριστικά παραδείγματα των διαταραχών αυτών είναι τα έλκη (με κυριότερο παράγοντα την παρουσία ενός βακτηρίου, του ελικοβακτηρίου του πυλωρού), τον έμετο, την εμφάνιση χολόλιθων, δυσανεξίες και τέλος δυσκοιλιότητες ή διάρροιες.

Μια άλλη κατηγορία δυσλειτουργίας του γαστρεντερικού σωλήνα αφορά την υπερανάπτυξη των βακτηρίων που βρίσκονται φυσιολογικά στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ο εντερικός πληθυσμός των βακτηρίων ποικίλει σε αριθμό κατά μήκος του εντερικού σωλήνα. Σε υγιείς ανθρώπους η νήστιδα περιέχει λιγότερα από 104 βακτήρια /cm³ και ο ειλεός περιέχει 10⁹ CFU/ml.

2.1. Μικροχλωρίδα εντέρου

Ο Ιπποκράτης ήδη από την αρχαιότητα είχε τονίσει ότι «η κακή πέψη είναι η ρίζα όλων των δεινών», ενώ ιστορικά η συσχέτιση μεταξύ των μικροβίων του εντέρου και της υγείας προτάθηκε από τον Metchnikoff το 1907, ο οποίος υπέθεσε ότι εάν σηπτικά βακτήρια αντικατασταθούν με άλλα τα οποία είναι λειτουργικά και παράγουν γαλακτικό οξύ, θα μπορούσε η φυσιολογική λειτουργία του εντέρου να βελτιωθεί και να αυξηθεί ο χρόνος ζωής του. Τα μικρόβια αποικίζουν σχεδόν κάθε επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος η οποία εκτίθεται στο εξωτερικό περιβάλλον, όπως το δέρμα, η ουρογεννητική οδός, οι αναπνευστικοί ιστοί και η γαστρεντερική οδός. Οι μικροβιακοί πληθυσμοί που αποικίζουν τον άνθρωπο έχουν ονομαστεί συλλογικά «ανθρώπινο μικροβίωμα» (AM) ή «ανθρώπινη μικροχλωρίδα».

Φυσιολογικά τα βακτήρια τα οποία βρίσκονται στο γαστρεντερικό σωλήνα αποτελούν την βακτηριακή μικροχλωρίδα του, έχουν ευεργετικές επιδράσεις για τον οργανισμό και αποτελούν έναν σημαντικό παράγοντα για την διατήρηση της ακεραιότητάς του και την ομαλή λειτουργία του.

Η μικροχλωρίδα ζυγίζει περίπου **2 kg** με το **1/3** του βακτηριακού πληθυσμού να είναι κοινό στους περισσότερους ανθρώπους και τα **2/3** να είναι ξεχωριστά για τον καθένα. Η επικράτηση των βακτηρίων σε διάφορα μέρη της γαστρεντερικής οδού φαίνεται ότι επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως το pH, ο περισταλτισμός, το δυναμικό οξειδοαναγωγής, η προσκόλληση τους, η έκκριση βλέννας και τέλος η διατροφή και τα διαθέσιμα θρεπτικά συστατικά.

Η συμβίωση μεταξύ μικροβίων και απλών μονοκύτταρων οργανισμών έχει θεωρηθεί κρίσιμη για την ανάπτυξη των πολυκυτταρικών ευκαρυωτικών, καθώς και για τη διαφοροποίηση των ειδών. Επιπλέον, κάθε ανθρώπινο κύτταρο μεταφέρει υπολείμματα προκαρυωτικών με τη μορφή μιτοχονδρίων και οργανιδίων απαραίτητα για τη ζωή.

Η διατροφή του ενήλικα η οποία είναι πλούσια σε λαχανικά ή σε κρέας έχει τη δυνατότητα να τροποποιεί την εντερική χλωρίδα. Ένας δεύτερος παράγοντας που ασκεί επίσης σημαντική επίδραση στη μικροβιακή χλωρίδα είναι η ηλικία. Τα *Bacteroides*, τα *Eubacterium* και οι αναερόβιοι κόκκοι εμφανίζονται κατά τη φάση του απογαλακτισμού και τα επίπεδά τους παραμένουν υψηλά μέχρι τις μεγαλύτερες ηλικίες (17). Τα *Enterobacteriaceae* ελαττώνονται κατά την ενηλικίωση και αυξάνονται ξανά αργότερα στη ζωή ενός ενήλικα. Στα άτομα προχωρημένης ηλικίας, τα *Bifidobacterium* μειώνονται ή εξαφανίζονται, ενώ οι *Lactobacillus*, στέλεχος σπάνιο στην αρχή της ζωής, είναι σε αφθονία σε ενήλικες και ηλικιωμένους. Οι *Staphylococcus* απομονώνονται συχνότερα στα παιδιά. Οι *Enterococcus*, τα *Enterobacteriaceae* και τα *Clostridium* αυξάνονται στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους ενήλικες (18), (19), (20). Όλα τα ως άνω συντελούν στο γενικό συμπέρασμα ότι «Κάθε ηλικία έχει τη χλωρίδα της στο έντερο» (18).

2.2. Σημασία της φυσιολογικής χλωρίδας, βασικές λειτουργίες και παράγοντες που την επηρεάζουν

Το «**μικροβίωμα**» (όπως αλλιώς καλείται η βακτηριακή μικροχλωρίδα) είναι ένα ποικίλο οικοσύστημα που καταλαμβάνει διαφορετικά σημεία στο ανθρώπινο σώμα και αλληλεπιδρά με τα περισσότερα, εάν όχι όλα, όργανα του ξενιστή. Επηρεάζεται από τη διατροφή, τον τρόπο ζωής, το φύλο, τις ημερήσιες αλλαγές και

τη φυσιολογία του οργανισμού. Το μικροβίωμα του εντέρου, θεωρείται από αρκετούς ερευνητές ως ένα «εικονικό βοηθητικό όργανο» εξαιτίας του σημαντικού ρόλου που διαδραματίζει στο μεταβολισμό αφού είναι υπεύθυνο για τη ζύμωση άπεπτων συστατικών, την παραγωγή θρεπτικών ουσιών αλλά και τη μείωση επιβλαβών τοξινών. Επίσης μέσω των αλληλεπιδράσεων που ασκεί με τον ξενιστή διατηρείται μια ισορροπία στις ζωτικές λειτουργίες του ξενιστή που οδηγεί στη διατήρηση της υγείας του. Συναντώνται 4 κυρίαρχα φύλα στο ανθρώπινο έντερο *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* (21).

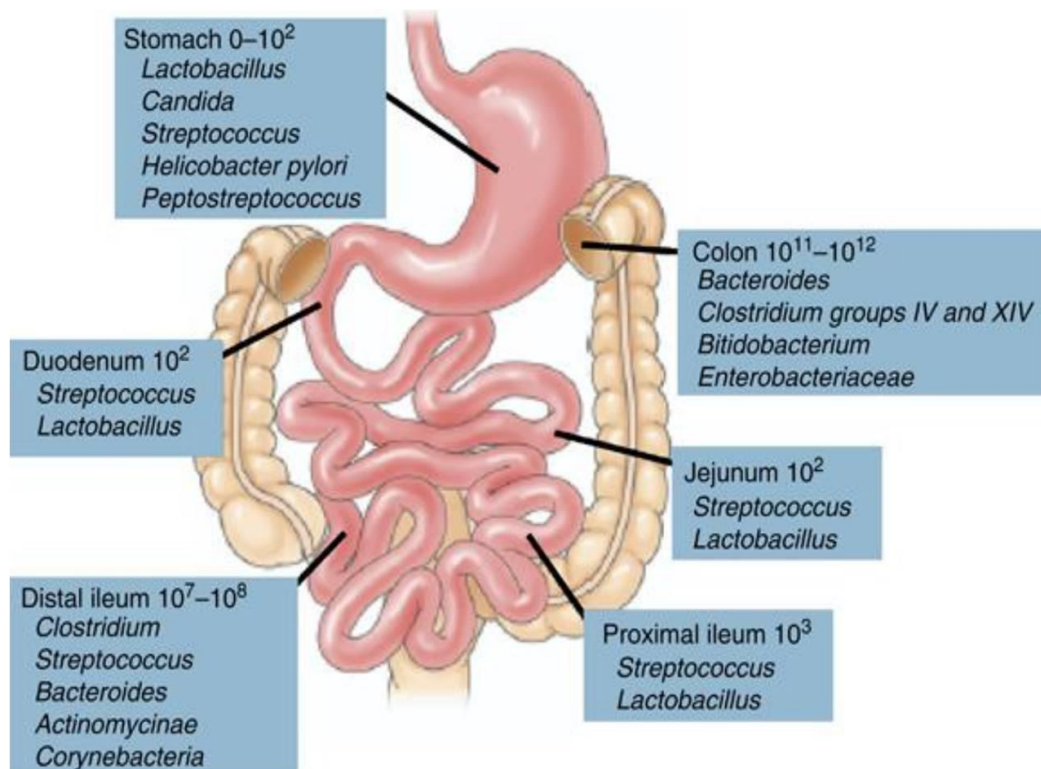
Τα βακτήρια του εντέρου παράγουν μεγάλες ποσότητες SCFAs (λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου) κυρίως από μη αφομοιώσιμους υδατάνθρακες που διέρχονται ανεπηρέαστοι από το λεπτό έντερο. Τα διάφορα είδη και οι ποσότητες των άπεπτων υδατανθράκων που φτάνουν στο τυφλό και το λεπτό έντερο εξαρτώνται από την ημερήσια πρόσληψη και το είδος της τροφής. Τα SCFAs ασκούν σημαντικές επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό όπως η όρεξη και η πρόσληψη τροφής του ξενιστή. Μέσω αλληλεπίδρασης με G-coupled υποδοχείς (GPCRs) που εκφράζονται στα εντεροενδοκρινικά κύτταρα προωθούν την απελευθέρωση δυο πεπτιδίων που επηρεάζουν το αίσθημα κορεσμού του ξενιστή. Επιπλέον επηρεάζουν σημαντικά την κινητικότητα του εντέρου και την ικανότητά του να απορροφά την διαθέσιμη ενέργεια. Τέλος, φαίνεται να επιδρούν σημαντικά και στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων αφού επάγουν τη λιπογένεση και αναστέλλουν την οξείδωσή τους (22).

Η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος επηρεάζεται άμεσα από τη σύσταση της μικροχλωρίδας. Επίσης, η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει το καρδιομεταβολικό πρότυπο και τις φλεγμονώδεις διεργασίες. Έχειδειχθεί ότι οι αλλαγές της σχετίζονται και με τη γήρανση. Αρκετές μελέτες είναι σε εξέλιξη σε διεθνές επίπεδο για να βρεθεί ο συσχετισμός των αλλαγών της μικροβιακής σύστασης του εντέρου με την απώλεια της υγείας και με άλλες φυσιολογικές διεργασίες. Ένα σημαντικό ερώτημα που τίθεται στις μέρες μας είναι, εάν η μικροχλωρίδα θα αποτελέσει εργαλείο για τη διάγνωση προβλημάτων που χαρακτηρίζουν τη γήρανση και την κατάσταση υγείας ή θα είναι ο άμεσος στόχος, αφού μέσω αλλαγών στη *σύνθεσή* της, θα εξασφαλίζονται συνθήκες υγιέστερης γήρανσης (23).

Διαφορές στον τρόπο διαβίωσης, υγιεινής, παραδοσιακές συνήθειες διατροφής και η εισαγωγή αντιβιοτικών στο νερό και στα τρόφιμα, μπορούν να επηρεάσουν τη χλωρίδα.

Άλλοι φυσιολογικοί παράγοντες που ελέγχουν την εγκατάσταση της χλωρίδας είναι οι ακόλουθοι:

1. Στη στοματική κοιλότητα, που αποτελεί την πύλη εισόδου των βακτηρίων, βρίσκονται βακτήρια στελέχους *Lactobacillus*, τα οποία είναι υπεύθυνα για το όξινο pH που συναντάται, ελέγχοντας με αυτό τον τρόπο την είσοδο των μικροοργανισμών.
2. Στο στομάχι, η παραγωγή γαστρικού υγρού, έχει βακτηριοκτόνο δράση λόγω της οξύτητάς του.
3. Η παραγωγή της χολής ευνοεί την ανάπτυξη ορισμένων στελεχών, ενώ αναστέλλει την ανάπτυξη άλλων.
4. Η περισταλτικότητα του εντέρου μέσω της ελάττωσης της κινητικότητας του εντέρου, λόγω στένωσης ή στάσης του, αλλοιώνει γρήγορα τη σύνθεση δημιουργώντας μια χλωρίδα που προσβάλλει τους βλεννογόνους και μπορεί να προκαλέσει εντερικές αλλοιώσεις.
5. Διάφορες αντιβακτηριακές ουσίες εκκρίνονται σε όλο το μήκος του εντερικού αυλού.
6. Ανοσολογικοί παράγοντες φαίνεται να υπεισέρχονται στη σταθεροποίηση της εντερικής χλωρίδας. Έχει παρατηρηθεί ότι η απουσία ανοσοσφαιρινών και κυρίως IgA οδηγεί σε χρόνιες διάρροιες.
7. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, κυρίως εποχιακοί, ευνοούν την εγκατάσταση ορισμένων βακτηρίων.
8. Τέλος, ο ανταγωνισμός ανάμεσα στα διαφορετικά στελέχη βακτηρίων του εντερικού αυλού, υπεισέρχεται στην τροποποίηση της φυσιολογικής χλωρίδας (24).



Εικόνα 6: Κατανομή, είδη και αριθμός βακτηρίων που εντοπίζονται κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα. Όπως φαίνεται και στην εικόνα διαφορετικά στελέχη μικροβίων εντοπίζονται στα διαφορετικά όργανα του πεπτικού συστήματος και με διαφορετική αναλογία πληθυσμού. Παρατηρείται ότι ο μεγαλύτερος αριθμός βακτηρίων συναντάται στο κόλον ($10^{11}-10^{12}$) και ο μικρότερος αριθμός στο στομάχο.

Διάφοροι μηχανισμοί άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού είναι υπεύθυνοι για την αποφυγή του υπερβολικού αποικισμού του λεπτού εντέρου από τα βακτήρια. Πιο συγκεκριμένα η αποφυγή της υπερανάπτυξης των βακτηρίων στο λεπτό έντερο επιτυγχάνεται με την κατιούσα περισταλτική κίνηση η οποία αποτρέπει την προσκόλληση των μικροοργανισμών που εισέρχονται με την κατάποση. Η έκκριση γαστρικού οξέος και χολής καταστρέφει πολλούς μικροοργανισμούς για να μην εξέλθουν από τον στόμαχο, η πέψη των τροφών μέσω των πρωτεολυτικών ενζύμων επίσης βοηθά στην καταστροφή των βακτηρίων, το στρώμα βλέννης που υπάρχει έχει ως αποτέλεσμα να παγιδεύει τους μικροοργανισμούς, η ειλεοτυφλική βαλβίδα εμποδίζει την ανάδρομη μετατόπιση των βακτηρίων από το κόλον προς το λεπτό έντερο και τέλος η αυξημένη ανοσοσφαιρίνη IgA η οποία παράγεται στην γαστρεντερική οδό βοηθά στην πρόληψη του βακτηριακού πολλαπλασιασμού (25).

2.3. Εντερική χλωρίδα και μεταβολισμός

Ο ανθρώπινος οργανισμός χαρακτηρίζεται από την εναλλαγή δύο τροφικών περιόδων, την περίοδο που λαμβάνει επαρκή ποσότητα τροφής και την περίοδο που δεν λαμβάνει τροφή. Οι δύο αυτές φάσεις διαφέρουν λειτουργικά. Η απορροφητική φάση είναι αυτή στην οποία τα θρεπτικά συστατικά εισέρχονται από τον γαστρεντερικό αυλό στο αίμα και η μεταπορροφητική φάση είναι αυτή κατά την οποία ο γαστρεντερικός αυλός είναι κενός από καύσιμα μόρια και επομένως οι απαραίτητες πηγές ενέργειας πρέπει να παρασχεθούν από τις αποθήκες του σώματος (26).

Ένα μέσο γεύμα περιέχει τρεις μεγάλες κατηγορίες θρεπτικών υλών, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη. Τα μόρια αυτά καταβολίζονται και παράγεται ενέργεια και άλλα ενδιάμεσα προϊόντα απαραίτητα για την λειτουργία του κυττάρου. Από τον γαστρεντερικό σωλήνα τα μονομερή των θρεπτικών ουσιών που προαναφέρθηκαν μεταφέρονται στο ήπαρ στους μυς και το λιπώδη ιστό με σκοπό την χρήση τους για παραγωγή ενέργειας και την αποθήκευσή τους (27).

Κατά την απορροφούμενη φάση οι υδατάνθρακες διασπώνται στον γαστρεντερικό σωλήνα σε γλυκόζη, γαλακτόζη, φρουκτόζη. Στη συνέχεια όλα τα σάκχαρα μετατρέπονται σε γλυκόζη στο ήπαρ και από εκεί διοχετεύονται σε όλα τα κύτταρα αποτελώντας έτσι την κυριότερη πηγή ενέργειας κατά την απορροφητική φάση. Ένα ποσό της αποθηκεύεται σε γλυκογόνο στους μυς και στο ήπαρ για να χρησιμοποιηθεί σε καταστάσεις νηστείας (28).

Η ενεργειακή απόδοση 1g τριακυλογλυκερολών είναι έξι φορές μεγαλύτερη από 1g γλυκογόνου. Η πέψη των λιπιδίων της διατροφής πραγματοποιείται εξ' ολοκλήρου στο γαστρεντερικό σωλήνα και κυρίως στο λεπτό έντερο μέσω ενζύμων διάσπασης τα οποία εκκρίνονται από το πάγκρεας (λιπάσες). Στη συνέχεια απορροφώνται από το εντερικό επιθήλιο και συσκευάζονται σε χυλομικρά τα οποία απελευθερώνονται στο λεμφικό σύστημα και στην συνέχεια στην κυκλοφορία (29).

2.3.1 Λιπαρά οξέα βραχέως αλύσου (SCFAs)

Τα άπεπτα συστατικά των τροφών τα οποία έχουν παραμείνει στο γαστρεντερικό σωλήνα, ζυμώνονται από τα βακτήρια και παράγονται καύσιμα μόρια για τα εντεροκύτταρα. Η ζύμωση αυτή την άπεπτων συστατικών έχει ως προϊόντα κορεσμένα οργανικά οξέα τα οποία αποτελούνται από δύο έως έξι άνθρακες και ονομάζονται λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs). Τα κύρια SCFAs είναι το οξικό οξύ (C2), το προπιονικό οξύ (C3) και το βουτυρικό οξύ (C4). Σε μεγαλύτερο ποσοστό βρίσκεται το οξικό οξύ ενώ το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ βρίσκονται στις ίδιες ποσότητες (60:20:20) (30).

Τα βακτήρια του εντέρου παράγουν σε μεγάλες ποσότητες SCFAs τα οποία είναι κυρίως προϊόντα της υδρόλυσης μη αφομοιώσιμων υδατανθράκων που διέρχονται ανεπηρέαστοι από το λεπτό έντερο στο παχύ. Τα διάφορα είδη και ποσότητες των άπεπτων υδατανθράκων εξαρτώνται από την ημερήσια πρόσληψη αλλά και το είδος της τροφής. Παρέχουν το 70% της ενέργειας στα κύτταρα του παχέος εντέρου, επιδρούν στην όρεξη και πρόσληψη τροφής του ξενιστή, επηρεάζουν την εντερική κινητικότητα και αυξάνουν την λιπογένεση. Μελέτες έχουν δείξει ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου σε διαταραχές του εντέρου και συγκεκριμένους τύπους καρκίνου (31).

Τα SCFAs αποτελούν ένα εξαιρετικό παράδειγμα αλληλοσυμπληρώματος μεταξύ των ανθρώπων και του μικροβιώματος. Οι άπεπτοι υδατάνθρακες παρέχουν μία κρίσιμη πηγή ενέργειας για τα βακτήρια του εντέρου και η επακόλουθη παραγωγή των SCFAs ωφελεί τον ξενιστή ώστε να ανακτήσει ενέργεια και να επωφεληθεί από την παραγωγή ρυθμιστικών μορίων (32).

Το βουτυρικό προσλαμβάνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου ως κύρια πηγή ενέργειας για τα εντεροκύτταρα αλλά μπορεί και να αναστείλει τις αποακετυλάσες των ιστονών (HDAC) ρυθμίζοντας έτσι επιγενετικά την έκφραση των γονιδίων. Όλα τα SCFAs μπορούν να δεσμευθούν σε GPCRs στην επιφάνεια των εντεροκυττάρων με σκοπό την ρύθμιση του μεταβολισμού, την ομοιόσταση του εντέρου και τις ανοσολογικές αντιδράσεις. Το οξικό και το προπιονικό μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, το προπιονικό χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα για

την γλυκονεογένεση και το οξικό ως πηγή ενέργειας αλλά και στην σύνθεση των λιπαρών οξέων (33).

Τα βακτήρια του εντέρου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στην τροποποίηση των χολικών οξέων, αφού τα πρωτογενή χολικά οξέα που εναποτίθενται στο λεπτό έντερο τροποποιούνται από ένζυμα των βακτηρίων. Οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν την διαθεσιμότητα των χολικών οξέων για επαναπορρόφηση και ανακύκλωση μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Επιπλέον τα χολικά οξέα μπορούν να δράσουν ως ρυθμιστικά μόρια τα οποία συνδέονται σε υποδοχείς στην επιφάνεια του κυττάρου ή σε πυρηνικούς υποδοχείς επηρεάζοντας έτσι τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων του ξενιστή (34).

