

Összefüggés a bél-hiperpermeabilitás és az elhízás között

Ságodi László dr.¹ ■ Sólyom Enikő dr.²
Ságodi László Jr. dr.³ ■ Almási Andrea dr.²

¹Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Preventív Egészségtudományi Tanszék, Miskolc

²Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,

Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc

³Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém

Az elhízás genetikai, környezeti tényezőknek és a zsírszövet szisztémás gyulladásának kombinációjában alakul ki. Az utóbbi évtizedben egyre több bizonyíték utal arra, hogy a bélmikrobiota olyan környezeti tényező, amely döntő szerepet játszik az elhízásban és a hozzá társuló anyagcsere-rendellenességekben. Összefoglaló közleményünkben a bélmikrobiota és az elhízás közötti összefüggést tekintjük át az általunk elérhető irodalmi adatok alapján. A bélflóra a konvencionális baktériumok egyensúlyi állapotában védi a gazdaszervezet egészségét, segíti az immunrendszer fejlődését. A gazdaszervezet genomja, táplálkozása, életmódja és epigenetikai változások kórosan megváltoztathatják a mikrobiota összetételét. Dysbiosis esetén károsodik a bélrendszerhez kapcsolódó lymphoid szövet (GALT) fejlődése, romlik a bélgát integritása. A következményes bél-hiperpermeabilitás miatt a patogén kórokozók komponensei, mint például a lipopoliszacharidok a vérkeringésbe jutnak. E komponensek kórokozó képességgel bíró molekuláris minták ligandjaként a zsírszöveti immunsejtek receptoraihoz kötődve kiváltják a zsírszövet diszfunkcióját. A zsírszövetben fokozódik a gyulladásos citokinek szekréciója. Ez tartós alacsony krónikus gyulladást indukál, amely felelős az elhízás kialakulásáért. A bélbarrier hiperpermeabilitása által okozott egészségkárosodást beavatkozásokkal csökkenteni lehet, illetve a folyamat korai szakaszában helyre lehet állítani. Az összefüggések ismerete segíti az elhízás megelőzését és kezelését.

Orv Hetil. 2022; 163(32): 1261–1267.

Kulcsszavak: egészség, mikrobiota, dysbiosis, bélgát, bél-hiperpermeabilitás, elhízás

Relationship between intestinal hyperpermeability and obesity

Obesity is a combination of genetic, environmental factors, and systemic inflammation of adipose tissue. In the last decade, more and more evidence suggests that intestinal microbiota is an environmental factor that plays a crucial role in obesity and associated metabolic disorders. Here, we review the association between intestinal microbiota and obesity based on the literature data available to us. The intestinal flora, in the equilibrium state of conventional bacteria, protects the health of the host and helps the development of the immune system. The genome, diet, lifestyle, and epigenetic changes of the host can pathologically alter the composition of the microbiota. In dysbiosis, the development of the gut-associated lymphoid tissue (GALT) associated with the intestinal tract is impaired and the integrity of the intestinal barrier is impaired. Due to the consequent intestinal hyperpermeability, components of pathogenic pathogens such as lipopolysaccharides enter the bloodstream. These components bind to receptors on adipose tissue immune cells as ligands for molecular samples with pathogenic properties and induce adipose tissue dysfunction. The secretion of inflammatory cytokines in adipose tissue is increased. This induces persistent low chronic inflammation, which is responsible for the development of obesity. The damage to health caused by the hyperpermeability of the intestinal barrier can be reduced by interventions, or restored early in the process. Knowing the relationships will help prevent and treat obesity.

Keywords: health, microbiota, dysbiosis, intestinal barrier, intestinal hyperpermeability, obesity

Ságodi L, Sólyom E, Ságodi L Jr., Almási A. [Relationship between intestinal hyperpermeability and obesity]. Orv Hetil. 2022; 163(32): 1261–1267.

(Beérkezett: 2022. március 29.; elfogadva: 2022. május 5.)

