

**ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**

**Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ  
(MICROΒΙΟΤΑ-VIROΒΙΟΤΑ)**

## Νοσήματα ήπατος

Π. Γκολφάκης<sup>1</sup>, Ι. Παπανικολάου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογίας, Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"

<sup>2</sup>Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας-Παθολογίας, Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"

### Εισαγωγή

Το σύνολο των μικροοργανισμών που ανευρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό αποτελούν το λεγόμενο "μικροβίωμα". Η μεγαλύτερη ποσότητα από αυτά βρίσκονται στον εντερικό σωλήνα σε μια συνεργαστική, μέσα από την εξέλιξη, σχέση με τον ανθρώπινο οργανισμό<sup>1</sup>.

Το ανθρώπινο έντερο είναι στείρο κατά τη γέννηση και αποικίζεται πρώτη φορά με μικρόβια κατά τον τοκετό και τη διέλευση του εμβρύου από την ουρογεννητική οδό της μητέρας<sup>2</sup>. Η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος σταθεροποιείται στην ηλικία του έτους και αποτελείται κυρίως από βακτήρια, ιούς, πρωτόζωα, αρχαεα, μύκητες και παράσιτα<sup>3</sup>. Το εντερικό μικροβίωμα αριθμεί περισσότερα από  $10^{14}$  κύτταρα, έχουν μέχρι τώρα χαρτογραφηθεί περισσότερα από 100 είδη, ενώ το γονιδίωμά τους ξεπερνά τα 300000 γονίδια, 100 φορές περισσότερα από αυτά του ανθρώπινου οργανισμού<sup>4-6</sup>.

Για τον προσδιορισμό του εντερικού μικροβιώματος χρησιμοποιούνται τόσο η παραδοσιακή τεχνική της καλλιέργειας υλικού (π.χ. κόπρανα, δωδεκαδακτυλικό υγρό), όσο και σύγχρονες, ανεξάρτητες από καλλιέργειες, γενετικές τεχνικές (qrt-PCR, 16s RNA sequencing, multitag sequencing)<sup>7</sup>. Οι τεχνικές αυτές επέτρεψαν έναν πιο λεπτομερή, αν και αρχικό, προσδιορισμό των ειδών που αποτελούν το εντερικό μικροβίωμα. Κυρίαρχα είδος είναι τα βακτήρια και ανάμεσά τους τα Gram-(+) Firmicutes και τα Gram-(-) Bacteroidetes<sup>8</sup>.

Το εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει στην ομοιοστασία του οργανισμού και επηρεάζει την ανοσολογική επάρκειά του. Το ιδιαίτερο ενδιαφέρον για το εντερικό μικροβίωμα κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, οδήγησε στη σύνδεση των μεταβολών του (δυσβίωση) με σειρά παθολογικών καταστάσεων, όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο διαβήτης, το άσθμα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και το σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου.

Το γεγονός ότι το ήπαρ δέχεται το 70% της αιμάτωσής του από την πυλαία φλέβα καθιστά σαφή τη στενή σχέση του εντερικού μικροβιώματος και του ήπατος, το οποίο καθίσταται η πρώτη άμυνα του οργανισμού απέναντι στο περιεχόμενο που διαφεύγει του εντερικού σωλήνα. Σε υγιή άτομα ο αριθμός των μικροβίων που ανευρίσκονται στην ηπατική φλέβα είναι πολύ μικρός, κατάσταση η οποία αλλάζει σε νοσήματα όπως η Μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, η στεατοηπατίτιδα, η αλκοολική νόσος και κίρρωση. Βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην παραπάνω διαδικασία αποτελεί η διαταραχή του μικροβιώματος του εντέρου. Μια σειρά παραγόντων, ανάμεσά τους η μείωση της

κινητικότητας του εντέρου, οδηγούν στη βακτηριακή υπερανάπτυξη και αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού τοιχώματος στο μικροβίωμα και τα παράγωγά τους, μεταβάλλοντας την ανοσολογική απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού επάγοντας και εξελίσσοντας τις παραπάνω παθολογικές καταστάσεις του ήπατος.

### **Μη-αλκοολική λιπώδης νόσος – Μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα**

Η Μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) αποτελεί την ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου<sup>9</sup> και ο επιπολασμός της κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 3-30% ανάλογα τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους διάγνωσης και τους επιλεχθέντες πληθυσμούς<sup>10</sup>. Στο γενικό πληθυσμό η επίπτωσή της κυμαίνεται στο 20% και βαίνει αυξανόμενη<sup>11</sup>. Ενώ η ΜΑΛΝΗ αποτελεί μια κατάσταση με αργή εξέλιξη, η στεατοηπατίτιδα, χαρακτηριζόμενη από παρουσία φλεγμονώδους δραστηριότητας στο παρέγχυμα, μπορεί να παρουσιάσει ταχύτερη εξέλιξη. 30% των ασθενών με στεατοηπατίτιδα θα αναπτύξουν ίνωση και κίρρωση στην πορεία 5-10 ετών<sup>12</sup>.