2.3.2 Σύνθεση βιταμινών

Οι βιταμίνες είναι σημαντικά θρεπτικά συστατικά που συχνά αποτελούν συνένζυμα ενζύμων και έχουν σημαντικό ρόλο στις βιοχημικές αντιδράσεις. Ωστόσο, οι άνθρωποι δεν μπορούν να παράγουν πολλές βιταμίνες, για αυτό η λήψη τους γίνεται μέσω των τροφών. Επίσης αρκετές βιταμίνες συντίθενται από το μικροβίωμα του εντέρου. Πιο συγκεκριμένα μπορεί να συνθέσει τις βιταμίνες K και B, όπως η βιοτίνη (B8), η κοβαλαμίνη (B12), το φιλλικό οξύ (B9), το νικοτινικό οξύ, το παντοθενικό οξύ (B5), τη πυριδοξίνη (B6), τη ριβοφλαβίνη (B2) και τη θειαμίνη (B1). Οι βιταμίνες αυτές είναι σημαντικές για τον μεταβολισμό των βακτηρίων, αλλά υπάρχουν και στοιχεία για τη μεταβολική και φυσιολογική σημασία μερικών από αυτές στον άνθρωπο. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δυο ομάδες ανθρώπων αποδείχθηκε η σημασία της σύνθεσης των βιταμινών από το μικροβίωμα του εντέρου. Συγκεκριμένα, η μια ομάδα αποτελούνταν από άτομα τα οποία έλαβαν δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη K για 3-4 εβδομάδες και δεν εμφάνισαν ανεπάρκεια βιταμινών. Στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε ταυτόχρονα και αντιβιοτικό ευρέος φάσματος για να καταστείλουν το μικροβίωμα του εντέρου, και παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα επίπεδα προθρομβίνης στο πλάσμα. Είναι γνωστό ότι η βιταμίνη K είναι απαραίτητη για τη σύνθεση πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην πήξη του αίματος, και συγκεκριμένα για την ενεργοποίηση της προθρομβίνης σε θρομβίνη (35).

Στο έντερο υπάρχουν 256 κοινά βακτήρια τα περισσότερα από τα οποία έχουν την ικανότητα σύνθεσης και των 8 βιταμινών που αποτελούν το σύμπλεγμα της βιταμίνης B. Πιο συγκεκριμένα για τη ριβοφλαβίνη και τη βιοτίνη, τα στελέχη *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* και *Proteobacteria* διαθέτουν τα απαραίτητα μονοπάτια για τη βιοσύνθεσή τους, ενώ σε μικρό ποσοστό των *Firmicutes* και *Actinobacteria* παρατηρήθηκε η ικανότητα αυτή. Στην περίπτωση της βιταμίνης B12, όλα τα βακτήρια στελέχους *Fusobacteria*, φαίνεται να μπορούν να τη συνθέσουν. Συνολικά, οι *Bacteroidetes* φαίνεται να παράγουν τα μεγαλύτερα ποσοστά βιταμινών B και πιο συγκεκριμένα το στέλεχος αυτό φαίνεται να παράγει το 90% των βιταμινών αυτών με μοναδική εξαίρεση την παραγωγή της βιταμίνης B12 (36).

Το μικροβίωμα του εντέρου συμβάλλει στη σύνθεση σχεδόν του 25% των απαιτούμενων ημερήσιων βιταμινών. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία από μελέτες που δείχνουν ότι τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου μπορούν να απορροφήσουν μια σειρά βιταμινών B, συμπεριλαμβανομένου του φυλλικού οξέος, της ριβοφλαβίνης, της βιοτίνης, της νιασίνης και της θειαμίνης, μέσω ειδικών μηχανισμών (37).

2.3.3. Συμμετοχή στην άμυνα του οργανισμού

Η σχέση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και του ξενιστή είναι συμβιωτική, κατά την οποία ωφελούνται τόσο ο ξενιστής όσο και οι μικροοργανισμοί. Από την πλευρά του ο ξενιστής προσφέρει τις κατάλληλες συνθήκες διαβίωσης και ανάπτυξης στα συμβιωτικά εντερικά βακτήρια, τα οποία με τη σειρά τους ευνοούν τον ξενιστή προσφέροντας προστασία έναντι των λοιμώξεων και επιπλέον διευκολύνουν την απορρόφηση των τροφών που έχουν υποστεί πέψη. Φαίνεται, ότι αυτή η κοινή εξελικτική πορεία των ξενιστών και των βακτηρίων βασίζεται σε διατροφικά οφέλη. Όταν η ισορροπία αυτή διαταράσσεται, για διάφορους λόγους, όπως η επαναλαμβανόμενη και άσκοπη χρήση αντιβιοτικών ή η κατάχρηση οινόπνευματος, μπορεί να οδηγήσουν σε παθολογικές καταστάσεις (όπως μικρού βαθμού χρόνια φλεγμονή του εντέρου ή μεταβολικές διαταραχές).

Έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ των μελών της οικογένειας των *Bacteroides* και εκείνης των *Prevotellaceae* (που ανήκουν, επίσης, στο φύλο των *Bacteroides*) στο έντερο, αντανakλά εναλλακτικές «μεταβολικές εξειδικεύσεις» σε

ένα κατά τα άλλα παρόμοιο εντερικό περιβάλλον. Αντίθετα, τα μέλη του είδους *Aggregatibacter* αλληλεπιδρούν θετικά με τα μέλη της οικογένειας των *Flavobacteriaceae*. Ο άνθρωπος έρχεται σε επαφή τόσο με παθογόνα μικρόβια από το περιβάλλον όσο και με τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας. Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει εξελιχθεί με τέτοιον τρόπο, ώστε να μπορεί να φιλοξενεί συμβιωτικές βακτηριακές κοινότητες, ενώ παράλληλα να διατηρεί την ικανότητα καταπολέμησης των παθογόνων βακτηρίων. Το μικροβίωμα του εντέρου έχει σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας. Οι πρώτες παρατηρήσεις υπήρξαν σε μύες όπου μύες οι οποίοι δεν είχαν μικροβίωμα στο λεπτό έντερο παρατηρήθηκαν να έχουν μικρότερα και λιγότερα βλαστικά κέντρα στον σπλήνα, μειωμένο πληθυσμό Τ λεμφοκυττάρων (συγκεκριμένα CD4+), αλλά και μειωμένη παραγωγή κυτταροκινών. Η εικόνα αυτή αναστράφηκε όταν εισήχθησαν βακτήρια στο λεπτό έντερο των μυών. Παρόμοια εικόνα έχει παρατηρηθεί και στον άνθρωπο και συγκεκριμένα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (38).

Έχει διαπιστωθεί ότι παράγοντες από την εντερική χλωρίδα έχουν την δυνατότητα να μετακινηθούν από τη γαστρεντερική οδό στην κυκλοφορία του αίματος και να ενεργοποιήσουν την πρωτογενή ανοσολογική απόκριση. Ο αρχικός χρόνος έκθεσης του οργανισμού, μετά τη γέννηση, στην εντερική μικροχλωρίδα είναι σημαντικός για την ανάπτυξη και την ωρίμανση της ανοσοαπόκρισης. Η εντερική χλωρίδα συμβάλει επίσης στην ανάπτυξη της τοπικής και συστηματικής ανοσίας του βλεννογόνου.

Η υπερανάπτυξη των βακτηρίων του εντέρου φαίνεται να εμπλέκεται στην επαγωγή της τοπικής αλλά και συστηματικής φλεγμονής οδηγώντας συχνά σε αυτοάνοσες νόσους. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η διαταραχή της συμβίωσης μπορεί να οδηγήσει σε όγκους καθώς και σε υπερέκκριση της ανοσοσφαιρίνης IgA οδηγώντας έτσι και σε διάφορες αλλεργίες (39).

2.4. Μικροχλωρίδα λεπτού εντέρου

Σημαντικές προσπάθειες είχαν γίνει στο παρελθόν με σκοπό την καταγραφή των πληθυσμών των μικροβίων που υπάρχουν σε κάθε ανατομική περιοχή και ιδιαίτερα στο έντερο. Η καλλιέργεια των βακτηρίων πραγματοποιούνταν σε θρεπτικά υποστρώματα και στην συνέχεια απομονώνονταν βακτηριακές αποικίες από αυτά.

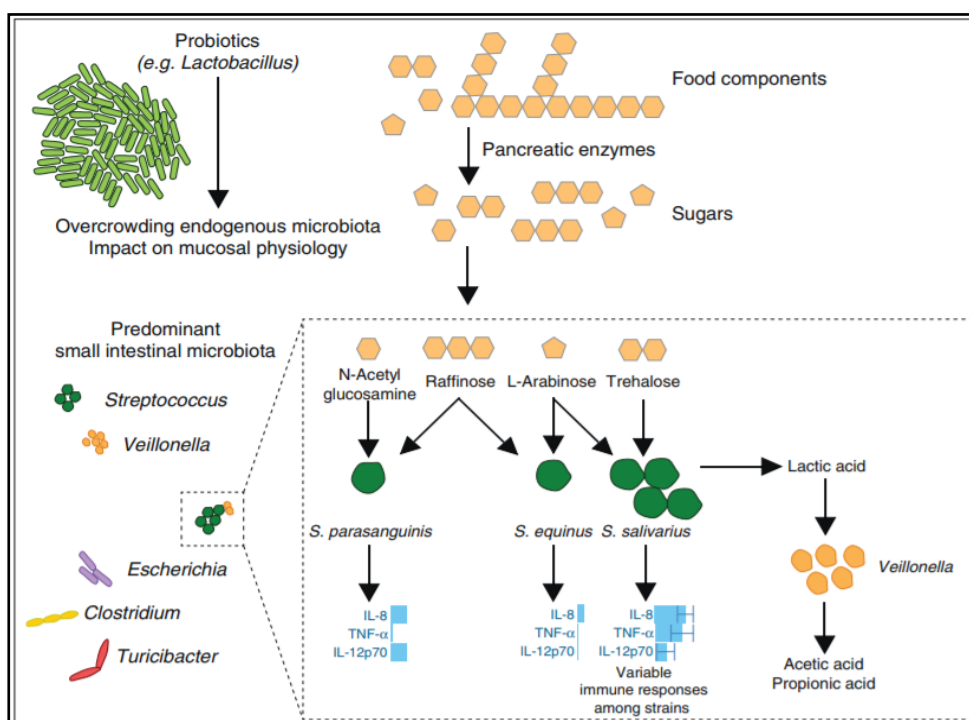
Σήμερα, είναι πλέον γνωστό ότι μόνο το 20–40% των μικροβίων του ανθρώπινου σώματος μπορούν να καλλιεργηθούν. Τη δεκαετία του 1990 το ενδιαφέρον για τη μικροχλωρίδα του εντέρου αναζωοπυρώθηκε λόγω της προόδου της βιοτεχνολογίας, η οποία παρείχε τη δυνατότητα να μελετηθούν και μικροοργανισμοί που δεν ήταν δυνατόν να καλλιεργηθούν. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες αναπτύχθηκαν νέες τεχνολογίες οι οποίες περιλαμβάνουν ποιοτικές και ποσοτικές τεχνικές και δεν απαιτούν καλλιέργεια και απομόνωση των μικροβίων. Οι τεχνολογίες αυτές αρχικά βασίζονταν σε μεθόδους DNA υβριδισμού ή PCR και ιδιαίτερα σημαντική ήταν η χρήση της μεθόδου ταξινόμησης των μικροβίων βάσει της αλληλουχίας του 16S rRNA γονιδίου, όπου επέτρεψε τη λεπτομερή περιγραφή της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου (40).

Το λεπτό έντερο είναι υπεύθυνο για το 90% περίπου της συνολικής απορρόφησης της ενέργειας η οποία προέρχεται από τη διατροφή. Η αυξημένη αυτή απορρόφηση διευκολύνεται από τη μεγάλη επιφάνεια του βλεννογόνου του. Η επαρκής απορροφητική ικανότητα του εντέρου εξαρτάται από τη διατήρηση της ακεραιότητας του βλεννογόνου. Διάφοροι μηχανισμοί συμβάλουν στην διατήρηση της ακεραιότητας του βλεννογόνου και περιλαμβάνουν την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMP), ένα φυσικό φράγμα βλέννας και αντισώματα που εκκρίνονται από το βλεννογόνο (41).

Ως συνέπεια του θεμελιώδους ρόλου του λεπτού εντέρου στο μεταβολισμό και την άμυνα του οργανισμού, είναι πολύ πιθανό ότι αυτή η περιοχή του εντέρου και τα βακτήρια που εδράζονται σε αυτήν, να έχουν σημαντική επίδραση στη φυσιολογία του ξενιστή. Η ανάλυση της σύνθεσης των μικροβίων του λεπτού εντέρου αποκάλυψε ότι κάθε οργανισμός φιλοξενεί διαφορετικά στελέχη βακτηρίων. Σε αντίθεση με τους μικροοργανισμούς που έχουν απομονωθεί από τα κόπρανα, η μικροβιακή ισορροπία του λεπτού εντέρου εμφανίζει έντονες διακυμάνσεις στη σύνθεσή της κατά τη διάρκεια αρκετών ημερών και ακόμη και εντός μιας ημέρας, οι οποίες πιθανότατα οφείλονται στις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες του κάθε ατόμου (42) .

Η μικροχλωρίδα μπορεί να περιλαμβάνει, στελέχη βακτηρίων τα οποία τα συναντάμε στο γενικό πληθυσμό όπως τα στελέχη *Clostridium*, *Escherichia* και *Turicibacter* σε ποσότητες που διαφέρουν ανάμεσα στα άτομα, αλλά και τα στελέχη *Streptococcus* και *Veillonella* τα οποία επίσης συναντώνται συνεχώς σε αυτό το

οικοσύστημα. Τα γένη *Streptococcus* και *Veillonella* είναι επίσης τα πιο ενεργά μέλη στην περιοχή του ειλεού, υποδεικνύοντας ότι είναι κανονικά και ενεργά στελέχη του λεπτού εντέρου. Τα στελέχη των στρεπτόκοκκων που υπάρχουν στο λεπτό έντερο ανήκουν στις ομάδες ειδών *S. mitis*, *S. bovis* και *S. salivarius* και παρουσιάζουν σημαντική απόκλιση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και στην προτίμηση που έχουν σε διαφορετικά είδη πολυσακχαριτών. Τα είδη του στελέχους *Veillonella* χρησιμοποιούν ως υπόστρωμα το γαλακτικό οξύ, το οποίο αποτελεί πηγή άνθρακα και ενέργειας καθώς επίσης μπορούν να χρησιμοποιήσουν και το γαλακτικό οξύ που παράγεται από το στρεπτόκοκκο. Το μικροβιακό οικοσύστημα που βρίσκεται στον ειλέο του λεπτού εντέρου, συμβάλλει σημαντικά και στη διάσπαση και μεταφορά των μονοσακχαριτών. Η διαδικασία αυτή οφείλεται κυρίως στο *Streptococcus*, αν και έχει παρατηρηθεί ότι και άλλα στελέχη (π.χ. *Escherichia*) μπορούν να πραγματοποιήσουν τις διεργασίες αυτές, ειδικά σε περιπτώσεις μειωμένου πληθυσμού του στρεπτόκοκκου (43).



Εικόνα 7: Μοντέλο του οικοσυστήματος του λεπτού εντέρου. Οι στρεπτόκοκοι που υπάρχουν στο λεπτό έντερο εμπλέκονται στο μεταβολισμό των υδατανθράκων που προέρχονται από τη διατροφή και οι διαφορετικοί πληθυσμοί του, προκαλούν διαφορετικές ανοσολογικές αντιδράσεις.

Επίσης, στους ανθρώπους, τα στελέχη *Firmicutes* και τα *Actinobacteria* αποτελούν τα κύρια στελέχη στο δωδεκαδάκτυλο, ενώ δεν ανιχνεύονται *Bacteroidetes*. Τα στελέχη *Firmicutes* και *Bacteroidetes* έχουν αναγνωριστεί ως τα κύρια στελέχη στο λεπτό έντερο μυών. Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα στελέχη των βακτηρίων στη βλέννα διαφέρουν από αυτά στα κόπρανα και τον εντερικό σωλήνα (44).

Στους Ευρωπαίους συναντώνται σε μεγαλύτερα ποσοστά τα στελέχη *Firmicutes* και *Proteobacteria*, ενώ τα *Actinobacteria* και *Bacteroidetes* εκπροσωπούνται περισσότερο στα παιδιά της Αφρικής. Επίσης τα στελέχη *Firmicutes* και *Actinobacteria* εμπλέκονται ενεργά στο μεταβολισμό της γλυκόζης (γλυκόλυση). Επίσης τα Gram θετικά στελέχη *Firmicutes* και *Actinobacteria* βρίσκονται σε αφθονία και διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην παθοφυσιολογία των μεταβολικών διαταραχών, και συγκεκριμένα, της παχυσαρκίας (45).

2.5. Εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων σε διαταραχές της μικροχλωρίδας

Διατάραξη κάποιων από τους προαναφερθέντες αμυντικούς μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσει σε βακτηριδιακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου (ΒΥΛΕ). Οι περισσότεροι ασθενείς με ΒΥΛΕ δεν χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη ενός μόνο βακτηριακού στελέχους. Παρατηρείται μία επέκταση των βακτηρίων που φυσιολογικά βρίσκονται στο κόλον σε όλο το λεπτό έντερο. Μελέτες στο τμήμα της νήστιδας σε ασθενείς που υπέφεραν από διάρροια ή και δυσανορρόφηση έδειξαν ότι σε ποσοστό περίπου 90% των ασθενών προσδιορίστηκαν 141 στελέχη μικροαερόφιλων βακτηρίων (*Streptococcus*, *E.coli*, *Staphilococcus*, *Klebsiella*) και 117 αναερόβια στελέχη (*Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Clostridium*) (46).

Τα βακτήρια στην ΒΥΛΕ φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την ενζυμική, απορροφητική και μεταβολική δραστηριότητα του οργανισμού. Το γεγονός αυτό συχνά οδηγεί σε δυσπεψία και δυσανορρόφηση. Τραυματισμός του περιβλήματος των εντεροκυττάρων μπορεί να οδηγήσει επίσης στην μείωση της δραστηριότητας των δισαχαριτών. Επίσης πιθανοί τραυματισμοί στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου οδηγεί σε απώλεια πρωτεϊνών λόγω της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας η και

εντεροπάθειας. Ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 είναι αποτέλεσμα της κατανάλωσής της από αναερόβιους μικροοργανισμούς. Τα βακτήρια χρησιμοποιούν την B12 με αποτέλεσμα την μη διαθεσιμότητά της στον οργανισμό και ταυτόχρονα την υπερπαραγωγή αμμωνίας από αυτά. Επίσης η υπερδραστηριότητα όσον αφορά την διάσπαση των χολικών οξέων οδηγεί σε κακή απορρόφηση του λίπους και των λιποδιαλυτών βιταμινών και κατ' επέκταση δημιουργείται το λιθοχολικό οξύ το οποίο είναι ελάχιστα απορροφήσιμο και εντεροτοξικό (47).

Τα βακτήρια παράγουν αμμωνία, γαλακτικό οξύ και ενδογενείς βακτηριακές πεπτιδογλυκάνες που αποτελούν τοξικούς παράγοντες με συχνές επιπτώσεις σε όλα τα συστήματα. Η ΒΥΛΕ συχνά σχετίζεται με αυξημένες ενδοτοξίνες και άλλες βακτηριακές ενώσεις οι οποίες διεγείρουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Επίσης έχει παρατηρηθεί και ενδογενής παραγωγή αιθανόλης η οποία φαίνεται να υποχωρεί αμέσως μετά την επιτυχή θεραπεία της ΒΥΛΕ (48).

Η ΒΥΛΕ εκτός από τις λειτουργικές επιπτώσεις φαίνεται να επιδρά αρνητικά στην δομή του λεπτού εντέρου. Οι μικρές φλεγμονώδεις αλλαγές που παρατηρούνται, καθώς και η ατροφία στις λάχνες είναι χαρακτηριστική εικόνα εξαιτίας της ΒΥΛΕ. Επίσης μελέτες έχουν δείξει διαβρώσεις ή έλκη στον εντερικό βλεννογόνο, με αποτέλεσμα μικροδιαλείμματα της συνεχούς δομής του. Στον αντίποδα έχει παρατηρηθεί ότι σε αρκετούς ασθενείς η ΒΥΛΕ είναι ευνοϊκή. Τα βακτήρια μπορούν εν μέρη να μεταβολίζουν πολυσακχαρίτες δημιουργώντας έτσι υποστρώματα αξιοποιήσιμα για τον ασθενή (49).

Κεφάλαιο 3^ο: Σύνδρομο βακτηριδιακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (ΒΥΛΕ)

Το λεπτό έντερο, σε αντίθεση με το παχύ, περιέχει συνήθως λιγότερους από δέκα χιλιάδες μικροοργανισμούς. Συγκεκριμένα τα τμήματα του λεπτού εντέρου, δωδεκαδάκτυλος και νήστιδα, περιέχουν φυσιολογικά αρκετά Gram+ αερόβια και αναερόβια βακτήρια, όπως *Lactobacillus* και *Enterococcus* ενώ μπορούν να παρατηρηθούν *Escherichia* στις περιοχές αυτές. Περίπου το 1/3 της νήστιδας είναι συνήθως στείρο ενώ το άνω τμήμα του ειλεού αποτελεί μία μεταβατική ζώνη μεταξύ των αραιών πληθυσμών αερόβιων βακτηρίων που βρίσκονται στο λεπτό έντερο και των πολύ πυκνών πληθυσμών αναερόβιων βακτηρίων που βρίσκονται στο παχύ έντερο. Συνήθως στην επιφάνεια του επιθηλίου δεν βρίσκονται αποικίες μικροοργανισμών, υπάρχουν όμως εξαιρέσεις όπου αποικίες βακτηρίων μπορούν να βρεθούν περιστασιακά μέσα στον αυλό. Τα βακτήρια αυτά δεν σχηματίζουν εκτεταμένες δομές και το περιεχόμενο του αυλού διαχωρίζεται από τον βλεννογόνο με ένα στρώμα βλέννας. Οποιαδήποτε διαταραχή στον πληθυσμό ή τη σύνθεση των μικροοργανισμών στο λεπτό έντερο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συνέπειες για την υγεία, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου βακτηριδιακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (ΒΥΛΕ) (50).