Rövidítések

AIAT = alfa-1-antitripszin; AMPK = adenzin-monofoszfát-aktivált protein-kináz; ATM = (adipose tissue macrophage) zsírszöveti makrofág; CCAAT/EBP vagy C/EBP = (enhancer-binding protein) „enhancer”-kötő protein; DNS = dezoxiribonukleinsav; FFA = (free fatty acid) szabad zsírsav; FIAF = (fasting-induced adipose factor) éhgyomri indukált zsírfaktor; FMT = (fecal microbiota transplantation) székletmikrobiota-transzplantáció; GABA = (gamma-aminobutyric acid) gamma-aminovajsav; GALT = (gut-associated lymphoid tissue) bélhez társult lymphoid szövet; GLP1 = (glucagon-like peptide 1) glukagonszerű peptid-1; HDAC = hiszton-deacetiláz; IgA = immunglobulin-A; IL6 = interleukin-6; ILC = (innate lymphoid cell) veleszületett lymphoid sejt; LPL = lipoproteinlipáz; LPS = lipopoliszacharid; LTi = (lymphoid tissue inducer) lymphoidszövet-induktor; MGB = (microbiota-gut-brain) mikrobiota-bél-agy; NK = (natural killer) természetes öljősejt; NLRP3 = (NOD-like receptor 3) NOD-szerű receptor-3; NO = nitrogén-monoxid; NOD = nukleotidoligomerizációs domén; PAMP = (pathogen-associated molecular pattern) kórokozó képességgel bíró molekuláris minta; PGC1 α = (PPAR γ coactivator 1) PPAR γ -koaktivátor-1 α ; PPAR γ = (peroxisome proliferator-activated receptor γ) peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor- γ ; PYY = peptid YY; SCFA = (short-chain fatty acid) rövid szénláncú zsírsav; TLR4 = (Toll-like receptor 4) Toll-szerű receptor-4; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; UPC1 = (uncoupling protein 1) szétkapcsolódó fehérje-1; VLDL = (very-low-density lipoprotein) nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein; ZO1, -2, -3 = zonula occludens-1, -2, -3; ZsD = zsírszöveti diszfunkció

Az elmúlt évtizedekben példátlanul megnőtt az elhízás és az ezzel járó anyagcsere zavarok előfordulási aránya. Kétségtelen, hogy a „nyugati” típusú életmód és étrend a szervezet energiaszükségletét meghaladó energiabevitt eredményez, mégis évek óta kutatás tárgyát képezi az ok és okozati összefüggések feltárása, a prevenció és a megoldás lehetőségének kutatása. Napjainkban nyilvánvalóvá vált a bél szerepe az elhízás patofiziológiájában. Eubiosis esetén olyan anyagokat termel, amelyeket a gazdaszervezet receptorai felismernek, és általuk befolyásolja a szervezet energiametabolizmusát és hormonális jelzőrendszerét, kellő egyensúlyt teremtve. Az egyensúly felbomlása számos anyagcsere-betegséggel, köztük az elhízással is összefügg [1]. Ma már evidencia a bél szerepe az elhízás patofiziológiájában [2]. A gazdaszervezet és a bélmikrobiota közötti szimbiotikus kapcsolat előnyös a gazdaszervezet számára, segíti az immunrendszer érést, a poliszacharidokból pluszenergiát biztosít, a kórokozó mikrobák szaporodásának gátlásával védelmet nyújt [3, 4]. A kölcsönös kapcsolatban döntő a bakteriális összetevők szerepe, de a bakteriofágok és a gombák is fontos [5, 6].

A bélflóra egészséges bakteriális összetétele esetén a bélát biztosítja a bélhez kapcsolódó lymphoid szövet (GALT) éréssel a patológiás kórokozók inváziója elleni védelmet, a bélflórával és a táplálékkal szembeni toleranciát. Amikor az „egészséges bélmikrobiota” összetétele

kóros irányba tolódik, a gyulladást előidéző kórokozók aránya növekszik (dysbiosis), megváltozik a rövid szénláncú zsírsavakat (SCFA-k) termelő bélmikrobák aránya, a butiráttermelés csökken. A bélát integritásának sérülése a bélfelszín fokozott permeabilitásához, metabolikus endotoxaemiához vezet a szervezetben [7]. Hiperpermeabilitás következtében a keringésbe jutott kóros baktériumkomponensek (lipopoliszacharidok – LPS, DNS) az immunreceptorokhoz kötődve a zsírszövet diszfunkcióját indukálják. A zsírszövetben a gyulladást okozó citokin fokozott szekréciója következtében tartós, enyhe fokú, krónikus gyulladás következik be, amely elhízást és társbetegségeket okoz. *Halmos és mtsa* 2016-ban már beszámolt az *Orvosi Hetilap*-ban a dysbacteriosis szerepéről az elhízásban [8]. Az eltelt időszakban azonban újabb információk kerültek felismerésre az elhízás patogenezisében. Az elhízásban szerepet játszó biológiai mechanizmusok áttekintése a legújabb irodalmi adatok alapján hozzájárulhat az elhízás összetett patológiájának tisztázásához és reményeink szerint az elhízás jövőbeli megelőzéséhez, kezeléséhez.