Στην ολοένα και αυξανόμενη σε όγκο βιβλιογραφία μια σειρά από παθογενετικούς μηχανισμούς συσχετίζουν το εντερικό μικροβίωμα με την ΜΑΛΝΗ. Ανάμεσα σε αυτούς η ανάπτυξη της παχυσαρκίας, η ενδοτοξιναιμία και η ενδογενής παραγωγή αιθανόλης.

#### *Παχυσαρκία*

Αρχικές έρευνες στο πεδίο της παχυσαρκίας δημιούργησαν μια πρώτη σύνδεση ανάμεσα στο εντερικό μικροβίωμα και την ανάπτυξη παχυσαρκίας. Ερευνητές έδειξαν ότι ποντίκια στερούμενα μικροβιώματος (germ-free) αύξαναν σημαντικότερα το βάρος τους όταν λάμβαναν κόπρανα από παχύσαρκα ποντίκια δωρητές παρά όταν λάμβαναν μικροβίωμα από αδύνατα ποντίκια δωρητές<sup>13</sup>. Φαίνεται ότι το μικροβίωμα των παχύσαρκων ποντικών μπορεί και εξασφαλίζει επιπρόσθετη ενέργεια για τον οργανισμό. Χαρακτηριστικά στα κόπρανα των παχύσαρκων δωρητών ανευρέθησαν αυξημένες ποσότητες λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου δείγμα δυνατότητας των δωρητών να πέπτουν πολυσακχαρίτες, πιθανά μέσω παραγωγής συγκεκριμένων ενζύμων, που ειδικά θα αποβάλλονταν άπεπτοι από τον οργανισμό. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε αντίστοιχες μελέτες σε ανθρώπους<sup>14</sup>.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι και το είδος των μικροβίων που απομονώνονται φαίνεται να συμμετέχει στην εμφάνιση της παχυσαρκίας. Σε μελέτες τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους φάνηκε ότι μειωμένος αριθμός Bacteroidetes και αυξημένος αριθμός Firmicutes σχετίζεται με αυξημένη συκέντρωση λίπους στον οργανισμό<sup>15,16</sup>.

Μιας και η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ, μαζί με το σακχαρώδη διαβήτη και την υπερτριγλυκεριδαιμία, η σύσταση και οι μεταβολές του μικροβιώματος σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση ΜΑΛΝΗ.

#### *Ενδοτοξιναιμία*

Η ενδοτοξίνη (λιποπολυσακχαριδάση) αποτελεί συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών των Gram(-) βακτηρίων. Έχει από μελέτες φανεί ότι η ενδοτοξίνη ανευρίσκεται σε αυξημένες ποσότητες στην πυλαία αλλά και στον ορό τόσο πειραματόζων όσο και ασθενών με ΜΑΛΝΗ και στεατοηπατίτιδα<sup>17</sup>. Η ενδοτοξίνη δρα ως «pathogen-associated molecular

pattern - PAMP» και δεσμευόμενη από ειδικές πρωτεΐνες αλληλεπιδρά με τους Toll-like υποδοχείς (TLRs) ενεργοποιώντας ένα φλεγμονώδη καταρράκτη που σαν τελικό αποτέλεσμα έχει την παραγωγή προ- και φλεγμονωδών κυτταροκινών<sup>18,19</sup>. Η συνεχής, χαμηλής έντασης, φλεγμονώδης διαδικασία που προκαλείται οδηγεί σε ανάπτυξη αντίστοιχης νεκροφλεγμονώδους διαδικασίας στο ηπατικό παρέγχυμα και ακολούθως σε ίνωση.

Σημαντικά στοιχεία σε αυτή τη διαδικασία είναι η αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογονικού φραγμού του εντέρου και η βακτηριακή υπερανάπτυξη στον εντερικό αυλό. Πράγματι, δεδομένα από ασθενείς με ΜΑΛΝΗ επιβεβαιώνουν ότι σε αυτή την ειδική ομάδα ασθενών παρατηρείται αυξημένος πληθυσμός μικροβίων στο έντερο. Αποτέλεσμα της βακτηριακής υπερανάπτυξης είναι περισσότερα βιοπροϊόντα των μικροβίων, τα οποία δρουν ως PAMPs, να διαπερνούν τον βλεννογονικό φραγμό, που με τη σειρά του παρουσιάζει παθολογικά αυξημένη διαπερατότητα και να θέτουν σε κίνηση τον καταρράκτη της φλεγμονώδους διαδικασίας<sup>20</sup>.