Η ΒΥΛΕ είναι μια ετερογενής διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό βακτηριακού πληθυσμού ή διαταραχή στη σύνθεση των βακτηρίων που βρίσκονται φυσιολογικά στο λεπτό έντερο. Η φυσιολογική τιμή των βακτηρίων στο λεπτό έντερο είναι μικρότερη από 10^4 CFU/ml ενώ η διαγνωστική τιμή για τη ΒΥΛΕ είναι μεγαλύτερη από 10^5 CFU/ml (50).

Η συχνότητα εμφάνισης της ΒΥΛΕ δεν είναι γνωστή εξαιτίας είτε της μη σωστής διάγνωσης του συνδρόμου είτε της μη αναζήτησης υγειονομικής περίθαλψης από τους ασθενείς. Η ΒΥΛΕ μπορεί να είναι ασυμπτωματική, δηλαδή να μη δίνει σαφή συμπτώματα διάγνωσης ή η συνολική συμπτωματολογία της να μη μπορεί να αποδοθεί εξολοκλήρου στην ΒΥΛΕ. Σημαντικό ρόλο στη σωστή διάγνωση του συνδρόμου φαίνεται να διαδραματίζουν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται. Υπάρχουν μελέτες στις οποίες έχουν μελετηθεί μικρές ομάδες κλινικά υγείων ατόμων στους οποίους εντοπίστηκαν ευρήματα τα οποία φαίνεται να είναι συμβατά με τη ΒΥΛΕ σε ποσοστό έως 22% (51).

Επίσης σε συγκεκριμένες νόσους φαίνεται ότι η επικράτηση της ΒΥΛΕ είναι πολύ σημαντική. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου η συχνότητα εμφάνισης ΒΥΛΕ κυμαίνεται από 30%-85% ενώ στην κοιλιοκάκη η οποία είναι μη ανταποκρινόμενη σε διατροφή χωρίς γλουτένη το ποσοστό εμφάνισης ΒΥΛΕ είναι μεγαλύτερο από 50%. Επιπλέον σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών με κίρρωση του ήπατος διαγνώστηκε ΒΥΛΕ ενώ το 90% των ηλικιωμένων με δυσασπορρόφηση της λακτόζης αναφέρθηκε να έχουν επίσης εμφάνιση των συμπτωμάτων της ΒΥΛΕ. Τέλος σημαντική διαφορά σε ποσοστά εμφάνισης ΒΥΛΕ φάνηκε να υπάρχει ανάμεσα σε παχύσαρκα άτομα έναντι των μη παχύσαρκων (52).

3.1 Αιτιολογία ΒΥΛΕ

Η βακτηριδιακή υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο προλαμβάνεται από πολλούς διαφορετικούς ενδογενείς μηχανισμούς άμυνας. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι η έκκριση γαστρικού οξέος, η κινητικότητα του εντέρου, η άθικτη ειλεοτυφλική βαλβίδα, η ύπαρξη ανοσοσφαιρινών στις εντερικές εκκρίσεις και οι βακτηριοστατικές ιδιότητες που έχουν οι εκκρίσεις του παγκρέατος και της χοληφόρου κύστης (53).

Η αιτιολογία της ΒΥΛΕ συνήθως είναι πολύπλοκη και συνδέεται με διαταραχές στους αντιβακτηριακούς μηχανισμούς προστασίας. Έτσι η αχλωρυδρία, η εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια, τα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας, ανατομικές ανωμαλίες όπως η απόφραξη του λεπτού εντέρου, τα εκκολπώματα, το συρίγγιο, προηγούμενες ειλεοτυφλικές εκτομές αλλά και κινητικές διαταραχές (αυτόνομη νευροπάθεια στον σακχαρώδη διαβήτη, εντεροπάθεια μετά από ακτινοβολία, ψευδοαπόφραξη του λεπτού εντέρου) είναι μερικοί από τους λόγους που μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ΒΥΛΕ. Οι προαναφερθέντες παράγοντες είτε μεμονωμένοι είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση ΒΥΛΕ με το διαχωρισμό ανάμεσα στους αιτιολογικούς και προδιαθεσικούς παράγοντες να είναι δύσκολος. Σε ηλικιωμένους, έχει αποδειχθεί, ότι η ΒΥΛΕ εμφανίζεται χωρίς την εμφάνιση συγκεκριμένης παθολογίας ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος όπου μια ασθένεια οφείλεται για την ΒΥΛΕ και η ΒΥΛΕ με την σειρά της επιδεινώνει περεταίρω την ασθένεια αυτή άμεσα ή έμμεσα (54).

3.2 Συμπτωματολογία ΒΥΛΕ

Η κλινική εικόνα της ΒΥΛΕ φαίνεται ότι αλλάζει και τροποποιείται ανάλογα με την εμπλοκή της σε άλλες υποκείμενες νόσους. Η ΒΥΛΕ μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματική ή να έχει συμπτώματα τα οποία μοιάζουν με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως είναι μετεωρισμός, κοιλιακή δυσφορία διάρροια και κοιλιακό άλγος. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις όμως υπάρχουν περιπτώσεις δυσαπορρόφησης η οποία εκδηλώνεται με απώλεια βάρους, στεατόρροια, υποσιτισμό, ηπατική βλάβη, δερματικές εκδηλώσεις (ροδόχρου ακμή), αρθραλγίες και σύνδρομα ανεπάρκειας (αναιμία, υπασβεστιαιμία λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D, πολυνευροπάθεια λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης B12, μεταβολική νόσος των οστών, διαταραγμένη λειτουργία εντερικού φραγμού) (50).

Η γαλακτική οξέωση είναι μια σοβαρή επιπλοκή σε ασθενείς με ΒΥΛΕ η οποία οφείλεται κυρίως στην υπερανάπτυξη του *Lactobacillus* όπου οι πολυσακχαρίτες που δεν έχουν απορροφηθεί υπόκεινται σε ζύμωση από τα βακτήρια προς παραγωγή γαλακτικού οξέος. Συνήθως το γαλακτικό οξύ που παράγεται θα απορροφάται από το παχύ έντερο και είναι αυξημένο στους ασθενείς αυτούς (55).

Η κλινική εικόνα των αρχικών συμπτωμάτων της ΒΥΛΕ συνήθως αφορά νευρολογικές ανωμαλίες όπως σύγχυση, παρεγκεφαλιδική αταξία, δυσαρθρία και απώλεια μνήμης. Αρκετές είναι οι περιπτώσεις στις οποίες αναφέρεται το αίσθημα μέθης σε καταστάσεις απουσίας πρόσληψης αιθανόλης. Η χορήγηση από του στόματος αντιβιοτικών (μετρονιδαζόλη, ριφαξιμίνη) αποσκοπεί στην αντιστάθμιση της μεταβολικής οξέωσης και αποτελεί την θεραπεία εκλογής έναντι της ΒΥΛΕ. Ο περιορισμός στην κατανάλωση ζάχαρης καθώς και η λήψη τροφών με χαμηλή περιεκτικότητα σε πολυσακχαρίτες και σε συνδυασμό με αυξημένη ποσότητα λιπαρών οξέων φαίνεται ότι μπορεί να αποτρέψει την επιπλοκή αυτή (56).

3.3. Διαφοροδιάγνωση ΒΥΛΕ

Ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ είναι η μικροβιακή διερεύνηση του περιεχομένου της νήστιδας. Το δείγμα μπορεί να ληφθεί με τη χρήση ειδικών καθετήρων που διατίθενται στην αγορά. Επιπλέον, ένας άλλος τρόπος λήψης δείγματος είναι κατά τη διάρκεια της εντεροσκόπησης. Η μικροβιακή έρευνα απαιτεί

υψηλής ποιότητας εργαστηριακό εξοπλισμό αλλά αντιμετωπίζει και αρκετές δυσκολίες αφού η βακτηριδιακή υπερανάπτυξη μπορεί να είναι αρκετά ακανόνιστη ώστε να εντοπίζεται δύσκολα. Η πιθανότητα βακτηριδιακής υπερανάπτυξης θα πρέπει να εξετάζεται στις περίπλοκες περιπτώσεις δυσπεψίας, όπως η κοιλιακή δυσφορία, το κοιλιακό άλγος και η διάρροια. Επίσης, ανατομικές ανωμαλίες του λεπτού εντέρου, διαταραχές της κινητικότητάς του αλλά και σύνδρομα που σχετίζονται με την κακή απορρόφηση αποτελούν ενδείξεις βακτηριδιακής υπερανάπτυξης (57, 58). Στις εργαστηριακές εξετάσεις ατόμων που εμφανίζουν βακτηριδιακή υπερανάπτυξη παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12 και ενδείξεις υποσιτισμού όπως λεμφοπενία και χαμηλή συγκέντρωση τρανσφερίνης και προλευκωματίνης ορού. Το κόστος της ενδοσκόπησης, καθώς και ο χαμηλός μεν αλλά μετρήσιμος κίνδυνος, καθιστούν αυτήν την προσέγγιση λιγότερο ιδανική. Επίσης, σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί ότι πολλά βακτηριακά είδη δεν αναπτύσσονται στα κλασσικά καλλιεργητικά μέσα που χρησιμοποιούνται στα μικροβιολογικά εργαστήρια και έτσι δεν είναι δυνατή η ακριβής μέτρηση των βακτηριακών αποικιών με αποτέλεσμα να υποτιμάται ο πληθυσμός των βακτηρίων. Επιπλέον, υπάρχουν πολλά προβλήματα που συνδέονται με την πραγματοποίηση αυτής της διαδικασίας, όπως η μόλυνση του ενδοσκοπίου και του καθετήρα καθώς το όργανο διέρχεται μέσω της γαστρεντερικής οδού, η δυσκολία στην αναρρόφηση επαρκούς δείγματος, εμποδίζοντας έτσι την ακριβή δειγματοληψία. Τέλος, ανεξάρτητα από το ποια προσέγγιση χρησιμοποιείται για την καλλιέργεια των περιεχομένων του αυλού, η άμεση και σωστή παραλαβή των δειγμάτων αποτελεί ακόμα ένα εμπόδιο.

Οι προκλήσεις για άμεση μέτρηση της βακτηριακής μόλυνσης του λεπτού εντέρου οδήγησαν στην ανάπτυξη αρκετών έμμεσων δοκιμών για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ. Ο έλεγχος της αναπνοής είναι πλέον η κυρίαρχη μέθοδος για την αξιολόγηση των ασθενών για πιθανή υπερανάπτυξη λόγω της απλότητας, της ασφάλειας και της μη επεμβατικότητας. Όλες αυτές οι μέθοδοι βασίζονται στην τροποποίηση ενός υποστρώματος από τα βακτήρια που βρίσκονται στο λεπτό έντερο (59). Μια κατηγορία διαγνωστικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι οι δοκιμασίες αναπνοής μεθανίου (CH_4) και υδρογόνου (H_2).

Βάσει μελετών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό σύστημα, αναπτύχθηκαν

διαγνωστικά κριτήρια για τη ΒΥΛΕ, θέτοντας ένα κατώφλι το οποίο χαρακτηρίζει αν ο ασθενής πάσχει από ΒΥΛΕ ή όχι. Η διάγνωση της ΒΥΛΕ δίνεται όταν μετρώνται $>10^5$ CFU βακτηρίων/ ml στα εκκριτικά υγρά της νηστίδας (60).

Και τα δυο είδη δοκιμασιών παρουσιάζουν κάποια μειονεκτήματα όσον αφορά ψευδή αποτελέσματα τα οποία είναι δύσκολο να ερμηνευτούν. Στην περίπτωση της δοκιμασίας υδρογόνου αν υπάρχει ταχεία απορρόφηση της γλυκόζης από τη νηστίδα και αν στο σύνδρομο του λεπτού εντέρου το υπόστρωμα της δοκιμασίας μπορεί να φθάσει το παχύ έντερο πολύ γρήγορα μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Αντίθετα, αν η πυκνότητα των αναερόβιων βακτηρίων είναι χαμηλή τότε το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι ψευδώς αρνητικό. Αν και η διαφορική διάγνωση της ΒΥΛΕ είναι δύσκολη καθίσταται απαραίτητο να γίνει διάκριση μεταξύ των λειτουργικών διαταραχών από τις χρόνιες γαστρεντερικές λοιμώξεις. Η δοκιμασία αναπνοής λακτουλόζης προτιμάται για τη διάκριση μεταξύ του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου και της ΒΥΛΕ. Σε περίπτωση επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης των ασθενών με νόσο Crohn, χρόνια παγκρεατίτιδα ή σκληρόδερμα ενδείκνυται να εξετάζεται η πιθανότητα εμφάνισης ΒΥΛΕ (61).

Κρίσιμο σημείο στη διαφορική διάγνωση του συνδρόμου του λεπτού εντέρου και όλων των άλλων συνδρόμων κακής απορρόφησης είναι η ΒΥΛΕ. Επιπλέον, ορισμένες εντερικές διαταραχές θα μπορούσαν να μιμούνται τη ΒΥΛΕ. Έτσι, στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ο μετεωρισμός, το κοιλιακό φούσκωμα, η διάταση καθώς και η δυσαπορρόφηση μονοσακχαριτών ή/και δισακχαριτών (62).

3.4. Πρόγνωση ΒΥΛΕ

Η πρόγνωση της ΒΥΛΕ καθορίζεται κυρίως από την ασθένεια που έχει οδηγήσει στην ανάπτυξή της. Η ΒΥΛΕ φαίνεται ότι μπορεί να οδηγήσει μέχρι και στην ανεπάρκεια του εντέρου και σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% να παρατηρηθεί θνησιμότητα στο σκληρόδερμα σε διάστημα πέντε ετών. Ακόμα και μετά από μία επιτυχημένη θεραπεία η ΒΥΛΕ εμφανίζει μεγάλα ποσοστά υποτροπής. Μελέτες έχουν δείξει την επανεμφάνιση της ΒΥΛΕ ύστερα από εννέα μήνες από επιτυχημένη θεραπεία με ριφαξιμίνη στο 44% των ασθενών. Εκτός από την ασθένεια που είχε

αποτελέσει την αιτία εμφάνισης ΒΥΛΕ υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου επανεμφάνισής της. Οι παράγοντες αυτοί είναι η ηλικία, προηγηθείσα εγχείρηση σκωληκοειδίτιδας αλλά και μακροχρόνια λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων (63).

3.5. Θεραπεία ΒΥΛΕ

Η αντιμετώπιση της ΒΥΛΕ είναι μια πολύπλοκη και εξατομικευμένη θεραπεία η οποία περιλαμβάνει υποστηρικτική σίτιση και τη χορήγηση αντιβιοτικών εκλογής (50, 57).

Οι στόχοι της θεραπείας για τη ΒΥΛΕ είναι τρεις:

1. να διορθωθεί η αιτία που προκάλεσε τη ΒΥΛΕ,
2. να παρασχεθεί η απαραίτητη θρεπτική υποστήριξη, εάν χρειάζεται, και
3. να αντιμετωπιστεί η βακτηριδιακή υπερανάπτυξη.

Η θεραπεία που αποσκοπεί στη διόρθωση της υποκείμενης νόσου περιλαμβάνει διαιτητικές, χειρουργικές και ιατρικές παρεμβάσεις. Η αυστηρή τήρηση του διατροφικού προγράμματος που έχει καθοριστεί από το θεράπων ιατρό μπορεί να οδηγήσει στη βελτίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς που πάσχουν από κοιλιοκάκη και βακτηριδιακή υπερανάπτυξη. Η χειρουργική αναθεώρηση της τροποποιημένης ανατομίας του λεπτού εντέρου μπορεί να είναι ευεργετική σε ασθενείς με ΒΥΛΕ κυρίως σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται δευτερογενώς σε εκκολωματίτιδα του λεπτού εντέρου, συρίγγια ή στενώσεις. Οι ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ (αποδεδειγμένη με δοκιμή αναπνοής με υδρογόνο) και δυσκινητικότητα του λεπτού εντέρου (αποδεδειγμένη με μανομετρία) παρουσίασαν βελτίωση στη βακτηριδιακή υπερανάπτυξη και τις μανομετρικές παραμέτρους που σχετίζονται με την κινητικότητα του εντέρου μετά από θεραπεία με σισαπρίδη σε σύγκριση με το placebo (64). Η βελτίωση τους ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των ασθενών που λάμβαναν εναλλάξ νεομυκίνη και νορφλοξασίνη.

Η διατροφική υποστήριξη, ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται δυσαπορρόφηση με επακόλουθη απώλεια βάρους ή ανεπάρκεια βιταμινών και ανόργανων συστατικών, αποτελεί σημαντικό συστατικό της θεραπείας με ΒΥΛΕ. Η συμπλήρωση και η διατήρηση σταθερών επιπέδων βιταμίνης B12 και των

λιποδιαλυτών βιταμινών, με ταυτόχρονη βελτίωση των επιπέδων ασβεστίου και μαγνησίου, είναι βασικά συστατικά της θεραπείας. Η φλεγμονή που αναπτύσσεται στο λεπτό έντερο μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια των ενζύμων λακτάσης και φρουκτάσης.

Ο βασικός άξονας της θεραπείας για τη ΒΥΛΕ παραμένει η θεραπεία με αντιβιοτικά. Τα αντιβιοτικά μειώνουν ή εξαλείφουν τη βακτηριδιακή υπερανάπτυξη και έτσι υποχωρεί η φλεγμονή στο βλεννογόνο που συνδέεται με την υπερανάπτυξη και τη δυσαπορρόφηση. Ιδανικά, η θεραπεία με αντιβιοτικά θα πρέπει να βασίζεται σε δεδομένα τα οποία προέρχονται από τη χρήση αντιβιογράμματος. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση δεν είναι πρακτική στο κλινικό περιβάλλον. Η τετρακυκλίνη (και τα παράγωγά της) αποτελεί φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της ΒΥΛΕ. Διάφορα άλλα αντιβιοτικά (νορφλοξασίνη, αμοξυκιλίνη, κλαβουλανικό, μετρονιδαζόλη, σιπροφλοξασίνη) δοκιμάστηκαν σε διάφορες κλινικές μελέτες και φαίνεται ότι είχαν μέτρια αποτελέσματα ως προς τη μείωση του βακτηριακού πληθυσμού. Άλλα αντιβιοτικά τα οποία χορηγούνται από το στόματος όπως η κεφαλεξίνη, τριμεθοπρίμη, λεβοφλοξασίνη και γενταμικίνη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ΒΥΛΕ. Τα καλύτερα όμως αποτελέσματα έναντι της ΒΥΛΕ δόθηκαν από ένα ημισυνθετικό μη συστηματικό αντιβιοτικό με χαμηλή γαστρεντερική απορρόφηση και καλή βακτηριοκτόνο δράση, τη ριφαξιμίνη. Η ριφαξιμίνη είναι ίσως το μόνο αντιβιοτικό που φαίνεται να είναι ικανό να επιτύχει μια πιο μακροπρόθεσμη ευνοϊκή κλινική επίδραση σε ασθενείς που πάσχουν από ευερέθιστο έντερο και ΒΥΛΕ (65).

Συγκεκριμένα, η ριφαξιμίνη έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη, και το θεραπευτικό πρωτόκολλο περιελάμβανε από το στόματος χορήγηση ριφαξιμίνης σε δόση 1200mg ημερησίως για το χρονικό διάστημα των τεσσάρων εβδομάδων. Στους ασθενείς αυτούς έγινε η μελέτη συστηματικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και παρατηρήθηκε ότι η ριφαξιμίνη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη μέση αρτηριακή πίεση, τη σωστή λειτουργία των νεφρών και να μειώσει την ενεργότητα της ρενίνης στο πλάσμα επάγοντας ταυτόχρονα τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6, IL-6) αλλά και του παράγοντα TNFα. Όλα τα ως άνω συντελούν στην ευεργετική δράση της ριφαξιμίνης σε ασθενείς με κίρρωση προκαλούμενη από το αλκοόλ και την αύξηση της απορρόφησης θρεπτικών συστατικών από το γαστρεντερικό σωλήνα. Επίσης, ένα άλλο σημαντικό προτέρημα

της ριφαξαμίνης είναι η μειωμένη βακτηριακή αντίσταση που εμφανίζει και η υψηλή ασφάλεια που καταγράφεται σε ασθενείς αλλά και σε άτομα νεότερης ηλικίας και παιδιά. Το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται ότι είναι ακόμα πιο σημαντικό εάν προστεθεί και η καλύτερη δράση της έναντι των gram θετικών βακτηρίων. Συμπερασματικά, η ριφαξαμίνη βελτιώνει σημαντικά την αιμοδυναμική και νεφρική λειτουργία των ασθενών με ασκίτη και κίρρωση και φαίνεται ότι δρα ευεργετικά και στη διαταραγμένη μικροχλωρίδα που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς (66).

Κεφάλαιο 4^ο: ΒΥΛΕ και παθήσεις

Η ΒΥΛΕ σχετίζεται με ένα σύνολο ασθενειών και διαταραχών με το 90% των περιπτώσεων να αφορά διαταραχές κινητικότητας του λεπτού εντέρου, ασθένειες που σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα και την χρόνια παγκρεατίτιδα. Πιο συγκεκριμένα χρόνιες γαστρίτιδες αλλά και χρόνια χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων μπορούν να οδηγήσουν στην βακτηριδιακή υπερανάπτυξη σε διάφορα σημεία του γαστρεντερικού συστήματος όπως το στομάχι και το λεπτό έντερο. Η χρόνια παγκρεατίτιδα εμπλέκεται σε ποσοστό 30% στην ΒΥΛΕ εξαιτίας της πολυπαραγοντικής της φύσης. Έτσι παγκρεατική ανεπάρκεια, χρόνια χρήση αναλγητικών και χρόνια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για την ΒΥΛΕ (67).