A bélát integritása

A bélát egyik legfontosabb feladata a tápanyagok és elektrolitok felszívódásának biztosítása a bélből, ugyanakkor annak megakadályozása, hogy az antigének és a toxinok a bél lumenéből a vérbe jussanak. Továbbá a gát hozzájárul az immunológiai éréshöz, és segít az immunsejteknek megkülönböztetni a saját antigéneket az idegen antigénektől [9]. A bélnyálkahártya a hámsejtek, az endothelsejtek és a kehelysejtek által termelt nyálkaretegből, valamint az immunrendszer sejtjeiből áll. A bélát integritását több tényező biztosítja. A szoros csomópontok kardinális szerepet játszanak a bélát integritásának megőrzésében, segítik a szomszédos hámsejtek szoros összekapcsolódását. Fehérjék a zonula occludens család tagjai (ZO1, -2 és -3); a klaudinok, okkludin, zonulin hozzájárulnak a bélát szerkezetének megőrzéséhez [10]. A bélmikrobiotának az immunrendszerrel és a béláttal való közvetlen és közvetett kölcsönhatásai hozzájárulnak a bélát egyensúlyának fenntartásához [11]. A bélflóra erősíti a bélátat az intracelluláris vegyületek mennyiségének növekedése, a mucin szintézise és a hámregenerációs folyamatok fokozása révén. A bélmikrobiota által az emésztetlen étrendi szénhidrátokból (leginkább rostokból) termelt SCFA-k védik a bélát sértetlenségét. A vastagbél-baktériumok által szintetizált SCFA-k együttesen megakadályozzák a bélnyálkahártya membránjának károsodását, ezáltal csökkentve a bélpermeabilitást és a szisztémás gyulladást [12].

Bél-hiperpermeabilitás

A bélmikrobiota összetételének bármilyen változása és működési rendellenessége (például orális antibiotikum szedése, kalóriadús étrend) megzavarhatja a gazdaszer-

vezet lokális védekezőrendszerét. A károsodott bélgát lehetővé teszi a bakteriális kórokozók és számos nagy molekulású antigén átjutását a bél lumenéből a vérkeringésbe, ami kóros immunválaszhoz vezet [13]. Az endotoxaemia által indukált krónikus gyulladás felelőssé tehető az elhízás és a cukorbetegség kialakulásáért [14]. A bélpermeabilitás néhány markere a zonulin, az alfa-1-antitripszin (A1AT) és a kalprotektin, egyben a gyulladást jelző markerek is [13]. A bél-hiperpermeabilitás és az elhízás közötti kapcsolatban fontos szerepet játszik az *Akkermansia muciniphila*. Kimutatták, hogy az „átteresztő bél” esetében az *A. muciniphila* mennyisége csökken, míg a káros baktériumfajok – például *Shigella*, *Campylobacter* és *Proteobacteria* – szintje emelkedik. Az *A. muciniphilából* származó extracelluláris vesiculák szabályozzák a bél permeabilitását az okkludin expressziójának elősegítésével [15]. A *Lactobacillus plantarum* is védi a bélgátat. Az *L. plantarum* protektív hatását a ZO1, az okkludin és a klaudin-1 szoroscsomópont-fehérjék fokozott expressziójának tulajdonítják [16].

Megbeszélés

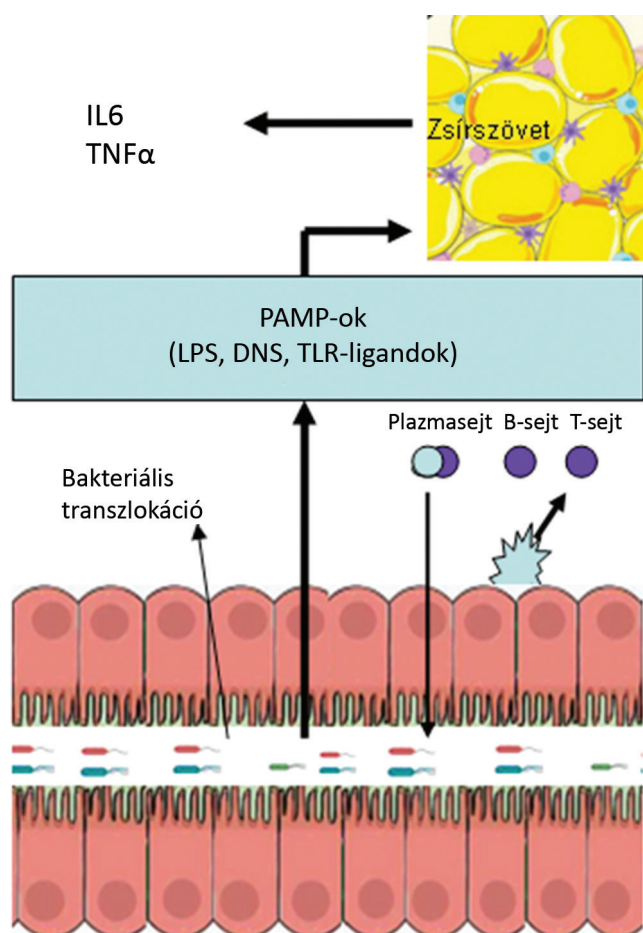
Az elhízás az esetek többségében az energiahomeostasis egyensúlyhiánya. Patogenezise azonban ennél összetettebb. Az idevezető okok és okozatok számosak. Környezeti, genetikai, étrendi és életmódbeli tényezők, zsírszöveti és szisztémás gyulladás, valamint ezek kombinációja állhat a háttérben, illetve az obesitas fenntartásában [17]. Az utóbbi évtizedben egyre több a bizonyíték, hogy a bélmikrobiota jelentős szerepet játszik az elhízás járványos terjedésében [18]. A gastrointestinalis traktus mikroorganizmusa kritikus szerepet játszik az emberi anyagcserében, részben azért, hogy immunmodulátorként működik. Normál körülmények között a bélmikrobiota és metabolitjai segítik az immunrendszer fejlődését. Az immunrendszer ugyanakkor alakítja és szabályozza a bélmikrobiota összetételét. Bizonyítékok támasztják alá, hogy a bélmikrobiota, a gazdaszervezet immunrendszerre és az anyagcsere közötti háromoldalú kölcsönhatás kritikus része az elhízás patogenezisének [19]. Ebben nemcsak a baktériumok jelenléte, hanem a mikrobiális metabolitok, például az SCFA-k is szerepet játszanak. A butiráttermelő baktériumok bősége és az SCFA-k megfelelő arányú termelése kulcsfontosságú tényezők a gát szerkezetének és működésének fenntartásában [20, 21]. Az SCFA-k egyrészt energiaforrások, másrészt támogatják a jótékony baktériumok szaporodását, és korlátozzák az oportunisták kórokozókát. A butirát csökkenti a bél permeabilitását és a gyulladást a szervezetben. Az acetát a májban a koleszterin és a zsírsavak szintézisének szubsztátuma, fokozza a vastagbél véráramlását, az oxigén felvételét és motilitását. A propionát csökkenti a lipogenezist, a szérumban a koleszterinszintjét, továbbá telítettségérzést vált ki. Stimulálja a glukagon-szerű peptid-1 (GLP1) és a peptid YY (PYY), grelinképzését, ami csökkenti az étvágyat [15, 22]. Az SCFA-k

