

# A bél–máj tengely vizsgálata colitis ulcerosában

## *Retrospektív tanulmány*

Egresi Anna dr.<sup>1</sup> ■ Kovács Ágota dr.<sup>2</sup>  
Szilvás Ágnes dr.<sup>3</sup> ■ Blázovics Anna dr.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet, Budapest

<sup>3</sup>Szent János Kórház, Budapest

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziái Intézet, Budapest

**Bevezetés:** A bél–máj tengely vizsgálata világszerte előtérbe került. A gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél gyakran tapasztalható májenzim-emelkedés, amely diagnosztikus kihívást jelent a mindennapi gyakorlatban. A máj és az epeutak megbetegedései gyakori extraintestinalis manifesztációk mind Crohn-betegségben, mind colitis ulcerosában. A rutin májfunkciós paraméterek meghatározása nem ad pontos képet a májműködési zavarról, így azok prevalenciája alulbecsült lehet. Szükség lenne olyan nem invazív biomarkerek és/vagy pontrendszerek bevezetésére, amelyek a bélbetegségekhez társult májkárosodások diagnosztikájában segítséget nyújtanának.

**Célkitűzés:** Munkánk során fontosnak tartottuk, hogy kiemeljük a bél–máj tengely jelentőségét. Colitis ulcerosában szenvedő betegek adatait használtuk fel bélbetegségek modelljeként, és megvitatjuk a májkárosodás patogenezise háttérben álló lehetséges tényezőket.

**Módszer:** Retrospektív munkánk során mérsékelt aktivitású colitis ulcerosában szenvedő betegek ( $n = 100$ ; férfi = 46, nő = 54; átlagéletkor:  $42,5 \pm 12,7$ ) adatait elemeztük és hasonlítottuk össze egészséges kontrollokkal ( $n = 42$ ; férfi = 17, nő = 25; átlagéletkor:  $40,2 \pm 13,5$ ). Meghatározásra kerültek a májfunkciós paraméterek (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin, albumin, vérlemezkeszám), epesavszintek, valamint különböző szabad gyökös markerek (globális, enzimikus) segítségével becsültük a betegek redox-homeosztázisát. Mértük a hidrogéndonor-aktivitást, a redukálóképességet, a szuperoxid dizmutáz és a glutation-peroxidáz aktivitásait, az összantioxidáns-státuszt és az indukált kemilumineszcenciát, tekintettel arra, hogy a betegek 5-amino-szalicilsav és/vagy azathioprin és elemi diéta kezelésben részesültek.

**Eredmények:** A májenzim-aktivitások emelkedettebbek voltak colitis ulcerosában, és az összantioxidáns-státusz, valamint a redukálóképesség szignifikánsan csökkent, azonban nem volt szignifikáns különbség a kontrollcsoporthoz képest a glutation-peroxidáz és H-donor-aktivitásban, csak tendenciózus csökkenést tapasztaltunk. Az antioxidánsvédelem a betegcsoportban a betegek 54%-ánál volt szignifikánsan alacsonyabb mértékű az összes paramétert figyelembe véve. Kemilumineszcenciás módszerrel jobb szabadgyök-fogó képességet mértünk, mind a plazmában, mind az erythrocytában az alkalmazott terápia eredményeként, ugyanakkor a szuperoxid dizmutáz aktivitásának növekedését tapasztaltuk, ami a gyulladásos folyamatokra figyelmeztet. Az epesavszintek csökkenését tapasztaltuk a betegcsoportban, aminek okaként a felgyorsult passzázst is számításba kell venni.

**Következtetések:** A mindennapi rutin során meghatározásra kerülő májenzimértékek nem adnak pontos képet a colitis ulcerosában létrejövő májkárosodás mértékéről. Az általunk meghatározott különböző speciális paraméterek segítségével megbecsülhetjük a bél–máj tengely eltéréseinek háttérben álló folyamatokat. Az epesavszint csökkenése prediktív faktornak tekinthető colitis ulcerosában is. Munkánk rávilágít a májbetegségek nem invazív szűrésének szükségességére gyulladásos bélbetegségben.

Orv Hetil. 2017; 158(26): 1014–1021.

**Kulcsszavak:** bél–máj tengely, colitis ulcerosa, epesav

A Dr. Fehér János Alapítvány 2017. évi pályázatán díjazott dolgozat.

## Gut–liver axis in inflammatory bowel disease

### *A retrospective study*

**Introduction:** Examination of the gut–liver axis came into the spotlight worldwide. Liver enzyme elevations are commonly seen in patients with inflammatory bowel disease (IBD), which is a diagnostic challenge in everyday clinical practice. Liver and biliary diseases are common extra-intestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis. The assessment of routine liver function tests could be an inaccurate reflection of liver damage, so its prevalence could be underestimated. There would be a need for non-invasive biomarkers and/or scoring systems, which would help the diagnosis of liver damage associated with intestinal diseases.

**Aim:** In our work we considered to highlight the importance of the gut–liver axis significance. We used data of patients suffering from ulcerative colitis, as a model for bowel diseases to understand the underlying factors of the pathogenesis of hepatobiliary manifestations.

**Method:** In our retrospective study, we investigated the data of 100 ulcerative colitis patients (male = 46, female = 54) (mean age:  $42.5 \pm 12.7$ ) and compared to healthy controls ( $n = 42$ ) (male = 17, female = 25) (mean age:  $40.2 \pm 13.5$ ). Liver function tests (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin, albumin, thrombocyte), bile acid levels were determined, and various free radical markers (global, enzymatic) were used to assess the redox homeostasis of patients. Hydrogen donor activity, reducing power, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity, total antioxidant status and induced chemiluminescence were measured, considering that the patients received 5-aminosalicylate and/or azathioprin and elemental diet treatment.