Σημαντικός παράγοντας που φαίνεται να εμπλέκεται στη συμπτωματολογία της ΒΥΛΕ φαίνεται να αποτελεί η ανατομική παθολογία που συνδέεται με ασθένειες που χαρακτηρίζονται με την απόφραξη του λεπτού εντέρου και την στασιμότητά του (π.χ. στενώσεις, συμφύσεις και όγκοι του εντέρου). Έτσι ασθένειες όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η κοιλιοκάκη και η φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου όπως η νόσος του Crohn, εμπλέκονται άμεσα με την εμφάνιση ΒΥΛΕ και πολλές φορές τα συμπτώματα ΒΥΛΕ και των νόσων αυτών αλληλεπικαλύπτονται (68).

Εκτός από τις νόσους που σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα η ΒΥΛΕ φαίνεται να εμπλέκεται και σε άλλες παθήσεις όπως διάφορα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας (ανεπάρκεια ανοσοσφαιρίνης IgA, AIDS) τα οποία περιπλέκουν περισσότερο τις λοιμώξεις που οφείλονται στην ΒΥΛΕ (69).

4.1. ΒΥΛΕ και καρδιακή λειτουργία

Η μικροχλωρίδα του λεπτού εντέρου φαίνεται ότι μπορεί να επηρεάσει διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού όπως την φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, του ήπατος καθώς και των μεταβολικών αντιδράσεων. Σε προκλινικές και κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί φαίνεται ότι το μικροβίωμα του λεπτού εντέρου έχει συνδεθεί άμεσα με στεφανιαία αρτηριακή νόσο. Συγκεκριμένα το μικροβίωμα συμμετέχει σε αντιδράσεις των οποίων τα

παραπροϊόντα, όπως οι μεθυλαμίνες, μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση αθηροσκλήρωσης.

Μελέτες σε μύες έχουν αποκαλύψει μία περίπλοκη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της μικροχλωρίδας του εντέρου. Οι μύες που εκτρέφονται σε αποστειρωμένους θαλάμους (χωρίς έκθεση σε μικρόβια) έχουν χαμηλότερο βάρος παρότι καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες τροφής σε σχέση με μύες που μεγαλώνουν σε κανονικές συνθήκες (70).

Το μικροβίωμα του εντέρου φαίνεται ότι έχει έναν περίπλοκο και όχι πλήρως κατανοητό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων (71). Τα βακτήρια *Eggerthella*, *Pasteurellaceae* και *Butyricimonas* στο κόλον μετατρέπουν τα χολικά οξέα σε δευτερογενή χολικά οξέα η οποία διαδικασία μεσολαβείται από τον FXR, μπορεί να ρυθμίσει τον ηπατικό ή συστηματικό μεταβολισμό λιπιδίων και γλυκόζης (72).

Μία μελέτη σε ζωικά μοντέλα που εμφανίζουν υπέρταση υποστηρίζει ότι είχαν περισσότερα βακτήρια *Firmicutes* σε σχέση με τα βακτήρια *Bacteroidetes*, αλλά και μειωμένη βακτηριακή ποικιλότητα. Τέλος, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα των μεταβολιτών οξικού και βουτυρικού, που συσχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης συστηματικής φλεγμονής (73). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχουν μειωμένη βακτηριακή ποικιλότητα στο έντερο (74).

Μία μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με βακτηριδιακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου ήταν πιο πιθανό να έχουν αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία και μειωμένη ενεργοποίηση πρωτεϊνών Gla (MGP), δύο δεικτών αθηροσκλήρωσης (75). Αυτό μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης K ή στην μειωμένη παραγωγή της από το παχύ έντερο. Η βιταμίνη K είναι ένα βασικό μικροθρεπτικό συστατικό που δρα ως συμπάραγοντας για την γ-καρβοξυλίωση των γλουταμινικών υπολειμμάτων σε μια σειρά πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης Gla, η οποία, όταν ενεργοποιείται, αποτρέπει την ασβεστοποίηση των αιμοφόρων αγγείων. Η ΒΥΛΕ μπορεί να προκαλεί επίσης συστηματική φλεγμονή, η οποία, όπως γνωρίζουμε, αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις (76).

Ο μηχανισμός με τον οποίο συνδέεται η ΒΥΛΕ με την στεφανιαία αρτηριακή νόσο μέχρι στιγμής παραμένει άγνωστος. Μία υπόθεση στηρίζει ότι η ΒΥΛΕ μπορεί να συνεισφέρει στη στεφανιαία νόσο αφού η υπερανάπτυξη των βακτηρίων στο λεπτό έντερο οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή βακτηριακών προϊόντων όπως λιποπολυσακχαρίτη (LPS) και TMAO, οδηγώντας σε υψηλή συχνότητα εμφάνισης φλεγμονής και πρώιμης αθηρογένεσης. Το TMAO επάγει τη συσσώρευση χοληστερόλης στην αθηρωματική πλάκα και οδηγεί στον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων (77). Επιπλέον, η ΒΥΛΕ έχει συσχετιστεί με αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου, γεγονός που μπορεί να διευκολύνει την είσοδο του LPS που παράγεται στην κυκλοφορία του αίματος προκαλώντας έτσι συστηματική φλεγμονή (78).

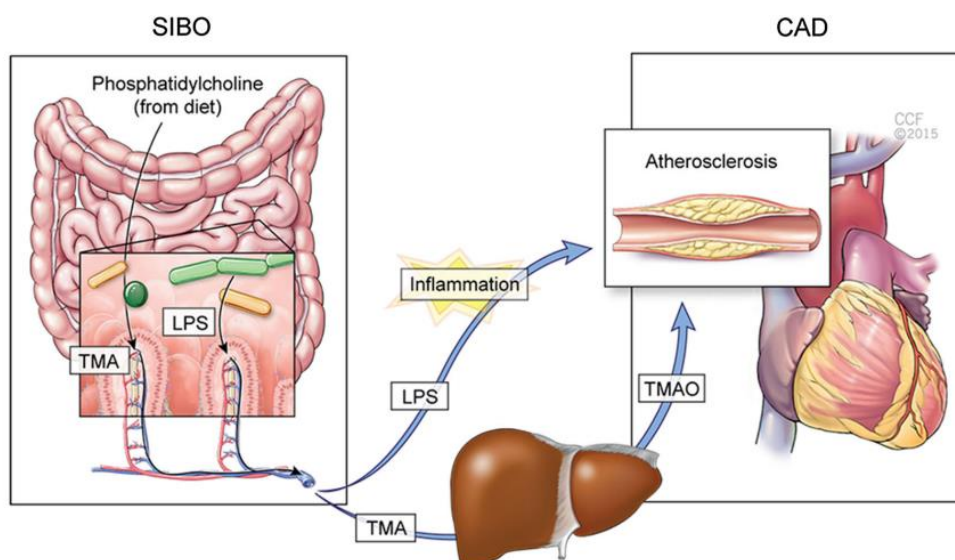


Fig. 3 Possible mechanisms by which SIBO may contribute to CAD

Εικόνα 8 Πιθανός μηχανισμός επίδρασης της ΒΥΛΕ στην στεφανιαία αρτηριακή νόσο. Οι παράγοντες LPS και TMA που παράγονται από τα βακτήρια που ευδοκιμούν στο λεπτό έντερο σε ασθενείς με ΒΥΛΕ φαίνεται πως είναι υπεύθυνοι για την δημιουργία φλεγμονών και κατ' επέκταση της δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία (79).

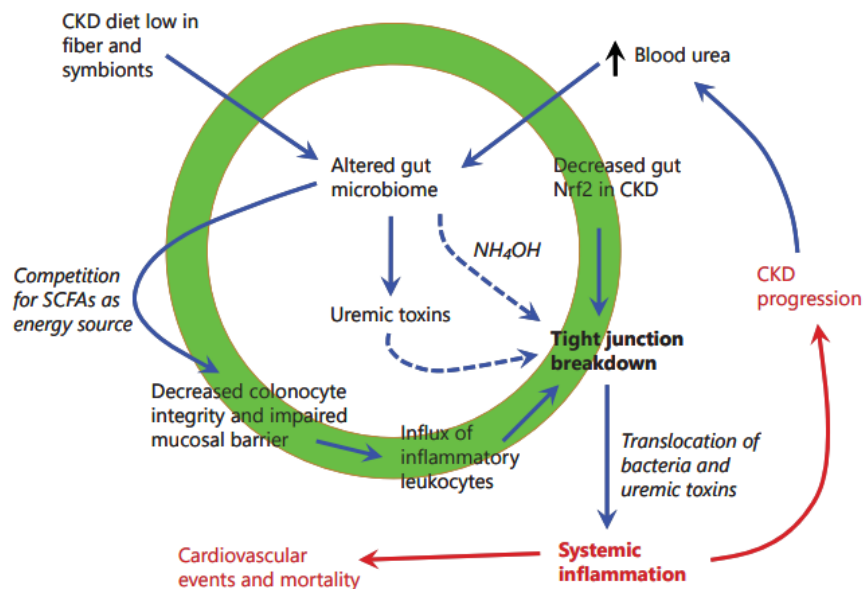
4.2. ΒΥΛΕ και νεφρική λειτουργία

Η μικροβιακή μικροχλωρίδα έχει επίσης συνδεθεί με την υγεία των νεφρών. Οι νεφροί είναι σημαντικοί για την απέκκριση των άχρηστων ουσιών, την διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ οξέων και τη ρύθμιση της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επίσης ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση μέσω του συστήματος ρενίνης-

αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να είναι μία από τις κύριες αιτίες της ανεξέλεγκτης υπέρτασης (80).

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η διατροφή και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να επηρεάσουν την υγεία του εντέρου αποτελώντας έτσι βασικό παράγοντα για την πρόληψη και τη θεραπεία των νεφρικών καταστάσεων. Μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε μύες έδειξαν ότι η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη διαφορετικών βακτηρίων στο λεπτό έντερο σε σχέση με μύες που λάμβαναν κανονική τροφή. Η χρόνια κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα αλατιού είχε ως αποτέλεσμα την μείωση των βακτηρίων *Firmicutes* και αύξηση των *Bacteroidetes*. Επίσης παρατηρήθηκε η αύξηση του πληθυσμού των *Burkholderiales* και *Alcaligenaceae*, μικρόβια που αποικίζουν τη στρώση βλέννας του εντέρου.

Η συσσώρευση ενός παραπροϊόντος του μεταβολισμού, του οξαλοξικού, είναι ο λόγος δημιουργίας πετρών στους νεφρούς. Ενώ πολλοί παράγοντες επηρεάζουν το φορτίο οξαλικού στον ανθρώπινο οργανισμό, το έντερο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (81). Τα βακτήρια που αποικοδομούν το οξαλοξικό ανήκουν στην φυσιολογική χλωρίδα του λεπτού εντέρου. Ένα από τα πιο γνωστά είναι το *Oxalobacter formigenes*, το οποίο χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα το οξαλικό. Η ανάπτυξη *O. formigenes* έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την απορρόφηση του οξαλικού του εντέρου και την απέκκριση του στα ούρα στους ποντικούς και στους ανθρώπους. Είναι ακόμη ικανό να προκαλέσει έκκριση οξαλικού από το επιθήλιο του εντέρου, καθαρίζοντας το οξαλικό από τη συστηματική κυκλοφορία (82).



Εικόνα 9 Οι οδοί με τις οποίες το μικροβίωμα και η χρόνια φλεγμονή του εντέρου οδηγούν σε συστηματική φλεγμονή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (83).

Κεφάλαιο 5ο: Κίρρωση Ήπατος

Οι χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες Β και C, η κατάχρηση αλκοόλ και άλλες αιτίες (αυτοάνοσες παθήσεις του ήπατος, φάρμακα, NASH, κ.α.) οδηγούν στην κίρρωση του ήπατος η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής του, αναγεννητικά οζίδια και εκτεταμένη ίνωση του οργάνου. Συγκεκριμένα, η υπερκατανάλωση αλκοόλ συνδέεται με πολλές ασθένειες και ευθύνεται περίπου για το 6% όλων των θανάτων παγκοσμίως. Με την έγκυρη διάγνωση και ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα η κίρρωση μπορεί να είναι αντιρροπούμενη. Με την προοδευτική εξέλιξη της κίρρωσης οι ασθενείς εμφανίζουν επιπλοκές που σχετίζονται με τη βιοσυνθετική ικανότητα του ήπατος αλλά και με συμπτώματα τα οποία οφείλονται στην πυλαία υπέρταση (ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ρήξη κιστών οισοφάγου). Όταν ο ασθενής εμφανίσει αυτά τα συμπτώματα η κίρρωση του ήπατος θεωρείται πια μη αντιρροπούμενη (84).

Η κίρρωση του ήπατος διακρίνεται σε τρεις τύπους με βάση την ιστολογική μορφή του οργάνου:

α) Μικρο-οζώδης

Χαρακτηρίζεται από μικρούς ισομεγέθεις αναγεννητικούς όζους, μικρότερους από 3 mm με ομοιόμορφη κατανομή. Τα κύρια αίτια της είναι η αλκοολική ηπατοπάθεια, οι νόσοι χολαγγείων, η χρόνια απόφραξη ηπατικών φλεβών και τα μεταβολικά νοσήματα.

β) Μακρο-οζώδης

Είναι η εξέλιξη της μικρο-οζώδους κίρρωσης και χαρακτηρίζεται από αναγεννητικούς ανισομεγέθεις όζους 3mm-5cm και ανάμεσά τους παρεμβάλλονται λοβία. Πιο συγκεκριμένα το παρέγχυμα εμφανίζει μεγάλους όζους που προεξέχουν οι οποίοι διαχωρίζονται από ινώδη διαφράγματα ποικίλου εύρους. Τα κύρια αίτια του τύπου αυτού είναι η αυτοάνοση ηπατίτιδα και οι χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες.

γ) Συνδυασμός μικρο-οζώδους και μακρο-οζώδους

Ο τύπος αυτός, είναι συχνά το αποτέλεσμα της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης και της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας.

Φυσιολογικά στο ήπαρ, παρατηρείται ετερογένεια στον ηπατικοκυτταρικό μεταβολισμό, όπου τα περικεντρικά ηπατοκύτταρα εμφανίζουν διαφορετική ενζυμική δραστηριότητα σε σχέση με τα περιπύλαια ηπατοκύτταρα. Στην κίρρωση του ήπατος που αναπτύσσεται στην περικεντρική ηπατική περιοχή, τα προσαγωγά αιμοφόρα αγγεία εντοπίζονται στο κέντρο των όζων ενώ τα απαγωγά στην περιφέρεια (στεατοηπατίτιδα), η κανονική κατανομή της μεταβολικής ηπατικής δραστηριότητας διαταράσσεται ή αντιστρέφεται και παρατηρείται περιπύλαιος φαινότυπος στο κέντρο των κίρρωτικών όζων και περικεντρικός στην περιφέρεια (85).

Η χολή αναστέλλει την υπερανάπτυξη των βακτηρίων του λεπτού εντέρου (BYAE), έχει επίδραση στην πέψη των τροφών που βρίσκονται στον εντερικό βλεννογόνο, δρα σαν απορρυπαντική ουσία με αποτελέσματα να μην προσκολλούνται παθογόνοι μικροοργανισμοί στο επιθήλιο του εντέρου, εξουδετερώνει τις ενδοτοξίνες και επιδρά στα ανοσοκύτταρα του λεμφικού συστήματος που σχετίζονται με το έντερο. Στην κίρρωση ήπατος, έχει παρατηρηθεί μείωση στη συγκέντρωση των χολικών αλάτων που εκκρίνονται στον εντερικό αυλό (86). Επίσης, η χρήση αλκοόλ οδηγεί σε χρόνιες ηπατικές ασθένειες με αποτέλεσμα

την μειωμένη έκφραση των εντερικών αντιμικροβιακών λεκτίνων (Reg3b και Reg3g) και τα χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης παρατηρούνται στο εγγύς λεπτό έντερο, όπου η βακτηριακή υπερανάπτυξη είναι εντονότερη (84).

Η έκθεση σε αλκοόλ διαταράσσει την ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας με ορισμένα βακτήρια, όπως τα *Akkermansia muciniphila*, *Porphyromonadaceae* και *Parasutterella*, να έχει φανεί ότι είναι μειωμένα σε διάφορες ηπατικές νόσους, αντίθετα τα στελέχη *Firmicutes* και *Parabacteroides* φαίνεται να είναι αυξημένα (87). Συμπερασματικά, η εντερική μικροχλωρίδα διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη ηπατικών νόσων, αλλά είναι και ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που συμβάλουν στην ατομική ευαισθησία στις νόσους αυτές.

Η χορήγηση μίας ποικιλίας προβιοτικών φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στις ηπατικές νόσους μέσω της αλλαγής της μικροχλωρίδας του εντέρου. Για παράδειγμα, ο *Lactobacillus rhamnosus* GG μειώνει τα συμπτώματα των νόσων αυτών μέσω της καταστολής της ηπατικής φλεγμονής, μειώνει την έκφραση, των επαγόμενων από την αλκοόλη, TLRs και CYP2E1 σε επίπεδο mRNA και την φωσφορυλίωση της MAP κινάσης p38 σε επίπεδο πρωτεϊνών (88). Ο *Lactobacillus rhamnosus* GG ενισχύοντας τον εντερικό φραγμό και μειώνοντας την ενδοτοξιναιμία, μειώνουν την απορρόφηση των λιπαρών οξέων από το ήπαρ με συνέπεια τη βελτίωση του λιπώδους ήπατος που οφείλεται στο αλκοόλ (89).

5.1. ΒΥΛΕ και κίρρωση του ήπατος

Οι ασθενείς με κίρρωση, όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, εμφανίζουν επιπλοκές που σχετίζονται με τη βιοσυνθετική ικανότητα του ήπατος αλλά και με συμπτώματα τα οποία οφείλονται στην πυλαία υπέρταση. Η ασθενείς με πυλαία υπέρταση παρουσιάζουν υπερδυναμική κυκλοφορία με χαρακτηριστικό την αυξημένη αιματική ροή στη συστηματική και τη σπλαχνική κυκλοφορία. Παρατηρείται περιφερική αγγειοδιαστολή και μείωση των περιφερικών αντιστάσεων με αποτέλεσμα την αύξηση του κυκλοφορούντος αίματος και αυξημένη καρδιακή παροχή. Η παρατηρούμενη περιφερική αγγειοδιαστολή θεωρείται ότι κατέχει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης. Οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών τοπικά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Κυρίαρχο ρόλο παίζει το NO (90) και ο TNF-α (91). Εκτός

από την αυξημένη παραγωγή σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι παίζει και ο μειωμένος καταβολισμός αυτών λόγω της διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας και της παρουσίας των πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων. Παράλληλα, η παρουσία NO σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση των αγγείων στις ενδογενείς αγγειοσυσπαστικές ουσίες (92). Η συστηματική και σπλαχνική αγγειοδιαστολή οδηγεί σε υποογκαιμία με μειωμένη πλήρωση του αγγειακού δένδρου και μειωμένη φλεβική επιστροφή στην καρδιά. Στη συνέχεια, διεγείρονται οι κεντρικοί ογκοϋποδοχείς και τασεοϋποδοχείς με αποτέλεσμα την αντιρροπιστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης, την έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης με αποτέλεσμα την κατακράτηση νερού και ύδατος από τους νεφρούς και την αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος.

Η διέλευση των βακτηρίων και των συστατικών τους από τον εντερικό αυλό στο εντερικό τοίχωμα, στους μεσεντέριους λεμφαδένες και τη συστηματική κυκλοφορία πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση πολλών επιπλοκών της κίρρωσης. Μετατοπισμένα βακτήρια ή προϊόντα του μεταβολισμού τους ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα που οδηγεί στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση. Το ενδοθήλιο αντιδρά σε προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που οδηγούν σε αγγειοδιαστολή της σπλαχνικής αρτηρίας που έχει σαν αποτέλεσμα στην πυλαία υπέρταση και αποτελεί τη βάση για εκδηλώσεις όπως ο ασκίτης, η αιμορραγία των κίρσων και η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα.

Έναν από τους κύριους παράγοντες της βακτηριδιακής μετατόπισης αποτελεί η ΒΥΛΕ. Φαίνεται ότι η ΒΥΛΕ σχετίζεται με μειωμένη διάβαση του εντέρου, χαμηλά επίπεδα έκκρισης γαστρικού οξέος, αύξηση των ανοσολογικών παραγόντων στο έντερο και παγκρεατικές και χολικές εκκρίσεις. Μελέτες σε κίρρωτικούς αρουραίους με ασκίτη και βακτηριδιακή μετατόπιση έδειξαν ότι υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΒΥΛΕ σε σύγκριση με αυτούς που δεν εμφάνισαν βακτηριδιακή μετατόπιση (93). Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η εμφάνιση ΒΥΛΕ είναι συχνότερη σε κίρρωτικούς ασθενείς παρά σε ασθενείς που δεν έχουν διαγνωστεί με κίρρωση (94).

Η συσχέτιση ανάμεσα στην κίρρωση και την ΒΥΛΕ έχει αναφερθεί πρώτη φορά το 1957 από τον Martini και την ερευνητική του ομάδα (95). Από τότε πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την υπόθεση αυτή με την χρήση των μεθόδων αναπνοής

λακτουλόζης-υδρογόνου και έδειξαν ότι σε ποσοστό μεγαλύτερο του 45% πάσχουν από ΒΥΛΕ(96).

Ένα κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με κίρρωση είναι η αύξηση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων η οποία συνοδεύεται από την μειωμένη εμφάνιση των ωφέλιμων βακτηρίων. Οι βακτηριακές κοινότητες που συναντώνται στους ασθενείς με κίρρωση είναι ίδιες και χαρακτηρίζονται από σημαντική αύξηση των βακτηρίων που ανήκουν στην οικογένεια *Pevotellaceae* σε σχέση με τα βακτήρια που συναντώνται σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β η οποία σχετίζεται με κίρρωση ή σε υγιείς. Οι περισσότεροι κίρρωτικοί ασθενείς εμφάνισαν βακτηριδιακή υπερανάπτυξη στη νήστιδα του λεπτού εντέρου όμως δεν παρατηρήθηκαν ταξινομικές διαφορές στις βακτηριακές αποικίες συγκρινόμενοι με μη κίρρωτικούς ασθενείς.