növelik az adenosin-monofoszfát-aktivált protein-kináz (AMPK) aktivitását, amely számos transzkripciósfaktor aktivitását serkenti, például a PPAR γ -koaktivátor-1 α (PGC1 α) és a szétkapcsolódó fehérje-1 (UPC1) expresszióját a barna zsírszövetben [23]. Az SCFA-k gátolják a hiszton-deacetiláz (HDAC) aktivitását, amely a gyulladást keltő NLRP3 (NOD-szerű receptor-3) aktivátora, így megakadályozza az LPS által kiváltott bélgátsérülést [24]. A gyulladáscsökkentő baktériumok mennyisége összefüggésbe hozható a bélmikrobiota SCFA-k termelésével. Az „egészséges bélmikrobiotát”-tól eltérő mikrobiota-összetétel (dysbiosis) esetén a gyulladást elősegítő baktériumok (például *Escherichia coli*) megszorodnak, a gyulladásgátló baktériumok (például *Faecalibacterium prausnitzii*) csökkennek, károsodik a GALT fejlődése, sérül a bélgát integritása [19]. Az étrend a legfontosabb tényező, amely meghatározza a bélmikrobiota összetételét [21, 25]. Annak magas zsír- és szénhidrát-tartalma, rostszegénye megváltoztatja a bélflóra összetételét [18], túlsúlyba kerülnek a *Firmicutes* (*Clostridium*), *Prevotella* és *Methanobrevibacter* baktériumok, és csökkennek a *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* és *Akkermansia* fajok [26]. A dysbiotikus bélmikrobiota elindít egy folyamatot, amely epigenetikusan programozza a gazdaszervezetet a fokozott zsírtárolásra és a patológiás glykaemiás szabályozásra. Az epigenetikai mechanizmusok öröklődhetnek, az egyik generációról a másikra átvihetők [27]. A bélflóra összetételének megváltozása, következményeivel együtt, a mikrobiota-bél-agy (MGB-) tengely diszregulációjához vezet [14]. A kétirányú MGB-tengely szerepet játszik a gazdaszervezet energiahomeostasisának fenntartásában. A bélmikrobiota számos neuroaktív anyagot szintetizál (szerotonin, melatonin, acetil-kolin, hisztamin, nitrogén-monoxid [NO], gamma-aminovajsav [GABA] és katecholaminok). A bélbaktériumok által termelt metabolitok a gazdaszervezeten lévő receptorokhoz kötődnek, és modulálják a gazdaszervezet energia-anyagcseréjét és hormonális jelátvitelét [28]. Aktiválhatják a nervus vagust, ami viselkedést szabhat a bélhámra, a mikrobiotára [11, 29]. Míg a normál testsúlyú egyéneknél a bélmikrobiota diverzitása biztosítja a homeostasis, és az MGB-tengelyen keresztül hozzájárul az agy megfelelő működéséhez, addig az elhízott egyéneknél ez a hatás nem érvényesül. Az egészségtelen táplálkozási szokások (rostszegény, egyszerű cukrokban és telített zsírokban gazdag étrend) csökkentik a bélflóra sokféleségét, gyulladásos elváltozásokat váltanak ki, és elősegítik a „szivárgó, fokozott permeabilitású” bél kialakulását, ami az agy kiegyensúlyozott működésének megváltozását vonja maga után.