#### *Ενδογενής παραγωγή αιθανόλης*

Η αιθανόλη αποτελεί βιομεταβολίτη που παράγεται ενδογενώς από διάφορα μικρόβια. Συμμετέχει στην παθογένεια της ΜΑΛΝΗ και της στεατοηπατίτιδας μέσω του μεταβιολισμού της σε ακετικό οξύ και ακεταλδεΐδη. Το πρώτο επάγει τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ μέσω του σχηματισμού λιπαρών οξέων, ενώ η δεύτερη παράγει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες επάγουν το οξειδωτικό στρες, μηχανισμός που θεωρείται παθογενετικός για τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα<sup>21,22</sup>.

Η συμμετοχή της ενδογενώς παραγόμενης αιθανόλης στη παθογένεια της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας ενισχύεται από μελέτες σε παιδιά με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, τα οποία μη καταναλίσκοντας αλκοόλ, βρέθηκαν με αυξημένες ποσότητες αιθανόλης στο αίμα τους<sup>23</sup>. Επίσης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ έχουν ανευρεθεί αυξημένα επίπεδα ενζύμων που μεταβολίζουν την αιθανόλη, παρέχοντας μια ακόμα έμμεση ένδειξη για τη συμμετοχή της στη παθογένεια της συγκεκριμένης νόσου<sup>24</sup>.

#### **Αλκοολική Νόσος**

Οι μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται ότι επηρεάζουν και την παθογένεση της ηπατικής νόσου σε ασθενείς με κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου. Συγκεκριμένα σε ασθενείς με κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης χωρίς στοιχεία ηπατικής νόσου, αλλά και σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα ή κίρρωση ήπατος αλκοολικής αιτιολογίας, τα επίπεδα ενδοτοξίνης στο αίμα ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τον αντίστοιχο υγιή πληθυσμό<sup>25</sup>.

Η αυξημένη διαπερατότητα έχει σαν αποτέλεσμα, όπως προαναφέρθηκε, μια μεγαλύτερη ποσότητα βιομεταβολιτών του μικροβιώματος να περνά στην πυλαία κυκλοφορία και να ασκεί τις τοξικές δράσεις της στο ηπατικό παρέγχυμα προκαλώντας φλεγμονή και ίνωση. Η αιθυλική αλκοόλη συμμετέχει με δυο βασικούς τρόπους στην επαγωγή της αυξημένης διαπερατότητας του βλεννογόνου. Από τη μια ο μεταβολισμός της, μέσω του μικροβιώματος, σε ακεταλδεΐδη και από την ίδια η ίδια η αιθανόλη μπορούν να επάγουν φλεγμονή στο επίπεδο της βασικής μεμβράνης, η οποία οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου αλλά και μειωμένη παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων και πρωτεϊνών από τα εντεροκύτταρα<sup>26</sup>. Ο συνδυασμός των παραπάνω αυξάνει τη

φλεγμονώδη διαδικασία στο παρέγχυμα και οδηγεί στην πρόοδο της αλκοολικής νόσου του ήπατος.

### **Κίρρωση ήπατος και επιπλοκές της**

Το εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει και στην εκδήλωση των επιπλοκών της κίρρωσης. Ανάμεσα στους παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εκδήλωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας είναι τα αυξημένα επίπεδα ενδοτοξίνης, η συστηματική φλεγμονή αλλά και τα αυξημένα επίπεδα αμμωνίας, η οποία αποτελεί επίσης μεταβολίτη των βακτηρίων του εντέρου<sup>27</sup>. Επίσης από μελέτες έχει φανεί ότι η αποστείρωση του εντερικού αυλού με τη χρήση συστηματικών ή και τοπικώς δρώντων αντιβιοτικών οδήγησε στη βελτίωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, υπογραμμίζοντας το ρόλο του μικροβιώματος στην παθογένεσή της<sup>28</sup>.