Μελέτες έδειξαν ότι σε αρουραίους με κίρρωση, ασκίτη και βακτηριδιακή μετατόπιση τα κύτταρα Paneth παράγουν χαμηλότερα επίπεδα των πρωτεϊνών ντιφενσίνες και REG3 (πρωτεΐνες που έχουν αντιμικροβιακή δράση και ανήκουν στο ανοσοποιητικό σύστημα) σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν βακτηριδιακή μετατόπιση. Αυτή η μείωση συνοδεύεται από μείωση της αντιμικροβιακής δραστηριότητας εναντίον *Enterobacteriaceae* (97).

Ο αυξημένος κίνδυνος της δυσβίωσης των βακτηρίων του λεπτού εντέρου στην κίρρωση του ήπατος είναι ήδη γνωστή από το 1970 (98). Από τότε πολλές μελέτες έχουν περιγράψει και αποσαφηνίσει τις διαφορές στον βακτηριακό πληθυσμό σε κίρρωτικούς ασθενείς και την επίπτωση που έχει η είσοδος των βακτηρίων ή των βακτηριακών τους προϊόντων μέσω την πυλαίας κυκλοφορίας ή της λεμφικής κυκλοφορίας στην συστηματική κυκλοφορία. Η είσοδος αυτή των βακτηρίων στην κυκλοφορία έχει συσχετιστεί με την συστηματική φλεγμονή και φαίνεται ότι εμπλέκεται σε διάφορες ηπατικές νόσους όπως η κίρρωση και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (99).

Σε προχωρημένα στάδια κίρρωσης του ήπατος παρατηρείται αυξημένη δυσβίωση και αφθονία των Gram- βακτηρίων *Enterobacteriaceae* και *Bacteroidaceae*. Οι αλλαγές αυτές στον πληθυσμό των βακτηρίων επιβεβαιώνεται και από τον Chen ο οποίος μελετώντας 36 κίρρωτικούς και 24 υγιείς παρατήρησε την μειωμένη συγκέντρωση των ειδών *Bacteroidetes*, *Lachnospiraceae* έναντι των *Proteobacteria*,

Fusobacterium sp, *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae* και *Streptococcaceae* τα οποία αυξάνονται.

Η δυσβίωση χαρακτηρίζεται από την αύξηση του πληθυσμού του βακτηριακού στελέχους *Prevotella* και επακόλουθη μετατόπιση του μικροβιώματος που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συσσώρευση βακτηριακών προϊόντων όπως το LPS και βακτηριακό DNA στην πυλαία φλέβα τα οποία επάγουν περαιτέρω την φλεγμονώδη απάντηση στο ήπαρ (100).

Όμως οι ηπατικές νόσοι από μόνες τους δεν είναι ο κύριος λόγος επίδρασης στην μικροβιακή μικροχλωρίδα. Είναι γεγονός ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς εισάγονται πιο συχνά σε νοσοκομεία σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες ασθενών και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική αύξηση του πληθυσμού των βακτηρίων που σχετίζονται με νοσηλεία, όπως τα στελέχη *Propionibacteriaceae* και *Halomonadaceae*, ενώ η συχνή χορήγηση αντιβιοτικών κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους μπορεί να οδηγήσει στην αλλαγή της σύνθεσης της μικροβιακής χλωρίδας, όπως απέδειξε στην μελέτη του ο Perez-Cobas, ο οποίος παρατήρησε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού των *Firmicutes* μειώθηκε δραματικά μετά από έξι ημέρες με αντιβιοτική θεραπεία βασιζόμενη σε β-λακτάμη, ενώ αυξήθηκε ο πληθυσμός των βακτηρίων *Streptococcaceae*, *Clostridiaceae* και *Bacteroidaceae* (101).

Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία βακτηριακού DNA σε ασθενείς με ασκίτη και υπερδυναμική κυκλοφορία επιδεινώνει περαιτέρω την δυσλειτουργία της συστηματικής κυκλοφορίας αλλά και οξύνει την περιφερική αγγειοδιαστολή η οποία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του παράγοντα TNFα. Τα επίπεδα TNFα και IL-12 είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με βακτηριδιακή μετατόπιση οδηγώντας σε επιδείνωση της αιμοδυναμικής λειτουργίας που παρατηρείται στους κίρρωτικούς. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι παρατηρείται σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην έκφραση του TLR2 στα μονοκύτταρα και στα επίπεδα TNFα στον ορό οδηγώντας έτσι σε έναν σημαντικό ρόλο των προϊόντων των Gram+ βακτηρίων στην φλεγμονή και στην δυσλειτουργία της συστηματικής κυκλοφορίας σε κίρρωτικούς (102).

Μια γνωστή ενδοτοξίνη η οποία παράγεται από τα βακτήρια και παρατηρείται σε υψηλά ποσοστά κατά την μετατόπιση των βακτηρίων και την είσοδό τους στην

κυκλοφορία είναι ο LPS. Ο LPS επάγει την σύνθεση της πρωτεΐνης πρόσδεσής του (LPS binding protein-LBP) μία πρωτεΐνη του πλάσματος η οποία είναι υπεύθυνη για την πρόσδεση του LPS στα CD14 κύτταρα και στην επαγωγή της φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω της ενεργοποίησης προφλεγμονωδών πρωτεϊνών όπως ο TNFα. Υψηλά επίπεδα της LBP στο πλάσμα έχουν προσδιοριστεί στο 1/3 των κίρρωτικών ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν και ασκίτη. Στους ίδιους ασθενείς παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNFα και IL-6, ενώ δεν ανιχνεύθηκε ο LPS επιβεβαιώνοντας το γεγονός της εμφάνισης χαμηλού χρόνου ημιζωής του LPS. Τέλος, τα βακτήρια και οι τοξίνες που προέρχονται από αυτά μέσω της επαγωγής του TNFα φαίνεται ότι επάγουν περαιτέρω την σύνθεση του NO ενώ η αύξηση του LBP έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της αγγειοδιαστολής μέσω των υψηλών επιπέδων NO (103).

Όλες οι ως άνω πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες που διαδραματίζουν τόσο σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της κίρρωσης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ως σημαντικά προγνωστικά εργαλεία. Έτσι, η μέτρηση επιπέδων βακτηριακού DNA, η ύπαρξη διαλυτού CD14, ο λόγος LPS/ενδοτοξίνη, η προκαλσιτονίνη και η καλπροτεκτίνη θα μπορούσαν να αποτελέσουν πιθανούς βιοδείκτες για την εμφάνιση βακτηριδιακής μετατόπισης σε ασθενείς με ηπατική νόσο (104).

Σε μία μεγάλη μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε από την ερευνητική ομάδα του Maslenikov σημειώθηκε ότι η ΒΥΛΕ είναι πολύ πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με κίρρωση συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό πιθανά λόγω της αυξημένης κινητικότητας του λεπτού εντέρου που παρατηρείται στη μερίδα αυτή του πληθυσμού. Σε πολλές μελέτες σημειώθηκε ότι η διαφορετική αιτιολογία αλλά και η ετερογένεια της ασθένειας μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα και την πορεία της νόσου αλλά και στην αλλόθεση των βακτηρίων. Παρόλα αυτά η ΒΥΛΕ κατά κύριο λόγο σημειώνεται σε ασθενείς με σοβαρή κίρρωση. Επίσης στα άτομα με κίρρωση και ΒΥΛΕ είναι και πιο συχνή η εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, εξήγηση η οποία πιθανά βρίσκεται στην αυξημένη τοξικότητα του οργανισμού από τα προϊόντα του μεταβολισμού των πρωτεϊνών των εντερικών βακτηρίων. Είναι φυσικό επόμενο ότι η βακτηριακή υπερανάπτυξη θα οδηγήσει σε αύξηση των τοξικών προϊόντων και τελικά την εμφάνιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Επιπλέον, η υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο οδηγεί σε αύξηση της

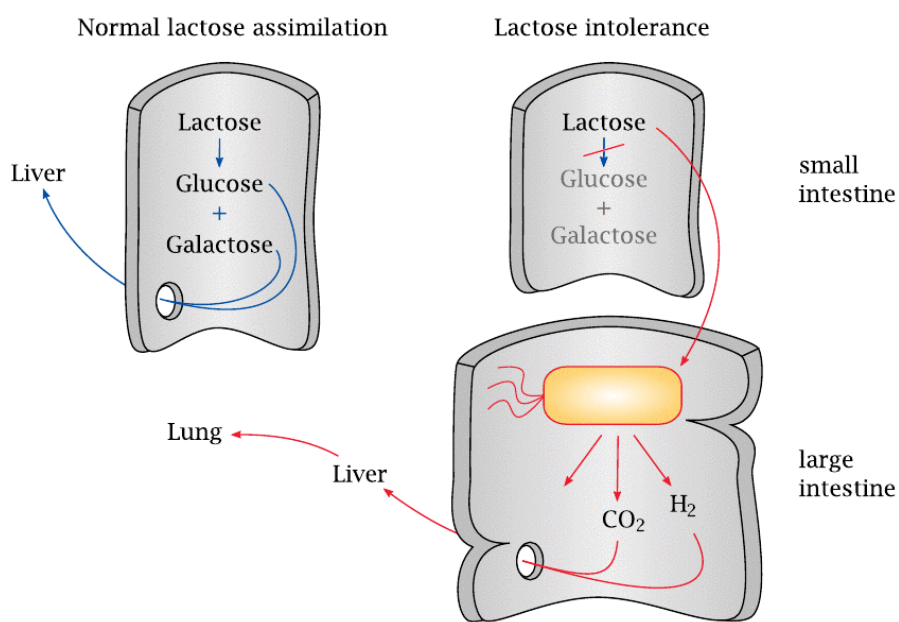
βακτηριδιακής μετατόπισης, σε κίνδυνο ανάπτυξης και συνεπακόλουθη αύξηση της πιθανότητας αύξησης περιτονίτιδας σε ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ. Ενώ και ο υποσιτισμός και η μειωμένη πρόσληψη είναι αναμενόμενη σε ασθενείς με ΒΥΛΕ και κίρρωση (86).

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι η εμφάνιση ΒΥΛΕ έχει δείξει και κάποιες αλλαγές σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος όπως αυξημένη πνευμονική υπέρταση και υπερτροφία στην αριστερή κοιλία της καρδιάς. Αυτό φαίνεται μέσα από τη στατιστικά σημαντική αλλαγή που έχει σημειωθεί σε ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ συγκριτικά με ασθενείς με κίρρωση οι οποίοι δεν εμφάνισαν ΒΥΛΕ. Σημαντικά επίσης είναι και τα ευρήματα συσχέτισης της ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση συγκριτικά με όσους δεν είχαν εμφανίσει ΒΥΛΕ όταν αξιολογήθηκαν παράμετροι όπως η υπερδυναμική κυκλοφορία, η αγγειοδιαστολή αλλά και η υπόταση. Η συστηματική αγγειακή αντίσταση, η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή εξώθηση διαφέρουν σημαντικά σε όσους ασθενείς είχαν εμφανίσει ΒΥΛΕ, οδηγώντας έτσι στο συμπέρασμα ότι η αιμοδυναμική ισορροπία επηρεάζεται σημαντική από την υπερανάπτυξη των βακτηρίων (105).

Κεφάλαιο 6ο: Δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου

Η σύνθεση του 40% των επιπέδων του υδρογόνου γίνεται αποκλειστικά από μικροβιακούς οργανισμούς (106). Το υδρογόνο παράγεται από μια ποικιλία βακτηρίων του εντέρου και κυρίως από στελέχη *Bacteroides* και *Clostridium*. Όπως αναφέρθηκε και στα προηγούμενα κεφάλαια τα γένη αυτά αποτελούν κύρια στελέχη στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Ο θεωρητικός ρυθμός παραγωγής υδρογόνου είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από τον πραγματικό αριθμό που εκκρίνεται, καθώς μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί από την εντερική μικροχλωρίδα. Η απομάκρυνση του υδρογόνου επιτρέπει την πλήρη οξείδωση των οργανικών υποστρωμάτων με συνέπεια η ενεργειακή απόδοση από την αναερόβια ζύμωση να είναι υψηλότερη.(107)

Η δοκιμασία ανίχνευσης υδρογόνου, μετρά τη συγκέντρωση υδρογόνου στο παχύ έντερο μέσω της αναπνοής. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, πολύ μικρή ποσότητα ανιχνεύεται στην αναπνοή, διότι η λακτόζη διασπάται από τα βακτήρια του λεπτού εντέρου σε γλυκόζη και γαλακτόζη, μονοσακχαρίτες που απορροφώνται από το εντερικό επιθήλιο και διοχετεύονται στο ήπαρ. Όμως, όταν η λακτόζη δεν έχει υποστεί πέψη από το λεπτό έντερο, ζυμώνεται από βακτήρια με αποτέλεσμα να παράγονται διάφορα αέρια (H_2 , CH_4 , CO_2). Το υδρογόνο που παράγεται από αυτή τη διαδικασία απορροφάται από τον αυλό του εντέρου, οδηγείται στο ήπαρ και από εκεί μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας καταλήγει στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση εκπνοής υδρογόνου (108). Η δοκιμασία αυτή χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη διότι είναι χρήσιμη για τη διάγνωση της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (ΒΥΛΕ) και της δυσανεξίας της λακτόζης.



Εικόνα 10: Μεταβολισμός λακτόζης στον εντερικό αυλό. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η λακτόζη διασπάται από τα βακτήρια του λεπτού εντέρου σε γλυκόζη και γαλακτόζη, μονοσακχαρίτες που απορροφώνται από εντερικό επιθήλιο και διοχετεύονται στο ήπαρ. Όμως, όταν η λακτόζη δεν έχει υποστεί πέψη από το λεπτό έντερο, ζυμώνεται από βακτήρια με αποτέλεσμα να παράγονται διάφορα αέρια (H_2 , CH_4 , CO_2). Το υδρογόνο που παράγεται από αυτή τη διαδικασία απορροφάται από τον αυλό του εντέρου, οδηγείται στο ήπαρ και από εκεί μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας καταλήγει στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση εκπνοής υδρογόνου.

Στη δοκιμασία αυτή το υδρογόνο που εκπνέεται υπολογίζεται χρησιμοποιώντας έναν αέριο χρωματογράφο. Πριν την έναρξη της δοκιμασίας ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθήσει ολονύκτια νηστεία και να έχει καθαρή στοματική κοιλότητα για να αποφευχθεί η πιθανότητα λήψης στοματικών βακτηρίων. Στην αρχή της διαδικασίας μετριέται η συγκέντρωση του υδρογόνου 3 έως 4 φορές και υπολογίζεται ο μέσος όρος των τιμών, ο οποίος αποτελεί τη βασική τιμή υδρογόνου (μάρτυρας). Στη συνέχεια, στον ασθενή χορηγούνται 15g λακτουλόζης και εκτιμώνται τα επίπεδα υδρογόνου κάθε 15 λεπτά για το χρονικό διάστημα των 3 ωρών. Μια μέτρηση υδρογόνου >20 ppm ή μια πρόωμη αύξηση των επιπέδων υδρογόνου ≥ 20 ppm στα πρώτα 90 λεπτά της μέτρησης, η οποία ακολουθείται από πλατώ ή μια δεύτερη κατακόρυφη αύξηση, θεωρούνται τιμές διάγνωσης της ΒΥΛΕ.

Παρά την απλότητα της παραπάνω διαδικασίας, το τεστ αυτό εμφανίζει και αρκετούς περιορισμούς. Αρχικά, η δοκιμασία αναπνοής με λακτουλόζη μπορεί να διαγνώσει μόνο το 1/3 των ασθενών με ΒΥΛΕ. Αυτό συμβαίνει διότι η γλυκόζη απορροφάται πλήρως στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου το οποίο οδηγεί στη μη διάγνωση ΒΥΛΕ του ειλεού. Επιπλέον, υπάρχουν ομοιότητες στην παραγωγή αερίων που εκλύονται φυσιολογικά με αυτά που εκλύονται εξαιτίας της ΒΥΛΕ καθιστώντας έτσι δύσκολη τη διάκριση. Κάποιοι άλλοι ασθενείς μπορεί να έχουν αργή διέλευση μέσω του λεπτού εντέρου με αποτέλεσμα η διαδικασία αυτή να διαρκεί μέχρι και 5 ώρες. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ασθενείς που δεν παράγουν υδρογόνο αλλά παράγουν μεθάνιο και υδρόθειο. Ως εκ τούτου η διάγνωση της ΒΥΛΕ μέσω της δοκιμασίας υδρογόνου καθίσταται αδύνατη.

Σκοπός

Τα βακτήρια τα οποία βρίσκονται στο γαστρεντερικό σωλήνα αποτελούν την βακτηριακή μικροχλωρίδα ή αλλιώς όπως έχει επικρατήσει «μικροβίωμα» του και έχει αποδειχθεί ότι έχουν ευεργετικές επιδράσεις για τον οργανισμό ενώ αποτελούν έναν σημαντικό παράγοντα για την διατήρηση της ακεραιότητάς του και την ομαλή λειτουργία του. Το μικροβίωμα είναι ένα ποικίλο οικοσύστημα που καταλαμβάνει διαφορετικά σημεία στο ανθρώπινο σώμα και αλληλεπιδρά με τα περισσότερα όργανα του ξενιστή. Επηρεάζεται από τη διατροφή, τον τρόπο ζωής, το φύλο, τις ημερήσιες αλλαγές και τη φυσιολογία του οργανισμού. Πλέον, θεωρείται ως ένα «εικονικό βοηθητικό όργανο» εξαιτίας του σημαντικού ρόλου που διαδραματίζει στο μεταβολισμό αφού είναι υπεύθυνο για τη ζύμωση άπεπτων συστατικών, την παραγωγή θρεπτικών ουσιών αλλά και τη μείωση επιβλαβών τοξινών.

Διατάραξη κάποιων από τους προαναφερθέντες αμυντικούς μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσει σε βακτηριδιακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου (ΒΥΛΕ). Συγκεκριμένα, παρατηρείται μία επέκταση των βακτηρίων που φυσιολογικά βρίσκονται στο κόλον σε όλο το λεπτό έντερο. Οποιαδήποτε διαταραχή στον πληθυσμό ή τη σύνθεση των μικροοργανισμών στον λεπτό έντερο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συνέπειες για την υγεία, συμπεριλαμβανομένου της ΒΥΛΕ.

Επίσης σε συγκεκριμένες νόσους φαίνεται ότι η επικράτηση της ΒΥΛΕ είναι πολύ σημαντική, όπως στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, τη νόσο του Crohn, στην παγκρεατίτιδα και σε κιρρωτικούς ασθενείς. Η συσχέτιση ανάμεσα στην κίρρωση και την ΒΥΛΕ έχει αναφερθεί πρώτη φορά το 1957 και ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των ασθενών με κίρρωση είναι η αύξηση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων η οποία συνοδεύεται από την μειωμένη εμφάνιση των ωφέλιμων βακτηρίων.

Όλα τα ως άνω αποτελούν βάση για την παρούσα μελέτη, της οποίας ο σκοπός είναι να διερευνηθεί ο επιπολασμός της ΒΥΛΕ σε κιρρωτικούς ασθενείς και η συσχέτισή της με την υπερδυναμική κυκλοφορία, την καρδιακή και νεφρική λειτουργία, τη βαρύτητα της νόσου, την εμφάνιση λοιμώξεων, και τη ρήξη αντιρρόπησης (ασκίτης, ηπατονεφρικό σύνδρομο, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, κιρσορραγία, εγκεφαλοπάθεια).

Κεφάλαιο 7^ο: Μεθοδολογία μελέτης

7.1. Δείγμα μελέτης

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ιστορικό ασκίτη οι οποίοι παρακολουθούνται από το Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Α Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Το χρονικό διάστημα λήψης δείγματος ήταν από το Μάιο του 2017 έως και το Μάιο του 2021. Για κάθε μια συμμετοχή ασθενούς, υπήρχε γραπτή συναίνεση και πλήρης πληροφόρησή τους. Η παρούσα μελέτη ακολουθεί πλήρως τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και έχει λάβει την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής.

Όσον αφορά τη διάγνωση των ασθενών ως προς την ύπαρξη κίρρωσης του ήπατος είναι βασισμένη τόσο σε κλινικά όσο και εργαστηριακά ευρήματα, αποτελέσματα ενδοσκοπήσεων, απεικονιστικό έλεγχο των ασθενών αλλά και βιοψία ήπατος.

7.2. Κριτήρια επιλογής δείγματος

Για τη συμμετοχή των ασθενών στη μελέτη, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν διαγνωσθεί με κίρρωση ήπατος οποιαδήποτε αιτιολογίας, να ανήκουν στο ηλικιακό εύρος 18 έως 75 ετών, να εμφανίζουν ασκίτη σταδίου II/III ο οποίος αποκρίνεται σε διουρητικά, τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό του αίματος να είναι σταθερά και $<1.5 \text{ mg/dL}$. Επίσης, οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν κάποια από τα κατωτέρω στοιχεία δεν μπορούσαν να συμμετέχουν στη μελέτη. Τα κριτήρια εξαίρεσης ήταν:

Η λήψη πρε- και προβιοτικών, αντιβιοτικών, προκινητικών ή όποια άλλη κατασταλτική θεραπεία τις τελευταίες έξι εβδομάδες, να μην υπάρχει κάποια βακτηριακή λοίμωξη τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες ή να μην υπάρχει κάποια βακτηριακή περιτονίτιδα το τελευταίο διάστημα. Επίσης, οι ασθενείς δεν πρέπει να εμφανίζουν ιστορικό ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και αιμορραγίας κισσών, σημαντικό είναι να μην υπάρχει θρόμβωση στην πυλαία φλέβα, αλλά και να μην υπάρχει ιστορικό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή κάποιας άλλης κακοήθειας. Όσον αφορά εργαστηριακές τιμές, οι ασθενείς έπρεπε να εμφανίζουν επίπεδα χολερυθρίνης $>5\text{mg/dL}$ ενώ μέσα στους τελευταίους έξι μήνες να μην έχει πραγματοποιηθεί κατανάλωση αλκοόλ. Επίσης, στη δοκιμασία Child-Pugh (που θα αναλυθεί παρακάτω) το σκορ θα πρέπει να είναι >12 πόντους. Οι ασθενείς, δεν πρέπει να έχουν

υποστεί κάποια επέμβαση κατά την οποία να έχει εισαχθεί TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, διασφαγιτιδική ενδοηπατική πορτοσυστημική διακλάδωση). Τέλος, όσον αφορά το ιστορικό των ασθενών δεν πρέπει να εμφανίζουν καρδιαγγειακά νοσήματα, αναπνευστικές νόσους ή κάποια νεφρική νόσο αλλά και σακχαρώδη διαβήτη ο οποίος δεν παρακολουθείται από κάποιο ιατρό. Τέλος, όσοι λάμβαναν αγωγή με διουρητικά ή β-αδρενεργικούς αποκλειστές δεν αποκλείστηκαν από τη μελέτη ενώ όλοι οι ασθενείς ήταν υπό διατροφή φτωχή σε νάτριο.