**Results:** Liver function parameters were increased in ulcerative colitis patients, and total antioxidant status, as well. Reducing power significantly decreased, but there was no significant difference compared to the control group of glutathione peroxidase and H-donor activity, we observed only tendentious decrease. The antioxidant protection of more than 54% of patients had a significantly lower rate, according to all the parameters. With chemiluminescence measurement we measured better free radical scavenging capacity, both in plasma and in erythrocytes as a result of the therapy, however, it showed an increase of superoxide dismutase activity, which warns of inflammatory processes. The cause of the decrease in bile acid levels found in the group of ulcerative colitis patients, can be the accelerated peristaltic.

**Conclusions:** In the daily routine, liver enzyme values do not give an accurate picture of liver damage associated with ulcerative colitis. With the help of various specific parameters determined by us, we can estimate the background processes of the gut–liver axis alterations. The decrease in bile acid levels can be a predictive factor in ulcerative colitis. Our work highlights the need of non-invasive screening for liver diseases in inflammatory bowel disease.

**Keywords:** gut–liver axis, colitis ulcerosa, bile acid

Egresi A, Kovács Á, Szilvás Á, Blázovics A. [Gut–liver axis in inflammatory bowel disease. A retrospective study]. *Orv Hetil.* 2017; 158(26): 1014–1021.

(Beérkezett: 2017. április 9.; elfogadva: 2017. május 8.)

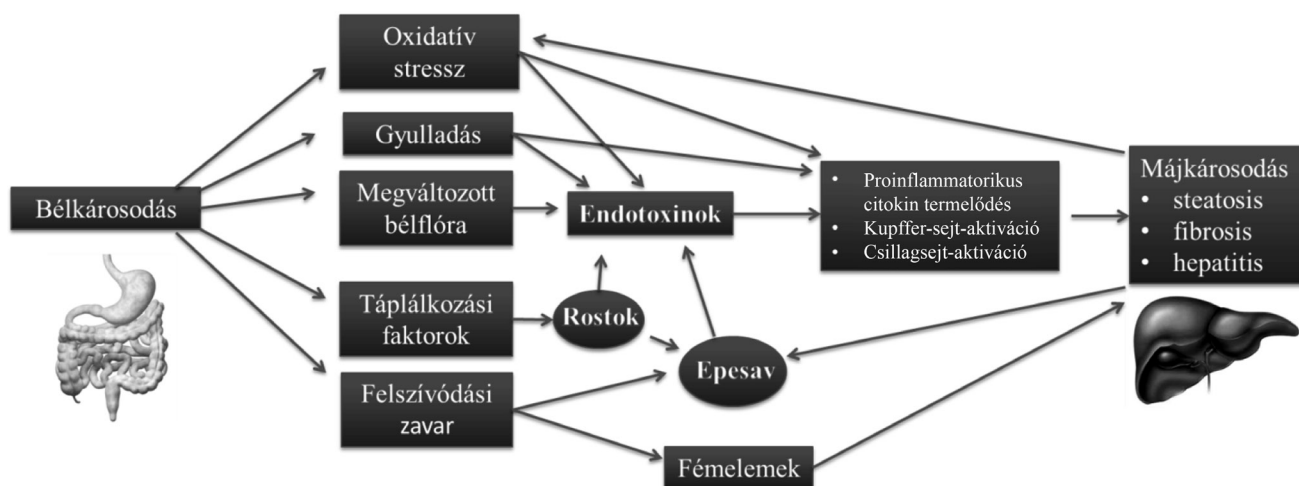
### Rövidítések

5-ASA = 5-amino-szalicilsav; ALP = alkalikus foszfatáz; ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; CU = colitis ulcerosa; DPPH = 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil stabil gyök; GGT = gamma-glutamiltanszferáz; GSHPx = glutation-peroxidáz; IBD = gyulladásos bélbetegség; INR = international ratio; RLU = relative light unit; SOD = szuperoxid dizmutáz; TAS = (total antioxidant status) összantioxidáns-státusz

Világszerte előtérbe került a bél–máj tengely vizsgálata. A tápanyagok felszívódásáért és metabolizmusáért felelős kulcsszerveink a bél és a máj, amelyek a portális áramlason keresztül szoros kapcsolatban állnak egymással. A bélből felszívódó sokféle anyag (például: epesavak, tápanyagok, gyógyszerek, exogén és endogén toxinok) kerül be az enterohepaticus körforgásba, befolyásolva mindkét szerv működését [1–5].

A máj, mint másodvonalbeli tűzfal, védi a szervezetet a bélből bekerülő patogének és az általuk termelt endotoxinok (lipopoliszacharidok) ellen. Az endotoxinok fontos szerepet játszanak a májbetegségek és szisztémás betegségek kórerredete szempontjából. A máj mikroszómáiban termelődő epesavak a bélben az endotoxin méregtelenítésében fontos szerepet töltenek be. Epesavak hatására az endotoxinok nem képesek felszívódni a bél nyálkahártyán keresztül. Különböző etiológiájú krónikus májbetegségek során megváltozik az epesav-termelődés, így ez a védelmi vonal károsodik [6].