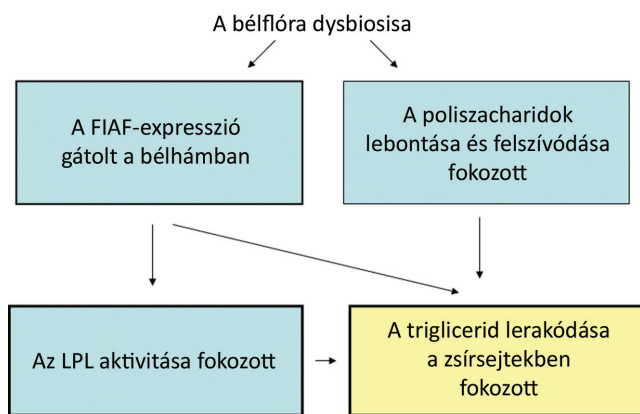
A zsírokban gazdag, rostszegény étrend vagy egyéb tényezők hatására elszaporodnak a Gram-negatív *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* és *Ruminococcus gnavus* baktériumok. A GALT funkcionális immunbarrierként működik a patológiás kórokozókkal szemben. A gyulladást keltő baktériumok antigénjét az antigénfelismerő (dendritikus) sejtek felveszik és továbbítják a

GALT-immunrendszer T-sejtjeihez. A T-sejtek aktiválása után a B-lymphocytá sejtek és plazmasejtek proinflammatorikus citokinek képzésével elindítják a gyulladásos folyamatot. A bakteriális transzlokáció során a baktériumok, illetve azok alkotóelemei vagy toxikus termékei a mucosába vagy extraintestinalis szövetekbe jutnak, melyek a nyálkahártya helyi gyulladását váltják ki [20]. A bél szekretoros-IgA-termelése csökken, a bélben a proinflammatorikus citokinek expressziója gátolja a szoroscsomópont-fehérjék képzését [15, 30]. A bélfal szerkezetének megbomlása és immunrendszerének károsodása a bél hiperpermeabilitását okozza. A bélgátintegritás károsodik, és a patológiás baktériumok gyarapodása által kórokozó képességgel bíró molekuláris minták (PAMP-ok) jönnek létre. A keringésbe jutott patogén PAMP-ok

(LPS, DNS, TLR-ligandok) kötődnek az immunsejt-receptorokhoz, például a Toll-szerű receptor-4-hez (TLR4) és a nukleotidoligomerizációs domén (NOD) receptoraihoz, és kiváltják a gyulladásos citokinek szekrécióját [31]. A bélmikrobiota módosulása a bélpermeabilitás fokozódásával jár, ami jelentős mértékben hozzájárul a zsírszövetgyulladás patogeneziséhez [32–34] (1. ábra). Tanulmányok igazolják, hogy a bélmikrobiota összetételének és metabolitjainak megváltozása okozta kis fokú gyulladás az anyagcsere-rendellenességek elindítója és fenntartója [8, 35, 36]. A krónikus, kis fokú „metabolikus endotoxaemiás” gyulladás (lokális és szisztémás) felelős az elhízás, az inzulinrezisztencia és a dyslipidaemia kialakulásáért [32]. A gyulladásos immunreakciót a zsírszövetben a makrofágok közvetítik. A makrofágok az életkor és a környezeti tényezők függvényében változó aktiválással vesznek részt az immunválasz irányításában [19]. A makrofágok polarizációját számos szabályozó tényező, köztük a transzkripciós faktorok, például a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor- γ (PPAR γ), a CCAAT „enhancer”-kötő proteinek (C/EBP-k) befolyásolják [37, 38]. Ma már világos, hogy a zsírszövet immunrendszere fontos szerepet játszik a zsírháztartásban, és döntő fontosságú a metabolikusan egészséges állapot fenntartásában [39, 40]. Számos közelmúltbeli tanulmányban igazolták a veleszületett lymphoid sejtek (ILC1) szerepét a zsírszöveti gyulladásban. Az ILC-ek védik a szöveteket a kórokozókkal szemben, és számos szövettípusban fenntartják az immunhomeostasiszt [41]. Öt alcsoportra oszthatók: „natural killer” (NK-), ILC1, ILC2, ILC3 és lymphoidszövet-induktor (LTI-) sejtek. Egyensúlyi állapotban a citotoxikus ILC-ek pusztítják a zsírszövet makrofágjait (ATM), hogy fenntartsák az ATM-homeostasiszt [40]. A zsírszövettel összefüggő ILC-populációk a gyulladás korlátozását és a metabolikus homeostasiszt segítik. Ez azonban károsodik a magas zsírtartalmú étrend mellett, és a gyulladást elősegítő makrofágok gyarapodásához és tumornekrózisfaktor-alfa (TNF α), interleukin-6 (IL6) képzéséhez vezet az elhízott egerek és az emberek zsírszövetében [19, 42]. A TNF α , amelyet leginkább a zsírszöveti makrofágok expresszálnak és szekretálnak, az egyik első citokin, amelyről kimutatták, hogy megnövekedett a zsírszövetben [43]. A dysbiosis talaján kialakult „áteresztő bél” következtében a patológiás PAMP-ok a zsírszövet diszfunkciójához (ZsD) vezetnek. A ZsD-t alapvetően a megváltozott lipidanyagcsere és helyi gyulladás határozza meg [44]. A ZsD okozza az elhízást és a társuló anyagcsere-zavarokat. Ez főként a növekvő zsírraktáraknak, különösen a zsigeri zsírszövet immunválaszában részt vevő gyulladáskeltő jelátviteli kaszkádjaiknak köszönhető [45]. Normális esetben a zsírszövet 80–90%-a subcutan halmozódik fel. A zsírelszlási rendellenesség esetén a zsigeri zsírszövet túlzott mértékben gyarapszik. A ZsD súlyosabb formájában az adipogenezis károsodik, és megváltozik a zsírszövet összetétele. A zsírszövetbe infiltrálódott makrofágok elindítják a gyulladásos citoki-