Πριν την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς ενημερώνονταν για τη μελέτη και λαμβάνονταν το ιστορικό τους τόσο ως προς τα δημογραφικά όσο και ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά τους. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε εργαστηριακές εξετάσεις, όπου περιελάμβαναν έναν πλήρη αιματολογικό, βιοχημικό και νεφρικό έλεγχο αλλά καθοριζόταν και το προφίλ πήξης του αίματος. Η κατάσταση υγείας του ήπατος καθορίστηκε με τις δοκιμασίες Model for end-stage liver disease (MELD) και Child-Pugh.

Κατά την πρώτη ημέρα της μελέτης στις 8 π.μ. γινόταν η αιμοληψία, με τον ασθενή σε ύπτια θέση, ύστερα από νηστεία νυκτός. Έγινε αξιολόγηση των αγγειοδραστικών παραμέτρων όπως δραστικότητα ρενίνης του πλάσματος (plasma renin activity, PRA), επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα, δείκτες φλεγμονής όπως επίπεδα της πρωτεΐνης πρόσδεσης λιποπολυσακχαριτών (lipopolysaccharide-binding protein, LBP), του παράγοντα νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor, TNF- α) και ιντερλευκίνης 6 (IL-6). Τα δείγματα αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι την ανάλυσή τους. Η δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου (Hydrogen breath test, HBT) έγινε μετά την αιμοληψία.

Την δεύτερη μέρα το πρωί, πραγματοποιήθηκαν άλλες δοκιμασίες όπως το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα με στόχο την αξιολόγηση της συστηματικής αιμοδυναμικής. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) αποτελεί έναν δείκτη της νεφρικής λειτουργίας ο οποίος επίσης αξιολογήθηκε μετά το ηχοκαρδιογράφημα.

7.3. Αξιολόγηση της ΒΥΛΕ

Η δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου με λακτουλόζη είναι η διαδικασία η οποία χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ στους ασθενείς. Οι ασθενείς, πριν τη δοκιμασία, έπρεπε να λάβουν γεύμα με περιορισμένους υδατάνθρακες την προηγούμενη ημέρα και να παραμείνουν νηστικοί τουλάχιστον 12 ώρες προ της δοκιμασίας, για να μειωθεί η εκπνοή υδρογόνου. Η φυσική άσκηση και το κάπνισμα δεν επιτρεπόταν για δύο ώρες πριν τη δοκιμασία αλλά και κατά τη διάρκειά της. Η δοκιμασία πραγματοποιούνταν αμέσως μετά τη λήψη της λακτουλόζης. Πριν τη λήψη της λακτουλόζης λαμβάνονταν συνολικά τέσσερις μετρήσεις από τις οποίες γινόταν ο υπολογισμός του μέσου όρου. Στη συνέχεια χορηγούνταν 10 g λακτουλόζης σε διάλυμα 20 ml και οι αναπνοές λαμβάνονταν κάθε 15 λεπτά για το χρονικό διάστημα των 120 λεπτών. Για τη μέτρηση της συγκέντρωσης του υδρογόνου χρησιμοποιήθηκε το μικρόμετρο H₂ (Micro Medical Rochester, Kent, UK) και τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε σωματίδια ανά εκατομμύριο (parts per million, ppm). Η βάση πάνω από την οποία θεωρήθηκε ότι κάποιος πάσχει από ΒΥΛΕ είναι τουλάχιστον 20 ppm από το όριο μέσα σε 90 λεπτά.

7.4. Αξιολόγηση της συστηματικής αιμοδυναμικής

Ένα ηχοκαρδιογράφημα δυο διαστάσεων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση απεικόνισης Doppler (Philips EPIQ 7C, Philips Healthcare, Andover, MA, USA) από έμπειρο καρδιολόγο ο οποίος δεν γνώριζε τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα του ασθενή. Η καρδιακή παροχή (CO) εκτιμήθηκε με τη χρήση M-mode ενώ η εκτίμηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) και οι καρδιακοί παλμοί μετρήθηκαν με μια αυτοματοποιημένη ταλαντομετρική συσκευή πριν από την ηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση. Η αναλογία MAP προς CO χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (SVR).

7.5. Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) αξιολογήθηκε μετά από bolus έγχυση δραστικής ουσίας περίπου 148 MBq (5 mCi) 99 mTc-διαιθυλενο-τριαμινο-

πενταοξικού οξέος (^{99m}Tc -DTPA· PENTACIS, CIS bio international, Saclay, Γαλλία). Ο GFR μετρήθηκε με υπολογισμό του ρυθμού εξαφάνισης του ραδιοφαρμάκου από το πλάσμα με λήψη αίματος πριν από την έγχυση στα 120 και 240 λεπτά. Η ραδιενέργεια σε κάθε δείγμα αίματος μετρήθηκε σε μετρητή γάμμα καλού τύπου (Atomlab 950 Medical Spectrometer, Biodex Medical Systems, ΗΠΑ).

7.6. Δοκιμασία Model for end-stage liver disease (MELD)

Αποτελεί ένα από τα πλέον γνωστά και ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα βαθμονόμησης με στόχο την βέλτιστη πρόβλεψη της κλινικής έκβασης ασθενών με κίρρωση. Η ανάπτυξή του πραγματοποιήθηκε από την Mayo Clinic το 2000 και από το 2002 αποτελεί ένα βασικό κριτήριο ιεράρχησης των ασθενών στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος (109).

Η βάση της μεθόδου βρίσκεται σε τρεις αντικειμενικές, βιοχημικές μεταβλητές, την χολερυθρίνη ορού, την κρεατινίνη ορού και την αναλογία χρόνου προθρομβίνης. Είναι ένας προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας τριών μηνών για ασθενείς με κίρρωση του ήπατος που βρίσκονται στη λίστα για ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος. Το σύστημα βαθμολόγησης βασίζεται στον τύπο: $\text{MELD} = 3.78 \times \ln[\text{χολερυθρίνη ορού (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[\text{INR}] + 9.57 \times \ln[\text{κρεατινίνη ορού (mg/dL)}] + 6.43$.

7.7. Δοκιμασία Child-Pugh

Αποτελεί μια δοκιμασία με την οποία υπολογίζεται το σκορ Child-Pugh με στόχο να καθορισθεί η πρόγνωση της κίρρωσης του ήπατος. Η δοκιμασία αυτή βασίζεται σε 5 παραμέτρους: την ολική χολερυθρίνη, την αλβουμίνη ορού, το χρόνο προθρομβίνης, την ηπατική εγκεφαλοπάθεια και τον ασκίτη. Βάσει της δοκιμασίας αυτής, η κίρρωση μπορεί να ταξινομηθεί σε τρία στάδια (110):

Στάδιο A (5-6 πόντοι): 100% επιβίωση στο 1^ο έτος και 85% επιβίωση στο 2^ο έτος.

Στάδιο B (7-9 πόντοι): 81% επιβίωση στο 1^ο έτος και 57% επιβίωση στο 2^ο έτος.

Στάδιο C (10-15 πόντοι): 45% επιβίωση στο 1^ο έτος και 35% επιβίωση στο 2^ο έτος.

Η βαθμολόγηση γίνεται ως εξής:

- **Εγκεφαλοπάθεια:** Καθόλου = 1 πόντος, Σταδίου 1 και 2 = 2 πόντοι, Σταδίου 3 και 4 = 3 πόντοι
- **Ασκίτης:** Καθόλου = 1 πόντος, ήπιος = 2 πόντοι, μέτριος = 3 πόντοι
- **Χολερρυθρίνη:** <2 mg/ml = 1 πόντος, 2 έως 3 mg/ml = 2 πόντοι, >3 mg/ml = 3 πόντοι
- **Αλβουμίνη:** > 3.5mg/ml = 1 πόντος, 2.8- 3.5mg/ml = 2 πόντοι, < 2.8mg/ml = 3 πόντοι
- **Χρόνος προθρομβρίνης:** < 4 sec = 1 πόντος, 4 έως 6 sec = 2 πόντοι, > 6 sec = 3 πόντοι.

7.8. Παράμετροι που μελετήθηκαν

7.8.1. Δραστικότητα ρενίνης του πλάσματος (plasma renin activity, PRA)

Η ρενίνη, αποτελεί ένα ένζυμο με πρωτεολυτική δράση, όπου η σύνθεσή της, η αποθήκευσή της και η έκκριση της πραγματοποιείται από τα παρασπειραματικά κύτταρα στους νεφρούς. Ο ρόλος της σχετίζεται με τη ρύθμιση της πίεσης του αίματος, των επιπέδων καλίου και της ισορροπίας του όγκου υγρών. Η αγγειοτενσίνη II, αποτελεί έναν ισχυρό αγγειοσυσταλτικό παράγοντα, που ρυθμίζεται από το σύστημα ενεργότητας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και οδηγεί σε διέγερση της παραγωγής αλδοστερόνης στο φλοιό των επινεφριδίων. Η διέγερση και η έκκριση της ρενίνης είναι αποτέλεσμα της αιματικής απώλειας, της μείωσης του νατρίου και της αλλαγής θέσης του σώματος από ύπτια σε όρθια θέση.

Η μέτρηση της δραστικότητας ρενίνης πλάσματος έχει χρήση στη διαφορική διάγνωση της υπέρτασης. Αυξημένη δραστικότητα σημειώνεται σε νόσους όπως του Addison, Conn, Bartter, δευτεροπαθή αλδοστερονισμό, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κίρρωση κ.ά. Μειωμένη δραστικότητα σημειώνεται σε συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων, σε ιδιοπαθή υπέρταση, σύνδρομο Cushing, νηστεία κ.ά.

7.8.2. Αλδοστερόνη-PRA

Η αλδοστερόνη αποτελεί ένα αλατοκορτικοειδές που η έκκρισή του γίνεται από το φλοιό των επινεφριδίων και ελέγχεται από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-

αλδοστερόνης. Η μέτρησή της χρησιμεύει για τη διερεύνηση της αρτηριακής υπέρτασης και στον πρωτοπαθή και δευτεροπαθή αλδοστερονισμό. Η δράση της στα άπω σωληνάρια έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και χλωρίου και της απέκκρισης καλίου και υδρογόνου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αυξημένη κατακράτηση νερού και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Η μέτρηση της αλδοστερόνης γίνεται το πρωί σε όρθια θέση (μέσα σε 2 ώρες από την έγερση) και αφού έχει παραμείνει ο ασθενής σε όρθια θέση για 2 ώρες ή σε ύπτια θέση (μέσα σε 2 ώρες από την έγερση) και αφού έχει παραμείνει 1 ώρα σε ύπτια θέση.

Αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης σημαίνουν υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων, κίρρωση με ασκίτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αιμορραγία, πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, κακοήγη υπέρταση, νέφρωση κ.ά. Μειωμένα επίπεδα αλδοστερόνης σημαίνουν σύνδρομο απώλειας άλατος, σηψαιμία, νόσο Addison κ.ά.

Η PRA και οι συγκεντρώσεις της αλδοστερόνης στο πλάσμα μετρήθηκαν με ειδικές ραδιοανοσοδοκιμασίες (RIAZEN Renin plasma activity, ZenTech, Belgium· και RIA Aldosterone, IMMUNOTECH, Czech Republic, αντίστοιχα). Η ραδιενέργεια από τα δείγματα ραδιοανοσοδοκιμασίας μετρήθηκε σε μετρητή σπινθηρισμού γάμμα (Wizard 2, Perkin Elmer, USA).

7.7.3.Επίπεδα της πρωτεΐνης πρόσδεσης λιποπολυσακχαριτών (lipopolysaccharide-binding protein, LBP)

Οι πρωτεΐνες πρόσδεσης λιποπολυσακχαρίτη (lipopolysaccharide-binding protein, LBP) είναι μόρια που αναγνωρίζουν λιποπολυσακχαρίτες που διασπούν τα συσσωματώματα τους και διευκολύνουν την πρόσδεση στο CD14. Η LBP είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται από το ήπαρ ως αποτέλεσμα ενδοτοξιναιμίας και βακτηριαιμίας. Η αύξηση των συγκεντρώσεων της LBP συσχετίζεται με το φαινόμενο της παθολογικής βακτηριδιακής μετατόπισης και με την αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Η πρόσδεση LPS-LBP και CD14 εκκινούν έναν καταρράκτη φλεγμονώδους απάντησης και τα υψηλά επίπεδα σχετίζονται με αιμοδυναμική αστάθεια σε κίρρωτικούς ασθενείς και έχουν προβλεπτικό ρόλο στην ανάπτυξη βακτηριακής λοίμωξης.

7.7.4. Παράγοντα νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor, TNF- α)

Είναι μια κυτταροκίνη με ποικίλες λειτουργίες που συμμετέχει στην ομοιόσταση και την παθοφυσιολογία του οργανισμού. Έχει βασικό ρόλο στη φλεγμονή, την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Τα αυξημένα επίπεδα οφείλονται κυρίως σε ιογενείς λοιμώξεις και ενδοτοξίνες αλλά και σε απάντηση σε βακτηριακές λοιμώξεις.

7.7.5. Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)

Αποτελεί επίσης μια κυτταροκίνη με ρόλο στη ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων, στην αιμοποίηση και σε αντιδράσεις οξείας φάσης. Η έκφρασή της επάγεται από ιογενείς λοιμώξεις, πολυσακχαρίτες και από άλλες κυτταροκίνες. Μαζί με τον TNF- α προκαλούν οξεία φλεγμονώδη απόκριση.

Οι μετρήσεις επιπέδων της IL-6 και του παράγοντα TNF- α πραγματοποιήθηκαν σε δείγματα τα οποία είχαν προηγουμένως αναλυθεί με κυτταρομετρία ροής (BD FACSCalibur Flow cytometry) και τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με το λογισμικό LEGENDplex Data Analysis V8.0). Στη συνέχεια οι αντιδράσεις ευαισθησίας πραγματοποιήθηκαν με 1,97 pg/ml για τον TNF- α και 2,01 pg/ml για την IL-6. Οι απορροφήσεις των δειγμάτων με στόχο τη μέτρηση της συγκέντρωσης της LBP στο πλάσμα μετρήθηκαν με το kit ανοσοαπορρόφησης ALX-850-304-K101 (Enzo Life Sciences).

7.8. Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης εκφράζονται ως απόλυτες τιμές και συγκεκριμένα ως μέσοι όροι $\pm$ τυπικό σφάλμα για τις συνεχείς μεταβλητές. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι Pearson's, χ^2 δοκιμασία και η δοκιμασία Student's t-test. Οι μεταβλητές με $p < 0.05$ στις αναλύσεις μια μεταβλητής εισήχθησαν σε ανάλυση παλινδρόμησης πολλών μεταβλητών με στόχο τον προσδιορισμό ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση της ΒΥΛΕ.

Τέλος, η σχέση μεταξύ της μέγιστης συγκέντρωσης υδρογόνου στην αναπνοή και άλλων συντελεστών αξιολογήθηκε με το συντελεστή συσχέτισης κατάταξης

Spearman. Οι τιμές με $p < 0.05$ αξιολογήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές σε όλες τις αναλύσεις. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα SPSS 26.0.

Κεφάλαιο 8^ο: Αποτελέσματα της μελέτης

Για την επίτευξη του στόχου που τέθηκε στην παρούσα μελέτη αρχικά, πραγματοποιήθηκε η αξιολόγηση των ασθενών και έγινε καταγραφή δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών τους. Για κάθε ασθενή, πραγματοποιήθηκε καταγραφή γενικών στοιχείων όπως της ηλικίας και του γένους αλλά και κλινικών στοιχείων όπως η αιτιολογία έναρξης της κίρρωσης του ήπατος, ιστορικό αιμορραγίας κιρσών αλλά και φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς (λήψη β-αδρενεργικών υποδοχέων, β-blockers) αλλά και ύπαρξη ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη. Από τα ανωτέρω στοιχεία, δημιουργήθηκε μια κοόρτη των ασθενών.

Πίνακας 1: Στοιχεία ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

	ΒΥΛΕ (n=58)	Χωρίς ΒΥΛΕ (n=22)	p
Κλινικά χαρακτηριστικά			
Ηλικία (έτη)	54.7±2.3	55.1±2.1	0.4
Φύλο (αρσενικό φύλο, %)	41 (70.6%)	17 (77.2%)	0.5
Αιτιολογία κίρρωσης (λήψη αλκοόλ/ιικά αίτια / άλλη αιτία)	44/8/6	17/3/2	0.9
Ιστορικό αιμορραγίας κιρσών (n,%)	13 (22.4%)	4 (18.1%)	0.6
Child-Pugh A/B/C	16/32/10	8/12/2	0.5
MELD score	13.5±1.2	13.2±1.1	0.2
Beta-blockers (n, %)	38 (65.5%)	14 (62.6%)	0.8
Σακχαρώδης διαβήτης (n,%)	15 (25.8%)	3 (13.6%)	0.2
Δείκτες φλεγμονής			
Lipopolysaccharide-binding protein (ng/ml)	7.28±0.1	6.32±0.15	<0.001
Tumor necrosis factor-α (pg/ml)	22.5±3.1	14.3±3	0.07
Interleukin-6 (pg/ml)	36.6±7.8	20.6±5.4	0.09
Συστηματικά αιμοδυναμικά στοιχεία			
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	84.6±1.2	92.9±1	<0.001
Καρδιακοί παλμοί (χτύποι/min)	76±3	74±2	0.4
Καρδιακή παροχή (L/min)	7.72±0.29	6.11±0.28	0.002
Συστηματική αγγειακή αντίσταση	1172±43	1579±67	<0.001

(dynes/sec/cm ⁻⁵)			
Αγγειοδραστικοί παράγοντες			
Δραστικότητα της Ρενίνης του πλάσματος (ng/ml/h)	8.79±0.5	5.17±0.56	<0.001
Αλδοστερόνη (ng/ml)	576±36.8	443±58.4	0.08
Νεφρική λειτουργία			
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ml/min)	73.5±1.1	79.4±2.5	0.02
Τα αποτελέσματα αναφέρονται ως μέση τιμή± τυπικό σφάλμα (mean±standard error or absolute (percentage)) SIBO, small intestinal bacterial overgrowth, (BYΛΕ, Βακτηριακός υπερπληθυσμός λεπτού εντέρου); MELD, model for end-stage liver disease. p-value <0.05			

Η μελέτη περιελάμβανε 80 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού στη μελέτη. Οι 58 ασθενείς διαγνώστηκαν με BYΛΕ (72,5% των ασθενών). Η μέτρηση της συγκέντρωσης του υδρογόνου έδειξε στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης σε ασθενείς με BYΛΕ συγκριτικά με όσους δεν έπασχαν από τη νόσο (44.2±2.4 vs. 11.7±1 ppm; p<0.001). Δε σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε άλλες κλινικές παραμέτρους ανάμεσα στις δυο ομάδες όπως και στις μετρήσεις των δοκιμασιών MELD score και της κατηγοριοποίησης Child-Pugh. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης δε διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε ασθενείς με BYΛΕ συγκριτικά με όσους δεν είχαν (n=5/58 (8.6%) vs. n=1/21 (4.7%); p=0.5, αντίστοιχα).

Αξιοσημείωτη είναι η αύξηση των επιπέδων της πρωτεΐνης πρόσδεσης λιποσακχαριτών (Lipopolysaccharide-binding protein, LBP) σε ασθενείς με BYΛΕ (7.28±0.1 vs. 6.32±0.15 ng/ml; p<0.001), ενώ αυξημένα παρουσιάζονται και τα επίπεδα των παραγόντων TNF-α και IL-6 στον ορό των ασθενών, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα.