A bél különböző betegségeiben (fertőző betegségek, krónikus gyulladás, motilitászavarok, vékonybél bakteriális túlburjánzás, funkcionális és daganatos betegségek) megváltozik az intestinalis baktériumflóra, a bélfal átteresztővé válik, az epesavak enterohepaticus körforgása zavart szenved, a tápanyagok felszívódása csökken. Gyulladásos bélbetegségben a májkárosodás számos útvona-



1. ábra | Májkárgosodás patomechanizmusa bélbetegségekben [7, 8]

lon mehet végbe, kialakulhat például primer szklerotizáló cholangitis, autoimmun hepatitis, IgG<sub>4</sub>-asszociált cholangitis, epekőesség, nem alkoholos steatohepatitis [7] (1. ábra).

A gyulladást súlyosbítja, hogy a gyulladásgos bélbeteggek redox-homeosztázisa a malnutritio és malabsorptio következtében nem kiegyenlített. A megnövekedett oxidatív stressz és csökkent antioxidáns-képesség tovább fokozza a májkárgosodás kialakulását. A gyulladásgos bélbetegség súlyossági foka gyakran megnehezíti a táplálékból történő bioaktív vegyületek, antioxidáns vitaminok, polifenolos vegyületek, például flavonoidok, antocianinok (amelyek eredeti molekulaformájukban egyébként is rosszul szívódnak fel), illetve ásványi anyagok felvételét és hasznosulását. Ezzel is csökkentve a szervezet antioxidáns védekezőképességét. A makrorostanyagok fogyasztása gyakran okoz kellemetlen panaszokat IBD-ben, így a betegek bizonyos ételeket kerülnek [7–10].

A bél egyéb megbetegedéseiben is észlelhetők májelváltozások. Emelkedett májenzimértékek tapasztalhatók coeliakiában is, és steatohepatitis gyakran fordul elő jejunolealis bypasson átesett betegeknél vagy rövidbél-szindrómában [11].

A szerzők a tanulmányban megvitatják az IBD-sekben gyakori májmanifesztációk patogenetikai hátterének okait. Bemutatják az általuk használt markereket, amelyek jellemzik colitis ulcerosában is a bélgárgosodás során kialakuló májkárgosodást. Választ keresnek a szignifikancia hiánya hátterében álló okoknak a betegcsoport és az egészséges kontrollcsoport között az egyes paraméterekben.

## Módszer

Retrospektív tanulmányunkban mérsékelt aktivitású (Montreali klasszifikáció S2) colitis ulcerosában szenvedő, 2000–2004 közötti időszakban kezelt betegek (N = 100; férfi = 46, nő = 54; átlagéletkor: 42,5 ± 12,7) ada-

taít értékeltük újra a bél–máj tengely szempontjából. Az adatokat korábban illesztett egészséges kontrolllok (N = 42; férfi = 17, nő = 25; átlagéletkor: 40,2 ± 13,5) eredményeivel hasonlítottuk össze. Nem minden betegnél történt meg az összes paraméter meghatározása, ezeket az ábránál külön jelöltük. A nemek között nem tettünk különbséget, mert kutatócsoportunk korábbi vizsgálatain során a férfiak és nők között IBD-ben a redox-homeosztázisban nem találtak szignifikáns eltéréseket. A betegek 5-amino-szalicilsav- és/vagy azathioprinkezelést kaptak, ugyanakkor a vizsgálat idején kortikoszteroidkezelésben nem részesültek [12].

Az összantioxidáns-státusz mérését Randox TAS (NX2332) kittel végeztük. A meghatározás lényege, hogy a metmioglobinnál hidrogén-peroxid hatására keletkező ferrilmioglobin-gyök a kromogén 2,2'-azino-bisz-3-etilbenzotiazolin-6-szulfonsavval (ABTS) stabil ABTS-gyök keletkezése közben reagál. A vegyület abszorbanciamaximuma 660 nm-en van. A gyökkfogó vegyületek meggátolják a metmioglobin oxidációját vagy közömbösítik a ferrilmioglobin-gyököt. Standardként Troloxot használunk.

A glutation-peroxidáz meghatározása RANSEL RS505 kit leírásában ajánlott módszer szerint történt. A módszer lényege: a glutation-peroxidáz a glutationt oxidálja kumén-hidroperoxid jelenlétében. A glutation-reduktáz és a NADPH az oxidált glutationt visszaalakítja redukált formába, és a NADP<sup>+</sup> 340 nm-en mérhető.

A szuperoxid dizmutáz meghatározása RANSOD SD125 kit leírásában ajánlott módszer szerint történt. A módszer lényege: a SOD a xantin-xantinoxidáz rendszerben keletkező szuperoxid aniont oxigénre és hidrogén-peroxidra bontja. A szuperoxid a 2-(4-jodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-fenil-tetrazolium-kloriddal reagál és vörös színű formazán keletkezik. A SOD gátolja a színképződést. A leolvasás 505 nm-en történik.