Τέλος, σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος το εντερικό μικροβίωμα και ειδικότερα τα βακτήρια του πεπτικού σωλήνα παίζουν σημαντικό ρόλο στη παθογένεια λοιμώξεων, οι οποίες μπορεί να φτάσουν και επίπεδα θνητότητας 38%. Ο βασικός μηχανισμός μέσα από τον οποίο γίνεται αυτό είναι η βακτηριακή αλλόθεση<sup>29</sup>. Στο έδαφος της αυξημένης διαπερατότητας της μεμβράνης του εντερικού βλεννογόνου και της βακτηριακής υπερανάπτυξης, βακτήρια “μεταναστεύουν” από τον πεπτικό σωλήνα στο σύστημα της πυλαίας ή και στην κοιλιακή χώρα και εκμεταλλεύονται τους μειωμένους μηχανισμούς άμυνας (χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος, μειωμένη ικανότητα ωψονινοποίησης κτλ) προκαλούν συστηματικές ή τοπικές φλεγμονές (π.χ. αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα).

### **Θεραπευτικές προσεγγίσεις**

Στη βάση των παραπάνω έχουν παρουσιαστεί διάφρες προσεγγίσεις σε μια προσπάθεια τροποποίησης της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος και πιθανά αναστροφής των βλαβών στις οποίες παθογενετικά συμμετέχει.

Η μείωση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του εντέρου μπορεί να επιτευχθεί με έλεγχο των προδιαθεσικών παραγόντων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η τροποποίηση της εντερικής κινητικότητας, καθώς και η άσκοπη χρήση ύποπτων φαρμάκων, όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

Ρόλο σε αυτή τη διαδικασία έχουν και τα ελάχιστα απορροφούμενα αντιβιοτικά με κλασικό εκπρόσωπο τη ριφαξιμίνη. Έχει φανεί ότι η αποστείρωση του εντερικού σωλήνα με χορήγηση ριφαξιμίνης, αλλά και άλλων αντιβιοτικών (π.χ. σιπροφλοξασίνη) οδήγησε τόσο στην εργαστηριακή βελτίωση των μοντέλων με μείωση της ενδοτοξιναιμίας και των επιπέδων αιθανόλης στο αίμα, αλλά και στην ιστολογική βελτίωση του παρεγχύματος με μείωση της νεκροφλεγμονώδους διαδικασίας σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα. Επίσης η ριφαξιμίνη κατέχει δεσπόζουσα θέση σε ότι αφορά την πρόληψη της υποτροπής της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Σε ότι αφορά τη χορήγηση προ-/πρε- και συνβιοτικών δε φάνηκε να παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ και της στεατοηπατίτιδας. Αντίθετα φάνηκε να βελτιώνουν την ανταπόκριση ασθενών με ελάχιστη (minimal) ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Ειδικά η χορήγηση της λακτουλόζης αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία και πρόληψη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Τέλος σημαντικές προσπάθειες καταβάλλονται για την «εξωγενή» τροποποίηση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος. Είναι σε εξέλιξη μελέτες οι οποίες κάνουν χρήση

κοπράνων υγιών εθελοντών, μεταμοσχεύοντάς τα σε διάφορες κατηγορίες μοντέλων ή και ασθενών (π.χ. *clostridium difficile* λοίμωξη, στεατοηπατίτιδα κ.α.). Στόχο αποτελεί η ευεργετική επίδραση του τροποποιηθέντος μικροβιώματος στον οργανισμό του λήπτη. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών μένει να αποτιμηθούν.

## Βιβλιογραφία

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-810
2. Tennyson CA, Friedman G. Microecology, obesity, and probiotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(5):422-427
3. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013;341(6141)
4. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355-1359
5. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):65-80
6. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904
7. Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(6):1139-1148
8. Diamant M, Blaak EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obes Rev*. 2011;12(4):272-281
9. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*. 2005;42(5):987-1000
10. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42(1):44-52
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023
12. Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):162-168
13. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031
14. Schwiertz A, Taras D, Schafer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):190-195
15. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):534-538
16. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070-11075
17. Alisi A, Manco M, Devito R, Piemonte F, Nobili V. Endotoxin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels associated with nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(6):645-649
18. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*. 2000;406(6797):782-787
19. Ruiz AG, Casafont F, Crespo J, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential

- role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg.* 2007;17(10):1374-1380
20. Quigley EM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *J Hepatol.* 2013;58(5):1020-1027
  21. Duseja A, Chawla YK. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):59-71
  22. Sarkola T, Eriksson CJ. Effect of 4-methylpyrazole on endogenous plasma ethanol and methanol levels in humans. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(4):513-516
  23. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013;57(2):601-609
  24. Baker SS, Baker RD, Liu W, Nowak NJ, Zhu L. Role of alcohol metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One.* 2010;5(3):e9570
  25. Parlesak A, Schafer C, Schutz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol.* 2000;32(5):742-747
  26. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1513-1524
  27. Tranah TH, Vijay GK, Ryan JM, Shawcross DL. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2013;28(1):1-5
  28. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(12):1071-1081
  29. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;60(1):197-209