Όσον αφορά αιμοδυναμικές παραμέτρους, οι ασθενείς με BYΛΕ παρουσίασαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) και συστηματικής αγγειακής αντίστασης (84.6±1.2 vs. 92.9±1 mmHg; p<0.001 και 1172±43 vs. 1579±67 dynes/sec/cm⁻⁵; p<0.001 αντίστοιχα). Σημαντικά υψηλά επίσης είναι τα επίπεδα CO (7.72±0.29 vs. 6.11±0.28 L/min; p=0.002). Υψηλά είναι και τα επίπεδα

δραστικότητας ρενίνης (8.79 ± 0.5 vs. 5.17 ± 0.56 ng/ml/h; $p < 0.001$) σε ασθενείς με ΒΥΛΕ. Σχετικά με τη νεφρική λειτουργία, η μελέτη του ρυθμού σπειραματικής διήθησης έδειξε σημαντικά μειωμένα ποσοστά σε ασθενείς με ΒΥΛΕ (73.5 ± 1.1 vs. 79.4 ± 2.5 ml/min; $p = 0.02$)

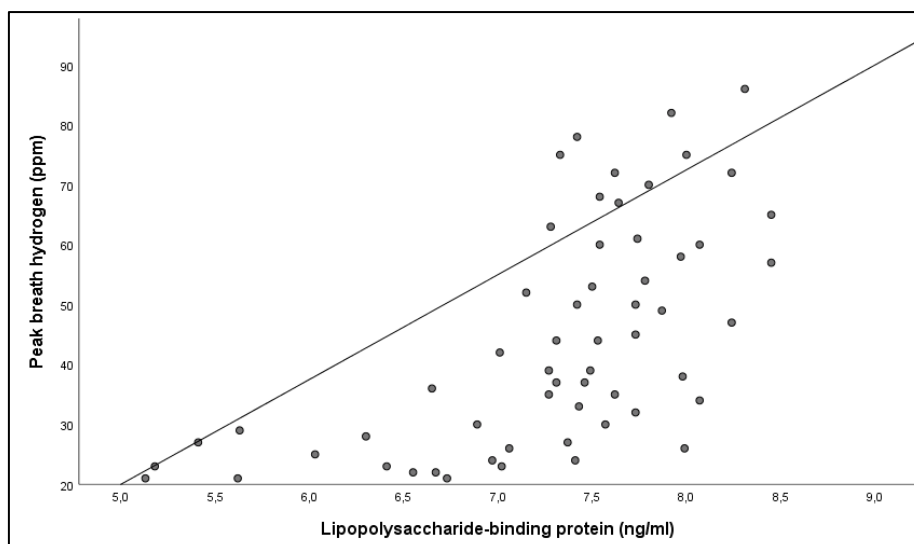
Όσον αφορά τους παράγοντες που δε σχετίζονται άμεσα με την παρουσία της ΒΥΛΕ, παρατηρούμε ότι τα επίπεδα LBP και PRA παρουσίασαν σημαντικές διαφορές σε ασθενείς με ΒΥΛΕ συγκριτικά με όσους δεν είχαν.

Πίνακας 2: Μεταβλητές που είναι ανεξάρτητες με την παρουσία βακτηριδιακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη.

	Λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio)	95% CI	p
Lipopolysaccharide-binding protein	2.447	1.088-5.557	0.007
Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος	1.412	1.100-1.812	0.01
95%CI, 95% διάστημα εμπιστοσύνης			

Σε αυτές τις παραμέτρους, σημειώνεται στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών σε ασθενείς με ΒΥΛΕ συγκριτικά με όσους δεν έπασχαν. Συγκεκριμένα, όσον αφορά τη μέτρηση των επιπέδων ορού LBP, ο λόγος πιθανοτήτων ήταν 2.447 έναντι 1.088 σε ασθενείς με ΒΥΛΕ και χωρίς ΒΥΛΕ αντίστοιχα ($p = 0.007$).

Όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης συγκέντρωση εκπνοής υδρογόνου με άλλες μεταβλητές, αυτή η μέτρηση ήταν άμεσα συνυφασμένη με τη μέτρηση των επιπέδων της LBP ($r = 0.678$; $p < 0.001$).

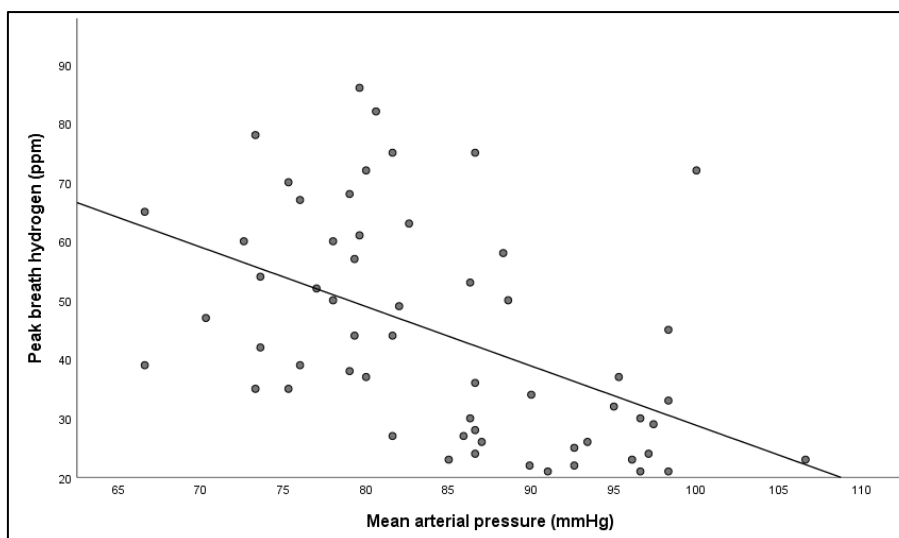


Γράφημα 1: Συσχέτιση της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης πρόσδεσης λιποπολυσακχαριτών (LBP) με την εκπνοή υδρογόνου.

Παρατηρείται μια ευθεία συσχέτιση, με $r=0.678$. Από το γράφημα παρατηρείται μια στατιστικά σημαντική εξάρτηση των δυο παραμέτρων με αποτέλεσμα να μπορούν αυτές οι δυο παράμετροι να θεωρηθούν συνυφασμένες.

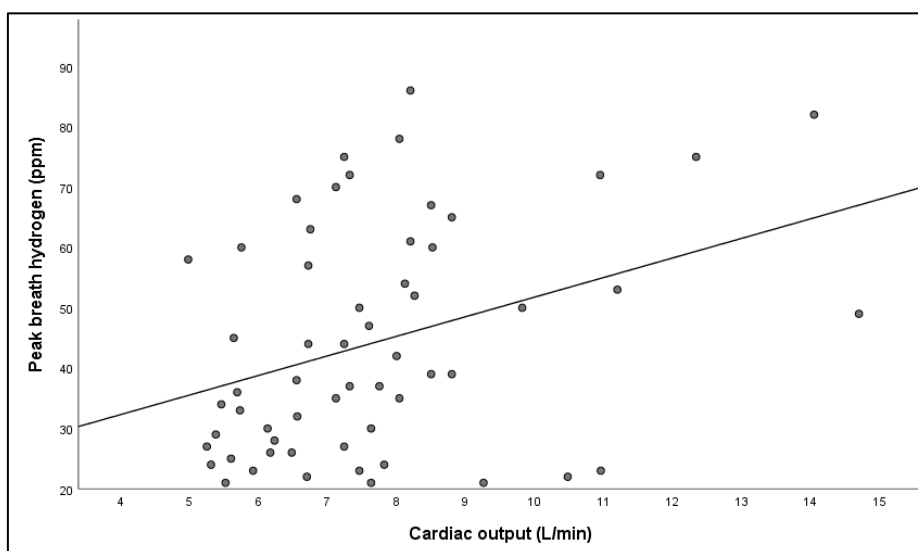
Αντίστοιχα, μια θετική αλλά όχι στατιστικά σημαντική συσχέτιση σημειώθηκε στην εκπνοή υδρογόνου και τα επίπεδα συγκέντρωσης TNF- α και IL6 ($r=0.205$, $p=0.09$ και $r=0.198$, $p=0.1$, αντίστοιχα).

Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν ότι από τις φλεγμονώδεις παραμέτρους, μόνο η LBP εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εκπνοή υδρογόνου στους ασθενείς με ΒΥΛΕ.



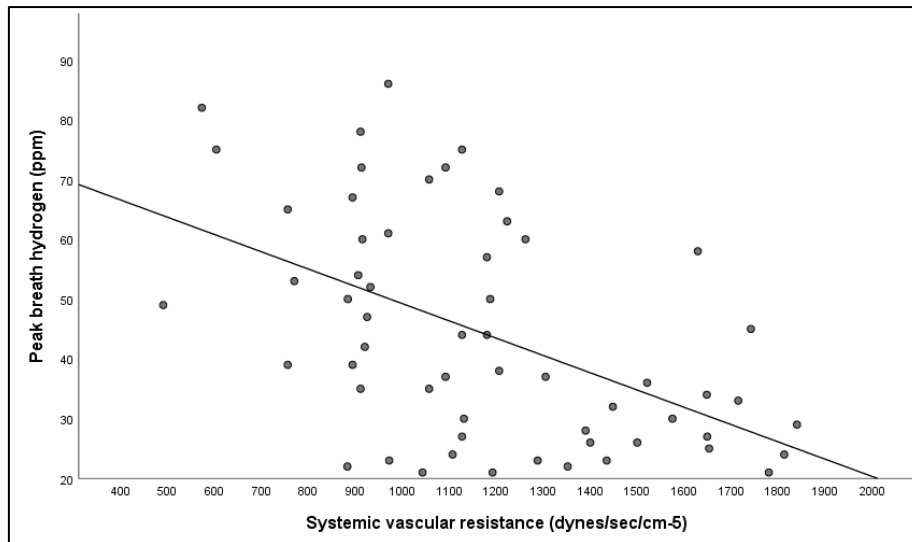
Γράφημα 2: Συσχέτιση της συγκέντρωσης της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) με την εκπνοή υδρογόνου.

Αντίστοιχα, μελετώντας τη συσχέτιση της μέγιστης εκπνοής υδρογόνου και της μέσης αρτηριακής πίεσης παρατηρούμε αρνητική συσχέτιση στις δυο παραμέτρους με τη συσχέτιση να έχει τιμή $r=0.549$ και $p<0.001$.



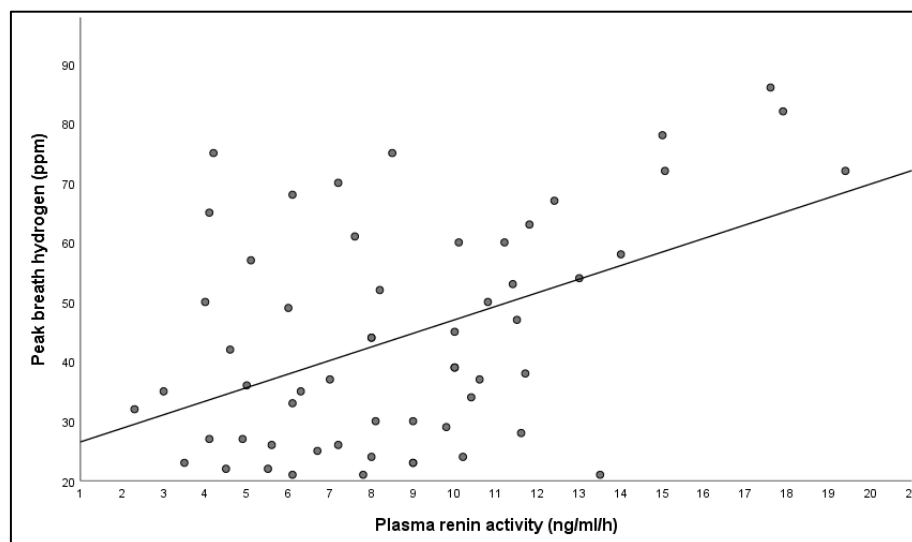
Γράφημα 3: Συσχέτιση της συγκέντρωσης της καρδιακής παροχής με την εκπνοή υδρογόνου.

Θετική είναι η συσχέτιση της καρδιακής παροχής με τη μέγιστη εκπνοή υδρογόνου ($r=0.343$) και η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική ($P=0.008$).



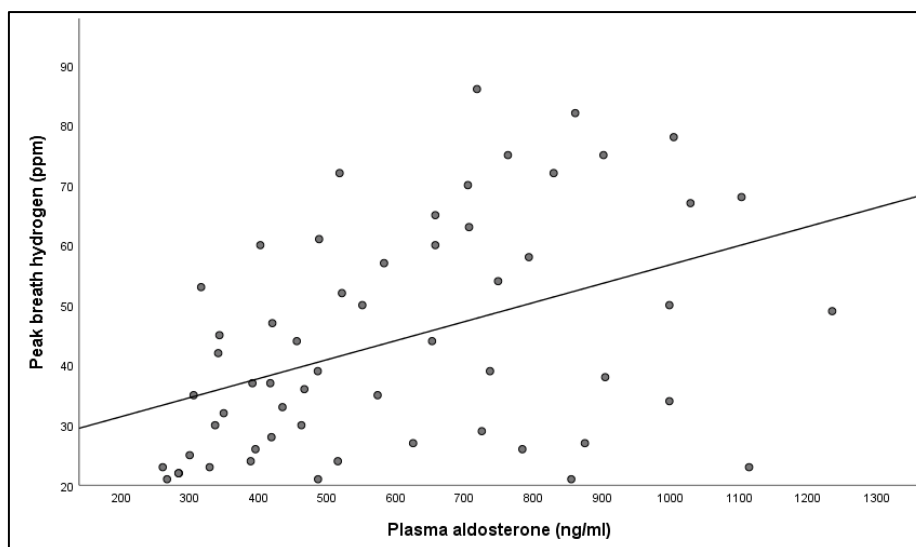
Γράφημα 4: Συσχέτιση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης με την εκπνοή υδρογόνου

Αρνητική είναι η συσχέτιση, δηλαδή αυξάνεται η αγγειακή αντίσταση όσο μειώνεται η μέγιστη εκπνοή υδρογόνου. Η συσχέτιση ($r=-0.492$) είναι στατιστικά σημαντική ($P=0.001$).



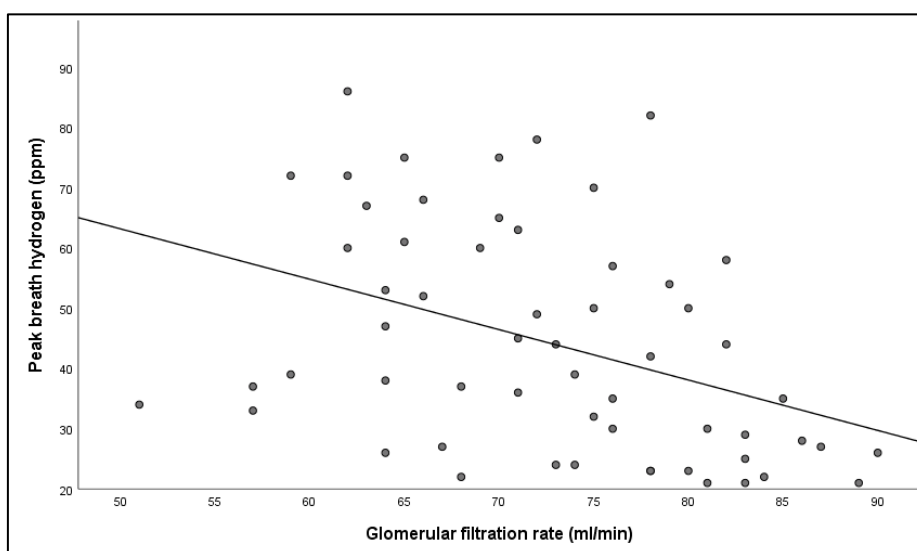
Γράφημα 5: Συσχέτιση της δραστηριότητας ρενίνης του πλάσματος με την εκπνοή υδρογόνου

Όσον αφορά τη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος με την εκπνοή υδρογόνου, παρατηρείται επίσης θετική συσχέτιση με στατιστική σημαντικότητα ($r=0.366$; $P=0.005$).



Γράφημα 6: Συσχέτιση της συγκέντρωσης αλδοστερόνης του πλάσματος με την εκπνοή υδρογόνου.

Σημαντικά στατιστική είναι και η συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα αλδοστερόνης αίματος με την εκπνοή υδρογόνου, επισημαίνοντας την αύξηση τους όσο η εκπνοή αυξάνεται ($r=0.465$; $P<0.001$).



Γράφημα 7: Συσχέτιση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης με την εκπνοή υδρογόνου.

Τέλος, η σπειραματική διήθηση σχετίζεται αρνητικά με την εκπνοή υδρογόνου. Η σπειραματική διήθηση είναι αυξημένη όσο μειώνεται η εκπνοή υδρογόνου σε ασθενείς με ΒΥΛΕ ($r=0.467$; $P<0.001$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το «μικροβίωμα» του εντέρου έχει αποδειχθεί ότι έχει ευεργετικές επιδράσεις για τον οργανισμό ενώ αποτελεί και έναν σημαντικό παράγοντα για την διατήρηση της ακεραιότητάς του και την ομαλή λειτουργία του. Το μικροβίωμα είναι ένα ποικίλο οικοσύστημα που καταλαμβάνει διαφορετικά σημεία στο ανθρώπινο σώμα και αλληλεπιδρά με τα περισσότερα όργανα του ξενιστή. Επηρεάζεται από τη διατροφή, τον τρόπο ζωής, το φύλο, τις ημερήσιες αλλαγές και τη φυσιολογία του οργανισμού. Διατάραξη κάποιων από τους αμυντικούς μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσει σε βακτηριδιακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου (ΒΥΛΕ). Οποιαδήποτε διαταραχή στον πληθυσμό ή τη σύνθεση των μικροοργανισμών στον λεπτό έντερο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συνέπειες για την υγεία, συμπεριλαμβανομένου της ΒΥΛΕ. Η συσχέτιση ανάμεσα στην κίρρωση και την ΒΥΛΕ έχει αναφερθεί πρώτη φορά το 1957 και ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των ασθενών με κίρρωση είναι η αύξηση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων η οποία συνοδεύεται από την μειωμένη εμφάνιση των ωφέλιμων βακτηρίων.

Η ΒΥΛΕ είναι μια ετερογενής διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό βακτηριακού πληθυσμού ή διαταραχή στη σύνθεση των βακτηρίων που βρίσκονται φυσιολογικά στο λεπτό έντερο. Οι φυσιολογική τιμή των βακτηρίων στο λεπτό έντερο είναι μικρότερη από 10^4 CFU/ml ενώ η διαγνωστική τιμή για τη ΒΥΛΕ είναι μεγαλύτερη από 10^5 CFU/ml (111). Η αιτιολογία της ΒΥΛΕ συνήθως είναι πολύπλοκη και συνδέεται με διαταραχές στους αντιβακτηριακούς μηχανισμούς προστασίας. Έτσι η αχλωρυδρία, η εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια, τα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας, ανατομικές ανωμαλίες όπως η απόφραξη του λεπτού εντέρου, τα εκκολπώματα, το συρίγγιο, προηγούμενες ειλεοτυφλικές εκτομές αλλά και κινητικές διαταραχές (αυτόνομη νευροπάθεια στον σακχαρώδη διαβήτη, εντεροπάθεια μετά από ακτινοβολία, ψευδοαπόφραξη του λεπτού εντέρου) είναι μερικοί από τους λόγους που μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ΒΥΛΕ. Ένα χαρακτηριστικό των ασθενών με κίρρωση είναι η αύξηση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων η οποία συνοδεύεται από την μειωμένη εμφάνιση των ωφέλιμων βακτηρίων.

Όλα τα ως άνω στοιχεία συντέλεσαν στη χάραξη της μεθοδολογίας και την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης. Η συγκεκριμένη μελέτη είχε ως στόχο τη

διερεύνηση του επιπολασμού της ΒΥΛΕ σε κίρρωτικούς ασθενείς και τη συσχέτισή της με την υπερδυναμική κυκλοφορία, την καρδιακή και νεφρική λειτουργία, τη βαρύτητα της νόσου, την εμφάνιση λοιμώξεων, και τη ρήξη αντιρρόπησης (ασκίτης, ηπατονεφρικό σύνδρομο, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, κίρσορραγία, εγκεφαλοπάθεια).

Για το σκοπό αυτό, σε ασθενείς με κίρρωση έγινε μέτρηση των παραμέτρων αυτών και μέτρηση της εκπνοής υδρογόνου όπου συσχετίστηκε με τη βακτηριδιακή υπερανάπτυξη. Η μέθοδος που ακολουθήθηκε βασίστηκε στο τεστ αναπνοής υδρογόνου, μια δοκιμασία η οποία χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ. Η βάση της μεθόδου βρίσκεται στο γεγονός ότι ο μεταβολισμός των υδατανθράκων στα βακτήρια είναι η μοναδική πηγή υδρογόνου για τους ανθρώπους. Η συγκέντρωση του υδρογόνου που εκπνέεται μετριέται με ειδική συσκευή και τα πιο κοινά υποστρώματα που χρησιμοποιούνται είναι η γλυκόζη και η λακτουλόζη.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν υψηλό επιπολασμό της ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, αποτελέσματα τα οποία συμφωνούν με άλλες μελέτες της βιβλιογραφίας (112, 113). Επίσης, σημειώνεται ότι σε ασθενείς με κίρρωση, ασκίτη και ηπατική νόσο παρόμοιας βαρύτητας η παρουσία ΒΥΛΕ σχετίζεται με έντονη συστηματική φλεγμονώδη δραστηριότητα. Συγκεκριμένα, η μέτρηση των επιπέδων LBP χρησιμοποιήθηκε ως ένας δείκτης αντικατάστασης της μέτρησης του LPS, του κύριου μοριακού συστατικού της εξωτερικής μεμβράνης των gram-αρνητικών βακτηρίων, καθώς το τελευταίο έχει χρόνο ημιζωής μόνο 2-4 λεπτά σε σύγκριση με 12-24 ώρες για LBP (114). Επίσης, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε μια τάση για θετική συσχέτιση ανάμεσα σε άλλες παραμέτρους φλεγμονής (TNF- α , IL6) σε ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ αλλά αντίθετα με τη βιβλιογραφία η συσχέτιση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική. Επίσης, σημειώνεται και πιθανή εμπλοκή φλεγμονωδών παραμέτρων σε ασθενείς με ΒΥΛΕ, τα αποτελέσματα αυτά επίσης συμφωνούν με τη βιβλιογραφία όπου έχει αποδειχθεί συσχέτιση με τη μικροχλωρίδα του εντέρου και τις συστηματικές και κυκλοφορικές ανωμαλίες σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη (115).

Αξίζει να σημειωθεί ότι στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε μία υποομάδα ασθενών με ΒΥΛΕ, κίρρωση και ασκίτη που παρουσίαζε μειωμένη συστηματική αγγειακή αντίσταση, η οποία ήταν αποτέλεσμα χαμηλότερης μέσης αρτηριακής

πίεσης και υψηλότερων ποσοστών καρδιακής παροχής. Το αποτέλεσμα που προκύπτει είναι ότι σε ασθενείς με ΒΥΛΕ πραγματοποιείται μια ενισχυμένη ομοιοστατική ενεργοποίηση του RAAS, ενώ υπάρχει και συσχέτιση με τον παράγοντα PRA.