Az epessavak meghatározására Diachem DI-45311 enzimátikus kolorimetriás kitet alkalmaztunk. A meghatá-

1. táblázat | Rutinlaboratóriumi paraméterek a kontroll- és a betegcsoportban

Paraméter (normáltartomány)	GOT (4–37 U/l)	GPT (4–40 U/l)	GGT (7–52 U/l)	ALP (100–290 U/l)	Totál bilirubin (<17 µmol/l)	Albumin (35–50 g/l)	Vérlemezkeszám (150–450 G/l)
Kontroll, n = 30	21,83 ± 11,4	19,6 ± 8,94	27,17 ± 13,5	165,1 ± 40,48	10,04 ± 3,9	43,5 ± 2,9	219,6 ± 40,04
Colitis ulcerosa, n = 52	21,83 ± 24,55	18,59 ± 11,12	32,67 ± 63,48	177,96 ± 71,46	10,1 ± 8,2	40 ± 6,4	287,56 ± 98,6
Szignifikancia, p<0,05	–	–	–	–	–	–	–

rozás lényege: NAD és 3- $\alpha$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz jelenlétében a szérumból 3- $\alpha$ -hidroxi-epesavak specifikusan 3-keto-származékká alakulnak át, miközben NADH keletkezik. A NADH diaforáz által katalizált reakcióban tetrazóliumsóból formazánt képez. A színreakció 540 nm-en detektálható.

A redukálóképességet Oyaizu (1986) módszerének módosításával Blázovics (1999) szerint határoztuk meg. A szérumminták esetében 200 µl mintát használtunk és bidesztillált vízzel 1 ml-re egészítettük ki a térfogatot, majd 2,5 ml pH 6,6 foszfátpufferrel (0,2 M) és 2,5 ml 1%-os K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>-oldattal elegyítettük, ezután 20 percig 50 °C-on inkubáltuk. 2,5 ml 10%-os triklórecetsav-oldat hozzáadása után a reakcióelegyet 10 percig centrifugáltuk 2500 rpm-mel. A felülúszó 2,5 ml-et 2,5 ml bidesztillált vízzel összekeverve, majd 0,5 ml 0,1%-os FeCl<sub>3</sub>-oldatot hozzáadva, a kialakult szín intenzitása 700 nm-en mérhető, és arányos a minta redukálóképességével. Referenciavegyületként aszkorbinsavat használtunk. A minta redukálóképességét aszkorbinsav-ekvivalensben (ASE) adtuk meg. 1 aszkorbinsav-ekvivalens az egységnyi térfogatú minta (1 ml) redukálóképessége, ha hatása egyenértékű 1 µmol aszkorbinsavval.

A H-donor-aktivitást Blois (1958) módszerének kis módosítása (Blázovics, 1999) alapján 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil stabil gyök jelenlétében mértük 517 nm-en spektrofotometrián. A DPPH stabil szabad gyök. A vegyület H-donor-molekulák jelenlétében H-t vesz fel, és így abszorbanciája csökken. A vizsgálathoz 50 µl plazmát használtunk, és térfogatát 950 µl bidesztillált vízzel kiegészítettük 1 ml-re, majd 1 ml metanolt adtunk hozzá. Ehhez 500 µl metanolos DPPH-oldatot (9 mg DPPH 100 ml metanolban oldva) adtunk, és alapos összekeverés után a reakcióelegyet 30 percig 37 °C-on inkubáltuk. 10 perces centrifugálást (3000 rpm) követően olvastuk le az abszorbanciát 517 nm-en metanolokkal szemben. Az eredményt gátlásszázalékban adtuk meg:

$$\text{Gátlásszázalék} = \frac{[\text{Abs}(\text{kontroll}) - \text{Abs}(\text{minta})]}{\text{Abs}(\text{kontroll})} \times 100.$$

A vörösvértest-hemolizátumok hemoglobintartalmát cianhemoglobin formában Hemisol standard és Hemisol reagens segítségével határoztuk meg (Humán Oltóanyag-termelő és Gyógyszergyártó Rt., Gödöllő). A vörösvértest-hemolizátumok hemoglobintartalmát 10 mg/ml-re állítottuk be fiziológias sóoldattal.

A spektrofotometriás vizsgálatokhoz Jasco V-550 UV-VIS spektrofotométer állt rendelkezésre.

A kemilumineszcenciás mérésnél csekély mennyiségű humán plazmából (0,15 ml), illetve vörösvértestből (0,05 ml) történt a vizsgálat. A plazmát és vörösvértestet hagyományos módon szeparáltuk. A kémiai reakció lényegében a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/OH-mikroperoxidáz-luminol rendszer (pH 10,5) gátlása. A H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/OH-mikroperoxidáz-luminol rendszer lúgos pH-n fényt bocsát ki, mert a vaskomplex hatására a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ből OH-gyök keletkezik a Fenton-reakcióban, és a gyök a luminolt gerjeszti. A luminol aminoszármazék stabil anionná alakul át és hn kvantum (420 nm) távozik. Ha a rendszerhez plazmát vagy vörösvértest-szuspenziót adunk, akkor ez a kémiai (kemilumineszcencia) reakció gátlódni fog. A méréseket Berthold Lumat 9501 készülékkel végeztük. Az eredményeket relative light unit (RLU) egységben adtuk meg [13].

Rutinlaboratóriumi módszerekkel meghatároztuk az alkalikus foszfatáz (ALP), alanin-aminotranszferáz (ALT), aszpartát-aminotranszferáz (AST), gamma-glutamiltanszferáz (GGT) paramétereket Hitachi 717 klinikai automatával.