1. ábra A bélyálkahártya antigénprezentáló sejtei (dendritikus sejtek) a bélylóra patológiás baktériumainak antigénjeit felismerik és bemutatják a T-lymphocytá sejteknek, majd a B-sejtek, plazmasejtek citokineképzése a bélyálkahártya gyulladását okozza. A bélygát károsodásakor patológiás baktériumok a bélyálkahártyába jutnak (bakteriális transzlokáció), alacsony a szekretoros IgA, csökken a bélyrendszer szoroscsomó-expressziója. A bélygátintegritás további romlása elvezet a PAMP-ok transzlokációjához. A keringésbe jutott PAMP-ok gyulladást váltanak ki a zsírszövetben, ami elhízáshoz vezet
DNS = dezoxiribonukleinsav; IgA = immunglobulin-A; IL6 = interleukin-6; LPS = lipopoliszacharid; PAMP = kórokozó képességgel bíró molekuláris minta; TLR = Toll-szerű receptor; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa



2. ábra

Az elhízás és a bélmikrobiota közötti kapcsolat mechanizmusai. Az éhgyomri indukált zsírfaktor (FIAF) részt vesz a keringő szabad zsírsavak zsírszövetben történő tárolásának szabályozásában. A bélmikrobiota dysbiosisa esetén a FIAF gátolja az LPL-expressziót, és megakadályozza az elhízást. Dysbiosis esetén a FIAF-expresszió gátolt, ezáltal fokozott az LPL-hatás, ami növeli a triglicerid raktározását a zsírszövetekben, és elhízást okoz.

LPL = lipoproteinlipáz

nek szekrécióját. Ezzel párhuzamosan csökken az adiponektin-, IL10-, NO-képzés [46], és inzulinrezisztencia, valamint a catecholaminokkal szembeni fokozott érzékenység alakul ki [47]. Az inzulinrezisztencia miatt a zsírszövet glükóz- és szabadzsírsav (FFA)-felvétele csökken, a lipoproteinlipáz (LPL) gátlása pedig növeli a lipolízist, romlik a trigliceridclearance. A catecholaminok tovább fokozzák a lipolízist és az FFA kiáramlását a zsírraktárokból. A felszabadult triglicerid és FFA az extra zsírszövetekben rakódik le. Mindez cardiovascularis kockázatot jelent. Az FFA-k zsírszövetben történő tárolásának szabályozásában részt vesz az éhgyomri indukált zsírfaktor (FIAF), amelynek expressziója a bél mikroflórájától függ. FIAF a keringő LPL inhibitora, amelynek expresszióját a bélmikrobiota általában szelektíven gátolja a bélhámában. Hiánya hozzájárul az elhízáshoz [48]. A FIAF gátolja az LPL-t, amely felelős a keringő kilomikronokból és a nagyon alacsony sűrűségű lipoproteinből (VLDL) származó triglicerid hidrolíziséért [14]. Következésképpen kevesebb triglicerid áll rendelkezésre a zsírszövetben történő lerakódáshoz. Néhány baktérium azonban elnyomja ezt a tényezőt, a FIAF expressziójának csökkentésével növeli az LPL aktivitását, lehetővé téve a zsírsavak tárolását (2. ábra).