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι στην περούσα μελέτη προέκυψε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης συγκέντρωσης υδρογόνου κατά την εκπνοή με τις συστηματικές αιμοδυναμικές μετρήσεις αλλά και την ενεργότητα αγγειοδραστικών παραγόντων σε ασθενείς με ΒΥΛΕ. Τα αποτελέσματά μας συνάδουν με προηγούμενες μελέτες οι οποίες δείχνουν σχέση μεταξύ ασθενών με ΒΥΛΕ και των παραγόντων υπερδυναμικής κυκλοφορίας σε ασθενείς με κίρρωση (56% σε όσους εμφάνισαν ασκίτη) (105). Από τη μελέτη επίσης προέκυψε στους ασθενείς με ΒΥΛΕ πιθανή εμπλοκή του φλεγμονώδους φορτίου στην έκπτωση της συστηματικής αιμοδυναμικής.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης υδρογόνου και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΒΥΛΕ και κίρρωση και ασκίτη και πιθανά μπορεί να συσχετιστεί με επιδείνωση των συστηματικών αιμοδυναμικών παραμέτρων. Έχει σημειωθεί βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, μαζί με βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής, σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη μετά την πρόληψη της ενδοτοξιναιμίας με θεραπεία με ριφαξιμίνη.

Πειραματικά στοιχεία επιβεβαίωσαν επίσης ότι το LPS μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη νεφρική λειτουργία στην κίρρωση μέσω αλλαγών στη σπειραματική ακεραιότητα και τη νεφρική αγγειοσύσπαση ανεξάρτητα από συστηματικές αιμοδυναμικές αλλαγές. Από την άλλη πλευρά, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι οι διαφορές στη νεφρική λειτουργία μπορεί να είναι ένας πιθανός παράγοντας που συμβάλλει στη ΒΥΛΕ. Ωστόσο, μια τέτοια συσχέτιση έχει αναφερθεί κυρίως για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, και ιδιαίτερα για εκείνους με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο η μειοψηφία ασθενών με ΒΥΛΕ στην παρούσα μελέτη είχε $GFR < 60 \text{ mL/min}$, ένα όριο που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρουσία της ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη συσχετίστηκε ισχυρά με μεγαλύτερη συστηματική φλεγμονή.

Η ύπαρξη της ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη οδηγεί σε προδιάθεση για χειρότερη κυκλοφορική και νεφρική λειτουργία.

Τα τεστ αναπνοής υδρογόνου συνιστώνται ως έρευνα πρώτης γραμμής, καθώς είναι βολικά, μη επεμβατικά και οικονομικά και υπερτερούν από άλλες επεμβατικές μεθόδους.

Με βάση τα αποτελέσματά μας, θεωρούμε ότι οι κλινικές συνέπειες της θεραπείας με ΒΥΛΕ σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση πρέπει να διερευνηθούν σε μελλοντικές μελέτες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το «μικροβίωμα» του εντέρου έχει αποδειχθεί ότι έχει ευεργετικές επιδράσεις για τον οργανισμό ενώ αποτελεί και έναν σημαντικό παράγοντα για την διατήρηση της ακεραιότητάς του και την ομαλή λειτουργία του. Διατάραξη κάποιων από τους αμυντικούς μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσει σε βακτηριδιακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου (ΒΥΛΕ). Συγκεκριμένα, παρατηρείται μία επέκταση των βακτηρίων που φυσιολογικά βρίσκονται στο κόλον σε όλο το λεπτό έντερο. Οποιαδήποτε διαταραχή στον πληθυσμό ή τη σύνθεση των μικροοργανισμών στον λεπτό έντερο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συνέπειες για την υγεία. Η συσχέτιση ανάμεσα στην κίρρωση και την ΒΥΛΕ έχει σημειωθεί εδώ και έτη και ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των ασθενών με κίρρωση είναι η αύξηση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων η οποία συνοδεύεται από την μειωμένη εμφάνιση των ωφέλιμων βακτηρίων.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί ο επιπολασμός της ΒΥΛΕ σε κίρρωτικούς ασθενείς και η συσχέτισή της με την υπερδυναμική κυκλοφορία, την καρδιακή και νεφρική λειτουργία, τη βαρύτητα της νόσου, την εμφάνιση λοιμώξεων, τη ρήξη αντιρρόπησης (ασκίτης, ηπατονεφρικό σύνδρομο, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, κίρσορραγία, εγκεφαλοπάθεια) και τη θνητότητα.

Για την επίτευξη του στόχου, μελετήθηκαν ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ιστορικό ασκίτη οι οποίοι παρακολουθούνται από τα εξωτερικά ηπατολογικά ιατρεία του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Το χρονικό διάστημα λήψης δείγματος ήταν από το Μάιο του 2017 έως και το Μάιο του 2021. Για τη συμμετοχή των ασθενών στη μελέτη, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν διαγνωσθεί με κίρρωση ήπατος οποιαδήποτε αιτιολογίας, να ανήκουν στο ηλικιακό εύρος 18 έως 75 ετών, να εμφανίζουν ασκίτη σταδίου II/III. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε εργαστηριακές εξετάσεις, όπου περιελάμβαναν έναν πλήρη αιματολογικό, βιοχημικό και νεφρικό έλεγχο αλλά καθοριζόταν και το προφίλ πήξης του αίματος. Η δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου με λακτουλόζη είναι η διαδικασία η οποία χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ στους ασθενείς.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η παρουσία της ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη συσχετίστηκε ισχυρά με μεγαλύτερη συστηματική φλεγμονή και ότι η ύπαρξη της ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη οδηγεί σε προδιάθεση

για χειρότερη κυκλοφορική και νεφρική λειτουργία. Η ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη μπορεί να συμβάλει σε ενισχυμένη συστηματική φλεγμονώδη δραστηριότητα, χειρότερη συστηματική αιμοδυναμική κατάσταση και νεφρική λειτουργία. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι τα τεστ αναπνοής υδατανθράκων συνιστώνται ως έρευνα πρώτης γραμμής, καθώς είναι βολικά, μη επεμβατικά και οικονομικά και υπερτερούν από άλλες επεμβατικές μεθόδους.

Συμπερασματικά, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει υψηλή συσχέτιση στην πορεία της υγείας των ασθενών με ασκίτη και ΒΥΛΕ και ότι οι συνέπειες αυτές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να μελετηθούν περαιτέρω σε επόμενες μελέτες.

SUMMARY

The gut microbiome has been proven to have beneficial effects on the body while also being an important factor in maintaining its integrity and smooth functioning. Disruption of some of the defense mechanisms can lead to small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). In particular, there is an expansion of the bacteria normally found in the colon throughout the small intestine. Any disturbance in the population or composition of microorganisms in the small intestine can cause serious health consequences. The association between cirrhosis and SIBO has been noted for years, and a common feature of all patients with cirrhosis is an increase in potentially pathogenic bacteria accompanied by a decreased appearance of beneficial bacteria.

The aim of the present study is to investigate the prevalence of SIBO in cirrhotic patients and its association with hyperdynamic circulation, cardiac and renal function, disease severity, occurrence of infections, decompensation rupture (ascites, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding, encephalopathy) and mortality.

To achieve the goal, patients with cirrhosis and a history of ascites who are monitored by the outpatient hepatology clinics of the University Hospital of Ioannina were studied. The sampling period was from May 2017 to May 2021. For patients to participate in the study, patients had to have been diagnosed with cirrhosis of the liver of any cause, be in the age range of 18 to 75 years, have ascites stage II/III. All patients were subjected to laboratory tests, which included a complete hematological, biochemical and renal control but also determined the blood coagulation profile. The lactulose hydrogen breath test is the procedure used to diagnose SIBO in patients.

The results of the study showed that the presence of SIBO in patients with cirrhosis and ascites was strongly associated with greater systemic inflammation and that the presence of SIBO in patients with cirrhosis and ascites predisposes to worse circulatory and renal function. SIBO in patients with cirrhosis and ascites may contribute to enhanced systemic inflammatory activity, worse systemic hemodynamic status, and renal function. Also, it is worth noting that carbohydrate breath tests are recommended as a first-line investigation, as they are convenient, non-invasive and economical, and are superior to other invasive methods.

In conclusion, it was observed that there is a high correlation in the health course of patients with ascites and SIBO and that these consequences should be taken into account and studied further in subsequent studies.

Βιβλιογραφία

1. Johnson LR, Barrett KE, Ghishan FK, Merchant JL, Said HM, Wood JD. Physiology of the Gastrointestinal Tract: Elsevier Science; 2006.
2. Smith RA, Smith RE. Surgery of the oesophagus 1971.
3. Langer P. The mammalian herbivore stomach: comparative anatomy, function, and evolution: G. Fischer; 1988.
4. Tortora GJ, Derrickson BH. Principles of Anatomy and Physiology: John Wiley & Sons; 2008.
5. Partridge RW. Morphogenesis and Morphology of Intestinal Villi: University of Edinburgh; 2017.
6. Herlinger H, Maglinte D, Balthazar EJ, Birnbaum BA. Clinical Imaging of the Small Intestine: Springer; 2001.
7. Sellink JL. Examination of the Small Intestine by Means of Duodenal Intubation: Springer Netherlands; 2012.
8. Lacy BE, DiBaise JK, Pimentel M, Ford AC. Essential Medical Disorders of the Stomach and Small Intestine: A Clinical Casebook: Springer International Publishing; 2019.
9. Huntington GS. The Anatomy of the Human Peritoneum and Abdominal Cavity Considered from the Standpoint of Development and Comparative Anatomy: Project Gutenberg.; 2013.
10. Go VLW. The Pancreas: biology, pathobiology, and disease: Raven Press; 1993.
11. Scott-Conner CEH, Dawson DL. Operative Anatomy: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
12. Soria B. Physiology and Pathophysiology of the Islets of Langerhans: Springer US; 2013.
13. Mössner J, Keim V. Pancreatic enzyme therapy. Dtsch Arztebl Int. 2010;108(34-35):578-82.
14. Sakamoto Y, Kokudo N, Kawaguchi Y, Akita K. Clinical Anatomy of the Liver: Review of the 19th Meeting of the Japanese Research Society of Clinical Anatomy. Liver Cancer. 2017;6(2):146-60.
15. Corless JK, Middleton HM, III. Normal Liver Function: A Basis for Understanding Hepatic Disease. JAMA Internal Medicine. 1983;143(12):2291-4.
16. Krogh K, Laurberg S. Physiology of Colon, Rectum, and Anus. In: Herold A, Leher P-A, Matzel KE, O'Connell PR, editors. Coloproctology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 23-35.
17. Mitsuoka T. Intestinal flora and human health. Asia Pacific journal of clinical nutrition. 1996;5(1):2-9.
18. Mitsuoka T. Establishment of intestinal bacteriology. Biosci Microbiota Food Health. 2014;33(3):99-116.
19. Mielcarek C, Romond P, Romond MB, Bezirtoglou E. Modulation of bacterial translocation in mice mediated through lactose and human milk oligosaccharides. Anaerobe. 2011;17:361-6.
20. Kleessen B, Sykura B, Zunft HJ, Blaut M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. The American Journal of Clinical Nutrition. 1997;65(5):1397-402.
21. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. Gut. 2018;67(9):1716-25.
22. Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. J Gastroenterol. 2017;52(1):1-8.

23. Mezouar S, Chantran Y, Michel J, Fabre A, Dubus J-C, Leone M, et al. Microbiome and the immune system: From a healthy steady-state to allergy associated disruption. *Human Microbiome Journal*. 2018;10:11-20.
24. Donaldson GP, Ladinsky MS, Yu KB, Sanders JG, Yoo BB, Chou WC, et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization. *Science*. 2018;360(6390):795-800.
25. Gutzeit C, Magri G, Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *Immunol Rev*. 2014;260(1):76-85.
26. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res*. 2015;37(2):223-36.
27. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:k2179.
28. Lawrence K, Hyde J. Microbiome restoration diet improves digestion, cognition and physical and emotional wellbeing. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179017-e.
29. Wolf G. Gut Microbiota: a Factor in Energy Regulation. *Nutrition Reviews*. 2006;64(1):47-50.
30. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(277).
31. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. Chapter Three - The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. In: Alt FW, editor. *Advances in Immunology*. 121: Academic Press; 2014. p. 91-119.
32. Feng W, Ao H, Peng C. Gut Microbiota, Short-Chain Fatty Acids, and Herbal Medicines. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9(1354).
33. Fellows R, Denizot J, Stellato C, Cuomo A, Jain P, Stoyanova E, et al. Microbiota derived short chain fatty acids promote histone crotonylation in the colon through histone deacetylases. *Nature Communications*. 2018;9(1):105.
34. Bloemen JG, Venema K, van de Poll MC, Olde Damink SW, Buurman WA, Dejong CH. Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery. *Clinical Nutrition*. 2009;28(6):657-61.
35. Qing Gu PL. Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria. *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health*. 2016.
36. Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet*. 2015;6:148-.
37. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24.
38. Muñoz-Atienza E, Távara C, Díaz-Rosales P, Llanco L, Serrano-Martínez E, Tafalla C. Local regulation of immune genes in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) naturally infected with *Flavobacterium psychrophilum*. *Fish & Shellfish Immunology*. 2019;86:25-34.
39. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2018;33(4):570-80.
40. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36.
41. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(4):435-54.
42. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30.

43. Pessione E. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:86-.
44. Mu C, Yang Y, Su Y, Zoetendal EG, Zhu W. Differences in Microbiota Membership along the Gastrointestinal Tract of Piglets and Their Differential Alterations Following an Early-Life Antibiotic Intervention. *Front Microbiol.* 2017;8:797-.
45. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):110-9.
46. Zhuang X, Tian Z, Li L, Zeng Z, Chen M, Xiong L. Fecal Microbiota Alterations Associated With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Front Microbiol.* 2018;9:1600-.
47. Wexler AG, Schofield WB, Degnan PH, Folta-Stogniew E, Barry NA, Goodman AL. Human gut *Bacteroides* capture vitamin B(12) via cell surface-exposed lipoproteins. *Elife.* 2018;7:e37138.
48. Elshaghabe FMF, Bockelmann W, Meske D, de Vrese M, Walte H-G, Schrezenmeier J, et al. Ethanol Production by Selected Intestinal Microorganisms and Lactic Acid Bacteria Growing under Different Nutritional Conditions. *Front Microbiol.* 2016;7:47-.
49. Sheh A, Fox JG. The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Gut Microbes.* 2013;4(6):505-31.
50. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2978-90.
51. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver.* 2017;11(2):196-208.
52. Roland BC, Lee D, Miller LS, Vegesna A, Yolken R, Severance E, et al. Obesity increases the risk of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Neurogastroenterology & Motility.* 2018;30(3):e13199.
53. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(5):223-31.
54. Fialho A, Fialho A, Kochhar G, Schenone AL, Thota P, McCullough AJ, et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. *Digestive Diseases and Sciences.* 2018;63(2):412-21.
55. Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NMd. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(6):162-.
56. Urita Y, Ishihara S, Akimoto T, Kato H, Hara N, Honda Y, et al. Seventy-five gram glucose tolerance test to assess carbohydrate malabsorption and small bowel bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol.* 2006;12(19):3092-5.
57. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJN. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2013;38(7):674-88.
58. Singh VV, Toskes PP. Small bowel bacterial overgrowth: Presentation, diagnosis, and treatment. *Current Treatment Options in Gastroenterology.* 2004;7(1):19-28.
59. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2007;3(2):112-22.
60. Quigley EMM. The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Current gastroenterology reports.* 2019;21(1):3.
61. Mattsson J, Minaya MT, Monegro M, Lebwohl B, Lewis SK, Green PH, et al. Outcome of breath tests in adult patients with suspected small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2017;10(3):168-72.
62. Chen B, Kim JJ, Zhang Y, Du L, Dai N. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2018;53(7):807-18.

63. Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R, Jamali J, Khosravi A, Kouhestani S, et al. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)--a pilot study. *Indian J Med Res.* 2014;140(5):604-8.
64. Madrid A, Hurtado C, Venegas M, Cumsille F, Defilippi C. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *The American journal of gastroenterology.* 2001;96:1251-5.
65. HABOUBI NY, LEE GS, MONTGOMERY RD. Duodenal Mucosal Morphometry of Elderly Patients with Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Response to Antibiotic Treatment. *Age and Ageing.* 1991;20(1):29-32.
66. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Pappas K, Fotopoulos A, Xourgia X, et al. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):815-8.
67. Zhang M, Zhu H-M, He F, Li B-Y, Li X-C. Association between acute pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth assessed by hydrogen breath test. *World J Gastroenterol.* 2017;23(48):8591-6.
68. Shah A, Morrison M, Burger D, Martin N, Rich J, Jones M, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2019;49(6):624-35.
69. Pignata C, Budillon G, Monaco G, Nani E, Cuomo R, Parrilli G, et al. Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. *Gut.* 1990;31(8):879-82.
70. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(44):15718-23.
71. Ghazalpour A, Cespedes I, Bennett BJ, Allayee H. Expanding role of gut microbiota in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(2):141-7.
72. Nie Y-f, Hu J, Yan X-h. Cross-talk between bile acids and intestinal microbiota in host metabolism and health. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015;16(6):436-46.
73. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331-40.
74. Luedde M, Winkler T, Heinsen F-A, Rühlemann M, Spehlmann M, Bajrovic A, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota: The intestinal microbiome in heart failure. *ESC Heart Failure.* 2017;4.
75. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin k dependent proteins and the role of vitamin k2 in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Med J.* 2014;29(3):172-7.
76. Ponziani FR, Pompili M, Di Stasio E, Zocco MA, Gasbarrini A, Flore R. Subclinical atherosclerosis is linked to small intestinal bacterial overgrowth via vitamin K2-dependent mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2017;23(7):1241-9.
77. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57-63.
78. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49(6):1877-87.
79. Fialho A, Fialho A, Kochhar G, Schenone A, Thota P, McCullough A, et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. *Digestive Diseases and Sciences.* 2017;63.
80. Ruilope LM, Bakris GL. Renal function and target organ damage in hypertension. *European Heart Journal.* 2011;32(13):1599-604.

81. Robijn S, Hoppe B, Vervaet BA, D'Haese PC, Verhulst A. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? *Kidney international*. 2011;80(11):1146-58.
82. Kaufman DW, Kelly JP, Curhan GC, Anderson TE, Dretler SP, Preminger GM, et al. *Oxalobacter formigenes* may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1197-203.
83. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2015;130(2):92-8.
84. Fukui H, Wiest R. Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis. *Inflamm Intest Dis*. 2016;1(1):24-40.
85. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
86. Maslennikov R, Pavlov C, Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2018;12(6):567-76.
87. Engen P, Green S, Voigt-Zuwala R, Forsyth C, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Research: Current Reviews*. 2015;37.
88. Wang Y, Liu Y, Kirpich I, Ma Z, Wang C, Suttles J, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces hepatic TNF α production and inflammation in chronic alcohol-induced liver injury. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2013;24.
89. Meng X, Li S, Li Y, Gan R-Y, Li H-B. Gut Microbiota's Relationship with Liver Disease and Role in Hepatoprotection by Dietary Natural Products and Probiotics. *Nutrients*. 2018;10(10):1457.
90. Pizcueta P, Pique JM, Fernandez M, Bosch J, Rodes J, Whittle BJ, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology*. 1992;103(6):1909-15.
91. Lopez-Talavera JC, Cadelina G, Olchowski J, Merrill W, Groszmann RJ. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor α , decreases nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats. *Hepatology*. 1996;23(6):1616-21.
92. Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats. *Gastroenterology*. 1992;103(1):235-9.
93. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000;31(1):43-8.
94. Casafont Morencos F, de Las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 1996;41(3):552-6.
95. Martini GA, Phear EA, Ruebner B, Sherlock S. The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. *Clin Sci*. 1957;16(1):35-51.
96. Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, Simren M, Sjoval H, Stotzer PO, et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1362-70.
97. Wu Z-W, Lu H-F, Wu J, Zuo J, Chen P, Sheng J-F, et al. Assessment of the Fecal *Lactobacilli* Population in Patients with Hepatitis B Virus-Related Decompensated Cirrhosis and Hepatitis B Cirrhosis Treated with Liver Transplant. *Microbial Ecology*. 2012;63(4):929-37.
98. Thomas HC, McSween RNM, White RG. ROLE OF THE LIVER IN CONTROLLING THE IMMUNOGENICITY OF COMMENSAL BACTERIA IN THE GUT. *The Lancet*. 1973;301(7815):1288-91.
99. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy

and is linked to cognition and inflammation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2012;303(6):G675-G85.

100. Schnabl B, Brenner DA. Interactions Between the Intestinal Microbiome and Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1513-24.

101. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014;60(5):940-7.

102. Bellot P, García-Pagán J, Francés R, Abrales J, Navasa M, Pérez-Mateo M, et al. Bacterial DNA Translocation Is Associated With Systemic Circulatory Abnormalities and Intrahepatic Endothelial Dysfunction in Patients With Cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;52:2044-52.

103. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya J-L, Calleja J-L, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37(1):208-17.

104. Koutsounas I, Kaltsa G, Siakavellas SI, Bamias G. Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease. *World J Hepatol*. 2015;7(20):2264-73.

105. Maslennikov R, Pavlov C, Ivashkin V. Is small intestinal bacterial overgrowth a cause of hyperdynamic circulation in cirrhosis? *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(11):964-75.

106. Gibson GR. Physiology and ecology of the sulphate-reducing bacteria. *Journal of Applied Bacteriology*. 1990;69(6):769-97.

107. Wolf P, Biswas A, Morales S, Greening C, Gaskins R. H₂ metabolism is widespread and diverse among human colonic microbes. *Gut Microbes*. 2016;7.

108. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2017;57.

109. Zhao H, Gu X, Zhao R, Shi Y, Sheng J. Evaluation of prognostic scoring systems in liver cirrhosis patients with bloodstream infection. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50):e8844.

110. Tsois A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Clinton Marlar declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

111. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2978-90.

112. Jun DW, Kim KT, Lee OY, Chae JD, Son BK, Kim SH, et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1465-71.

113. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(12):1273-81.

114. Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, et al. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis*. 1999;180(5):1584-9.

115. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37(1):208-17.