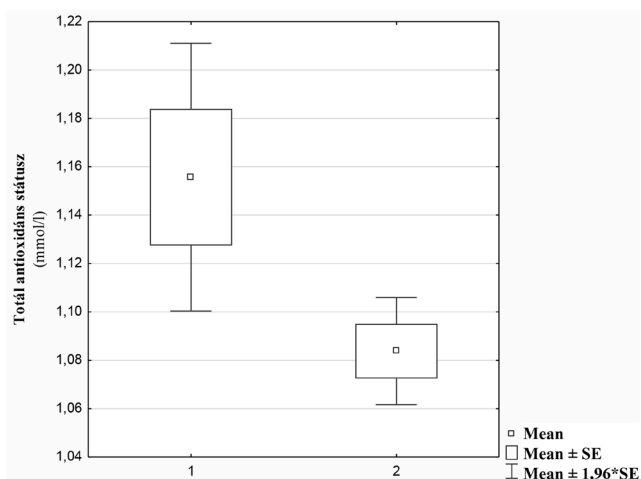
A felhasznált reagensek, reagenskészletek és diagnosztikai készletek beszerzése magyarországi kirendeltségeken keresztül történt. Randox: RANSEL (RS505), RANSOD (SD125), TAS (NX2332), Roche: AST (IFCC) (11876848), ALT (IFCC) (11876805), GGT (liquid) (12016788), ALP opt. (11877348), Radelkis (Budapest): pH-oldatok, Diagnosticum Rt. epesavkit (45311). A hidrogén-peroxid, luminol, mikroperoxidáz, DPPH (SIGMA, Amerikai Egyesült Államok) gyártmány volt. A többi vegyszer a Reanalból származott (Budapest), illetve gyógyszertárban vásároltuk.

A statisztikai számításokhoz Statistica 13.2 programot használtunk. A normalitás vizsgálatát Shapiro–Wilk-tesztel végeztük. Student-féle t-tesztet alkalmaztunk a szignifikancia megállapításához.

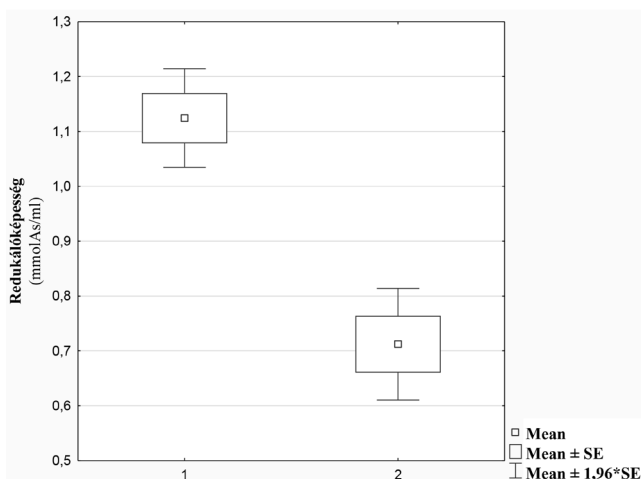
TUKEB-engedélyszámok: 24/1996, 167/1997, 15/2004.

## Eredmények

A rutin májfunkciós paraméterek vizsgálata során emelkedett szinteket találtunk a gamma-glutamiltanszferáz és az alkalikus foszfatáz tekintetében, azonban szignifikáns különbség nem volt a kontrollcsoportéhoz képest (1. táblázat).



2. ábra | Totál antioxidáns státusz változása CU-ban  
(1 = kontroll, 2 = colitis ulcerosa)



3. ábra | Redukálóképesség változása CU-ban  
(1 = kontroll, 2 = colitis ulcerosa)

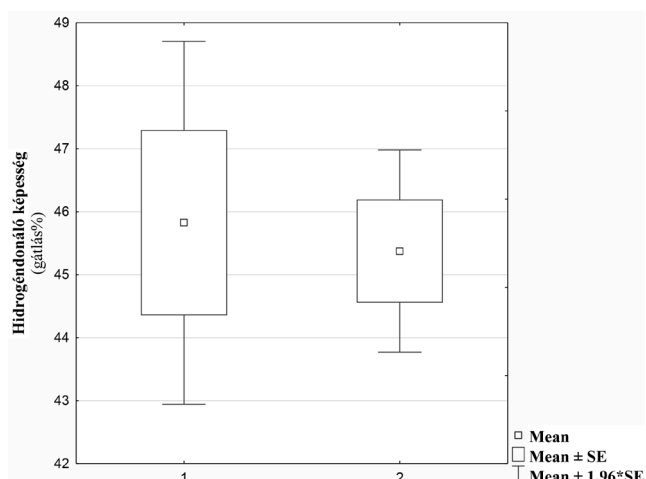
Az összantioxidáns-státusz (TAS) szignifikáns ( $p < 0,05$ ) csökkenését tapasztaltuk colitis ulcerosában ( $n = 42$ ) az egészséges kontrollokhoz ( $n = 7$ ) képest (2. ábra) az 5-amino-szalicilsav és/vagy azathioprin és elemi diéta kezelések ellenére.

A redukálóképesség-értékek szintén szignifikáns mértékben változtak. A betegpopulációban kisebb értékeket kaptunk (kontroll:  $n = 38$ , CU:  $n = 100$ ,  $p < 0,001$ ) (3. ábra).

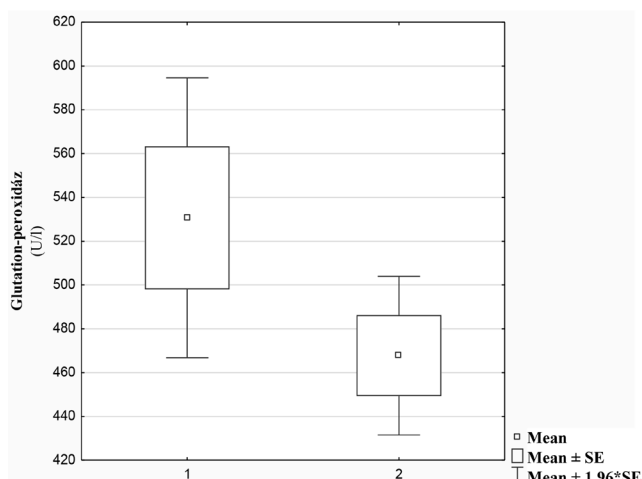
Ez a két paraméter a szervezet redox-homeosztázisát, azaz az összes változást reprezentálja.