Következtetés

Az elhízás jelenlegi terjedése komoly közegészségügyi problémát jelent, mivel az elhízás számos krónikus betegségre hajlamosít. Az újonnan feltárt bizonyítékok azt mutatják, hogy a bélmikrobiota összetételének és metabolitjainak megváltozása összefüggésben van az elhízással és a hozzá társuló anyagcsere eltérésekkel/betegségekkel. Az elhízás jól ismert rizikófaktorain kívül a közelmúltban a bél sajátos mikrobaközösségeit azonosí-

tották mint kockázati tényezőt. A dysbiosis talaján kialakult bél-hiperpermeabilitás miatt a patogén kórokozók komponensei (LPS, DNS) a keringésbe jutnak. A gyulladáshoz vezető citokineknek az immunválaszt követő fokozott képzése enyhe krónikus gyulladást indít el. Az endotoxaemia okozta krónikus gyulladás felelős az elhízás kialakulásáért és a hozzá társuló anyagcsere zavarokért. Az anyagcsere zavarok pedig rontják az MGB-tengely kapcsolatát, csökkentik a bélflóra diverzitását, és károsítják hasznos funkcióit. Dysbiosis esetén a bélmikrobiota és a bélrendszer immunrendszere zavart szenved. Nem világos azonban, hogy melyik zavar van előbb, további kutatásokra van szükség a teljes mikrobiális ökoszisztéma megértéséhez. Az eddigi ismeretek alapján az egészségkárosodást okozó bél-gátdiszfunkciót beavatkozásokkal csökkenteni lehet, illetve helyre lehet állítani. Az étrend megfelelő összeállításával az SCFA-k termelése jelentősen befolyásolható, és a kedvező hatások fokozhatók. Különböző beavatkozásokkal növelhető a butiráttermelő baktériumok száma, és csökkenthető az LPS-termelő baktériumoké. A megfelelő étrend, például a rostban gazdag, szénhidrátszegény, főleg növényi eredetű táplálék javítja a mikrobiota összetételét, növelik annak sokszínűségét és funkcióját. A prebiotikumok alkalmazása lehetővé teszi a bélmikroflóra összetételének és/vagy aktivitásának specifikus megváltoztatását. Továbbá a prebiotikumok SCFA-vá fermentálódnak, amelyek különféle jótékony hatással bírnak. A probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő mennyiségben adva korrigálják a dysbiosist. Az *A. muciniphila* mint táplálékkiegészítő javítja a gyulladást és az inzulinrezisztenciát. Napjainkban már küszöbön áll a mikrobiom (a bél bakteriális génkészlete) kutatások eredményeinek hasznosítása a betegellátásban. Ennek alapján a jövőben szerkeszthetővé válhat a táplálásterápia, többek között obesitasban is. A későbbi életkorban a bélmikrobiota összetételének egyik megváltoztatási módja a székletmikrobiota-transzplantáció (FMT). Hazánkban jelenleg súlyos *Clostridium difficile* fertőzésben engedélyezett a heterológ FMT. Kísérletileg a sovány donor FMT-je egyidejűleg a baktériumok diverzitásának növekedését és a butiráttermelő baktériumok fokozott jelenlétét eredményezi, azaz előnyös obesitasban. A bariátriai műtét is jótékony hatással van a bélflóra összetételére. A jövőbeli kezelési stratégiák célja lehet a gyulladásgátló citokinek képzésének növelése elhízott és cukorbeteg emberekben.