A tendenciózus csökkenés a hidrogéndonor-aktivitás esetében is igazolható volt colitis ulcerosában (kontroll:  $n = 38$ , CU:  $n = 100$ ,  $p = 0,78$ ) (4. ábra). Ez az érték nagymértékben függ a páciensek táplálkozásától.

Az enzimatiszus védekezés szempontjából kulcsfontosságú a glutation-peroxidáz-aktivitás. Az adatok alapján az enzim aktivitásának csökkenését tapasztaltuk a beteg-



4. ábra | Hidrogéndonoráló képesség változása CU-ban  
(1 = kontroll, 2 = colitis ulcerosa)



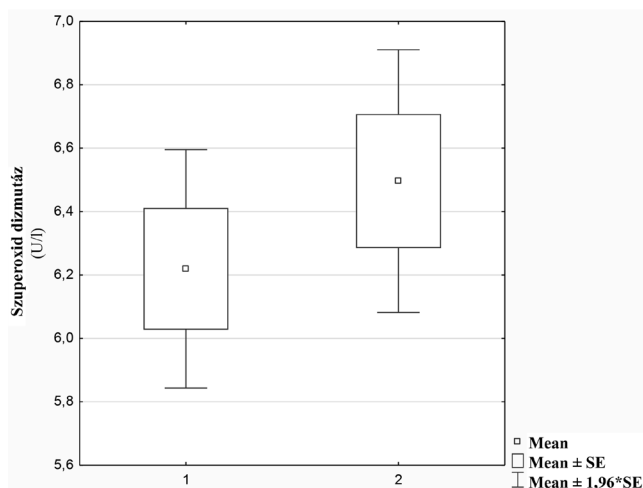
5. ábra | Glutation-peroxidáz-aktivitás változása CU-ban  
(1 = kontroll, 2 = colitis ulcerosa)

populációban (kontroll:  $n = 38$ , CU:  $n = 42$ ,  $p = 0,09$ ) (5. ábra).

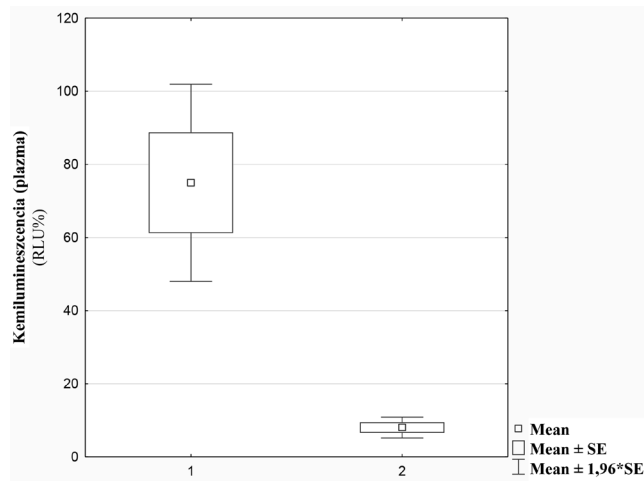
A szuperoxid dizmutáz aktivitása az irodalom szerint a gyulladásos folyamatokban felerősödik. Retrospektív tanulmányunkban így nem meglepő módon emelkedett szuperoxiddizmutáz-szinteket mértünk a kontrollcsoporthoz képest, jelezve, hogy a gyulladásos folyamat csak mérséklődött ( $p = 0,34$ , kontroll:  $n = 38$ , CU:  $n = 42$ ) (6. ábra).

Az indukált kemilumineszcencia vizsgálata során csökkent RLU%-ot mértünk mind a vörösvértestben, mind a plazmában. A gyökfogás mértéke szignifikánsan jobb volt a betegcsoportban, ami az antioxidáns- és a gyulladáscsökkentő kezelések következtében várható volt. (erythrocyta: kontroll:  $n = 38$ , CU:  $n = 93$ ,  $p < 0,001$ ; plazma: kontroll:  $n = 38$ , CU:  $n = 97$ ,  $p < 0,001$ ) (7. és 8. ábra).

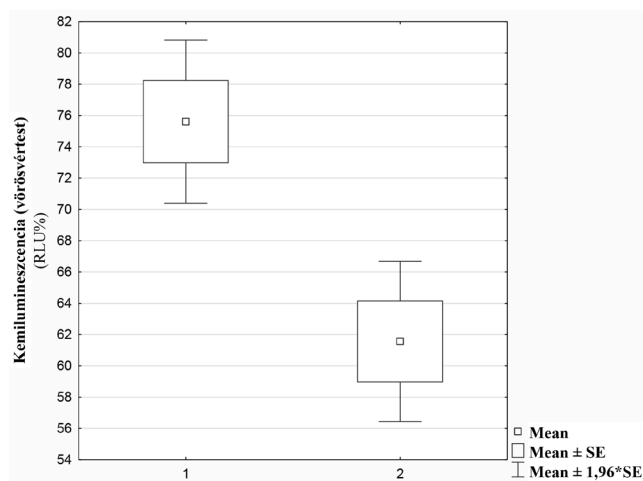
Colitis ulcerosában ( $n = 75$ ) az epesavszint tendenciózusan kisebb értéknek adódott ( $p = 0,06$ ), de a középér-



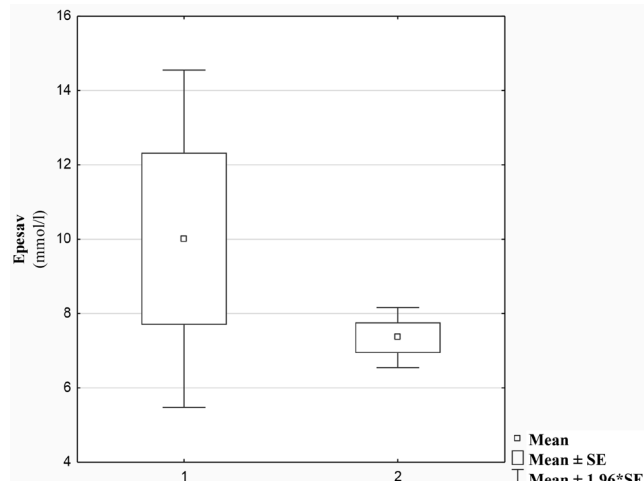
6. ábra | Szuperoxid dizmutáz aktivitásának változása CU-ban (1 = kontroll, 2 = colitis ulcerosa)



8. ábra | Indukált szabadgyök-képződés gátlása CU-ban (plazma) (1 = kontroll, 2 = colitis ulcerosa)



7. ábra | Indukált szabadgyök-képződés gátlása CU-ban (vörösvértest) (1 = kontroll, 2 = colitis ulcerosa)



9. ábra | Epesav-koncentrációk különbségei (1 = kontroll, 2 = colitis ulcerosa)

ték szignifikánsan különbözött az egészséges populáció értékétől (9. ábra). Ez az eredmény felhívja a figyelmet arra, hogy a kontrollcsoportban is vannak egyedek, akiknek epesavszintje túllépte a normálérték felső határát (normálérték: 0–6 mmol/l), amely miatt célszerű további vizsgálatokat végezni.

## Megbeszélés

Retrospektív vizsgálatunk során colitis ulcerosában szenvedő betegek klinikai rutinlaboratóriumi adatait és redoxparamétereit elemeztük.

A mindennapi gyakorlatban használt májfunkciós paraméterek nem adtak pontos képet a májkárosodás mértékéről. A redox-homeosztázist vizsgáló módszerek segítségével a bélkárosodás során létrejövő oxidatív stresszről pontosabb képet kaptunk. Feltételezzük a szervezetben lecsökkent antioxidáns-védelem kóroki szerepét a májkárosodás hátterében.

A gyulladásos bélbetegek redox-homeosztázisa az autoimmun folyamatok, a malnutritio és a malabsorptio következtében eltér az egészséges populációétól [14–16]. Tanulmányunkban a betegek 54%-ánál volt szignifikánsan alacsonyabb mértékű az antioxidáns-védelem az összes paramétert figyelembe véve. A megnövekedett oxidatív stressz krónikus lefolyása miatt a máj enzimatikus antioxidáns működését kimerítheti, ez hozzájárulhat a májkárosodás kialakulásához.

A krónikus gyulladás során károsodott bél falon keresztül gyakran nehezített a táplálékból történő bioaktív hatóanyag-felvétel és -hasznosulás. A fokozott oxidatív stressz, valamint a csökkent exogén vitamin- és ásványi anyag-felvétel jelentősen terheli a szervezetet, elsődlegesen a máj antioxidáns védelmi mechanizmusát. Eredményeink csökkent antioxidáns-védelemről tanúskodnak mind a globális paraméterek (redukálóképesség, TAS), mind a glutation-peroxidáz enzimaktivitás esetében. A szuperoxid dizmutáz aktivitásértéke emelkedett a

gyulladásos folyamatokban. Ez az enzim a hőszokkproteinek közé tartozik [17, 18]. A H-donor-aktivitás-meghatározásokkal kapott eredmények alacsonyabb értéket mutattak az esetek többségében colitis ulcerosában, ami a rossz tápláltsági mutatókkal magyarázható [16].

A plazmában és a vörösvértestben indukálható szabadgyök-szintek alacsonyabbak voltak a kontrollcsoporthoz képest, ami a keringésben megjelenő antioxidánsnak köszönhető. A plazmában mért értékek az aktuális állapotról nyújtanak információt, míg az erythrocytákban mért értékek egy hosszabb időintervallumot tükröznek. E módszerekkel kapott eredmények jelentősen függenek a szervezetbe bejuttatott antioxidáns vegyületek koncentrációjától. Mivel a colitis ulcerosában szenvedő betegek protokoll szerint 5-amino-szalicilsav és/vagy azathioprin és elemi diéta formájában antioxidáns-kezelésben részesültek, így e módszerek a betegek gyógyszer okozta redoxi változásait tükrözik, ezért csak a többi vizsgált paraméterrel együtt adnak pontos képet a betegek redox-homeosztázisáról [12]. A tanulmány során felhasznált adatok egész év során gyűjtött vérmintákból származtak. Véleményünk szerint a szignifikancia hiányának hátterében az évszakoknak megfelelő különböző táplálkozási szokások állhatnak.

Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy a vizsgált időtartamban még nem terjedt el olyan mértékben az étrend-kiegészítők fogyasztása, mint napjainkban [19], ami további kihívást jelent a redox-homeosztázis tanulmányozásában és nagymértékben befolyásolja az eredmények kiértékelését.