Anyagi támogatás: A kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat elkészítésében a szerzők azonos mértékben vettek részt. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host–gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336: 1262–1267.
- [2] Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev*. 2010; 31: 817–844.
- [3] Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med*. 2016; 22: 1079–1089.
- [4] Yang G, Wei J, Liu P, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism* 2021; 117: 154712.
- [5] Hsu BB, Gibson TE, Yeliseyev V, et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model. *Cell Host Microbe* 2019; 25: 803–814.e5.
- [6] Shao TY, Ang WX, Jiang TT, et al. Commensal *Candida albicans* positively calibrates systemic Th17 immunological responses. *Cell Host Microbe* 2019; 25: 404–417.e6.
- [7] Gawlik A, Salonen A, Jian C, al. Personalized approach to childhood obesity: lessons from gut microbiota and omics studies. Narrative review and insights from the 29th European childhood obesity congress. *Pediatr Obes*. 2021; 16: e12835.
- [8] Halmos T, Suba I. Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome. [A bélbakterióta élettani jellemzői és a dysbacteriosis szerepe az elhízásban, inzulinrezisztenciában, diabetesben és metabolikus szindrómában.] *Orv Hetil*. 2016; 157: 13–22. [Hungarian]
- [9] Takiishi T, Fenero CI, Câmara NO. Intestinal barrier and gut microbiota: shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5: e1373208.
- [10] Fasano A. Gut permeability, obesity, and metabolic disorders: who is the chicken and who is the egg? *Am J Clin Nutr*. 2017; 105: 3–4.
- [11] Biró Gy. Gut microbiota and its relationship to health and disease. Literature review. [A bél mikrobióta kapcsolata az egészséggel és betegséggel. Irodalmi áttekintés.] *Egészségtudomány* 2014; 58: 1–14. [Hungarian]
- [12] Gonzalez A, Krieg R, Massey HD, et al. Sodium butyrate ameliorates insulin resistance and renal failure in CKD rats by modulating intestinal permeability and mucin expression. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34: 783–794.
- [13] Mörtl S, Lackner S, Meinitzer A, et al. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *Eur J Nutr*. 2018; 57: 2985–2997.
- [14] Schwartz A, Spiegel J, Dillmann U, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 50: 104–107.
- [15] Gasmí A, Mujawdiya PK, Pivina L, et al. Relationship between gut microbiota, gut hyperpermeability and obesity. *Curr Med Chem*. 2021; 28: 827–839.
- [16] Hayes CL, Dong J, Galipeau HJ, et al. Commensal microbiota induces colonic barrier structure and functions that contribute to homeostasis. *Sci Rep*. 2018, 8: 14184.
- [17] Zhang F, Li Y, Wang X, et al. The impact of *Lactobacillus plantarum* on the gut microbiota of mice with DSS-induced colitis. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 3921315.
- [18] Aguirre M, Venema K. Does the gut microbiota contribute to obesity? Going beyond the gut feeling. *Microorganisms* 2015; 3: 213–235.
- [19] Hills RD Jr., Pontefract BA, Mishcon HR, et al. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients* 2019; 11: 1613.
- [20] Scheithauer TP, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Front Immunol*. 2020; 11: 571731.
- [21] Peng L, Li ZR, Green RS, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly *via* activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009; 139: 1619–1625.
- [22] Kang C, Wang B, Kaliannan K, et al. Gut microbiota mediates the protective effects of dietary capsaicin against chronic low-grade inflammation and associated obesity induced by high-fat diet. *mBio*. 2017; 8: e00470-17.
- [23] Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* 2015; 64: 1744–1754.
- [24] den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013; 54: 2325–2340.
- [25] Feng Y, Wang Y, Wang P, et al. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 49: 190–205.
- [26] Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab*. 2015; 22: 658–668.
- [27] Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535: 56–64.
- [28] Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*. 2020; 123: 1127–1137.
- [29] Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 792–800.
- [30] Petra AI, Panagiotidou S, Haziagelaki E, et al. Gut–microbiota–brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther*. 2015; 37: 984–995.
- [31] Gomes JM, Costa JA, Alfenas RC. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism* 2017; 68: 133–144.
- [32] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29: 415–445.
- [33] Genser L, Poitou C, Brot-Laroche É, et al. Alteration of intestinal permeability: the missing link between gut microbiota modifications and inflammation in obesity? [Alteration of intestinal permeability: the missing link between gut microbiota modifications and inflammation in obesity?] *Med Sci (Paris)* 2016; 32: 461–469. [French]
- [34] Ruiz-Núñez B, Pruijboom L, Dijck-Brouwer DA, et al. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *J Nutr Biochem*. 2013; 24: 1183–1201.
- [35] Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients* 2020; 12: 1474.
- [36] Tilg H, Zmora N, Adolph TE, et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 40–54.
- [37] Ali AT, Hochfeld WE, Myburgh R, et al. Adipocyte and adipogenesis. *Eur J Cell Biol*. 2013; 92: 229–236.
- [38] Ma X, Wang D, Zhao W, et al. Deciphering the roles of PPAR γ in adipocytes *via* dynamic change of transcription complex. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 473.
- [39] Lee BC, Kim MS, Pae M, et al. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity. *Cell Metab*. 2016; 23: 685–698.
- [40] Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature* 2015; 519: 242–246.
- [41] O'Sullivan TE, Rapp M, Fan X, et al. Adipose-resident group 1 innate lymphoid cells promote obesity-associated insulin resistance. *Immunity* 2016; 45: 428–441.

- [42] Boulouvar S, Michelet X, Duquette D, et al. Adipose type one innate lymphoid cells regulate macrophage homeostasis through targeted cytotoxicity. *Immunity* 2017; 46: 273–286.
- [43] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
- [44] Goossens GH. The Metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obes Facts* 2017; 10: 207–215.
- [45] Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021; 320: C375–C391.
- [46] Ross R, Aru J, Freeman J, et al. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 282: E657–E663.
- [47] Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005; 46: 2347–2355.
- [48] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 979–984.

(Ságodi László dr.,
Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76., 3524
e-mail: sagodilaszlo@gmail.com)

*„Donec eris felix multos numerabis amicos,
tempora si fuerint nubila, solus eris.” (Ovidius)*
(Amíg szerencsés vagy, sok barátod akad,
de ha borús idők jönnek, állsz a viharban magad.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)