A májkárosodás becslésére további módszert jelent az epesavszintek meghatározása. Munkánk során csökkent epesavszinteket mértünk colitis ulcerosában az egészséges kontrollcsoportokhoz képest. Az epesavak koleszterinből képződnek a májmikroszómában a 7-alfa-hidroxiláz enzim hatására és az epével ürülnek. A bélből az enterohepaticus cirkuláció révén csaknem 90%-ban reabszorbeálódnak. Az epesavak élettani funkciója felületaktív hatásukon alapul. Emulgeálják a táplálékból származó lipideket, így könnyen hozzáférhetővé teszik azokat a lipázok számára [20]. Az epesavak az endotoxinok detoxifikálásában is szerepet játszanak. A megkötött endotoxinok így nem jutnak a portális áramlásba, nem terhelve a májat. A bélfal károsodásában azonban az epesavak enterohepaticus körforgása zavart szenved, csökkent szintjük nem képes a patogén bélflóra által termelt endotoxinok megváltoztatására. Az endotoxinok átjutva a bélfalon („leaky-gut”), bekerülve a portális áramlásba, gyulladásos választ indukálnak a májban, amely tovább terheli a májműködést [7, 12, 21].

A károsodott bélfalon keresztül felszívódó, a táplálkozással, tápszerekkel, élelmiszer-kiegészítőkkel átjutó „bioaktív” komponensekről és azok kölcsönhatásairól kevés ismerettel rendelkezünk. Az esszenciális és toxikus fémionok ellenőrizetlenül kerülnek be a szervezetbe és jutnak el a májhoz. Az esszenciális fémionok számos enzim működéséhez elengedhetetlenek. Ugyanakkor a ne-

hézfémek akkumulációja nagy koncentrációban gátolja az enzimaktivitásokat, befolyásolja az akutfázis-proteinek szintézisét és a génexpressziót [16, 22–25].

A makrorostanyagok fogyasztása gyakran okoz kellemtelen panaszokat IBD-ben, így bizonyos élelmiszerek kerülésére kényszerítik a betegeket [9, 10] (például káposztafélék, hüvelyesek, teljes kiőrlésű gabonafélék), ezzel is csökkentve a táplálkozással bevitelű fontos bioaktív anyagok felvételét, mint például az izotiocianátokét, amelyek az Nrf-2–ARE útvonalon történő fázis II enzimindukcióért felelősek, és az enzimatikus védekezés felerősítését végzik [26]. Az izotiocianátok az NF-kappaB sejtmagba jutását gátolva a sejteket védik a tumoros elfajulástól [27].

Az antioxidáns élelmi rostot alkotó anyagok kémiaiailag élelmi rost-polifenol komplexek (ligninek). Az antioxidáns hatás hátterében a feltevések szerint az áll, hogy ezek a növényi rostok jelentős mennyiségű polifenolos vegyületet tartalmaznak, amelyek a bélcsatornában, a vékonybélben zajló részleges lebontást, illetve a vastagbélben zajló bakteriális fermentációt követően felszabadulnak és fejtik ki antioxidáns hatásukat. Az élelmi rostok protektív hatással rendelkeznek a vastagbél-tumörök kialakulása szempontjából is. A bélben a rostok lebomlása során a csökkent pH gátolja a másodlagos epesavak képződését, és ezáltal azok tumorképződést indukáló hatását [28, 29]. A rostanyagok mellett, hogy részben fermentálódhatnak, hatással vannak az epe enterohepaticus forgalmára, mivel részben megkötik azokat, másrészt a fermentációs folyamatok során az epesavak egy része is metabolizálódik. Az epesavas sók fokozott anyagcseréje viszont kihat a szervezet természetes ellenálló képességének fenntartására is [30]. Az epesavak koncentrációscsökkenése prediktív jelentőségűnek tekinthető.

Munkánk kiemeli a bél–máj tengely kapcsolatát, annak sokrétű, komplex patomechanizmusát, azonban további, nagy esetszámú, prospektív tanulmányok szükségesek a pontos körleírás megismerésére és a terápiás célpontok felderítésére. Szükség lenne olyan nem invazív biomarker vagy pontrendszer rutinyakorlatba való átültetésére is, amely segítséget nyújtana a bélbetegségek során létrejövő májkárosodás diagnózisának, monitorozásának és prognózisának megítélésére [31–36].

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* E. A.: Téma felvetése, irodalomkutatás, adatelemzés. A közlemény megírása. K. Á.: Betegek bevonása, diagnózis felállítása, betegek kezelése. Sz. Á.: Betegek bevonása, diagnózis felállítása, betegek kezelése. B. A.: Szabad gyökös markerek meghatározása. Kutatás irányítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Hu Y, Zhang H, Li J, et al. Gut-derived lymphocyte recruitment to liver and induce liver injury in non-alcoholic fatty liver disease mouse model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 31: 676–684.
- [2] Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut–liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2015; 48: 923–930.
- [3] Ma YY, Li L, Yu CH, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 6911–6918.
- [4] Quigley EM, Monsour HP. The gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2015; 35: 262–269.
- [5] Sabate JM, Jouet P, Harnois F, et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg*. 2008; 18: 371–377.
- [6] Zeuzem S. Gut–liver axis. *Int J Colorectal Dis*. 2000; 15: 59–82.
- [7] Brandl K, Kumar V, Eckmann L. Gut–liver axis at the frontier of host–microbial interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017; 312: G413–G419.
- [8] Navaneethan U. Hepatobiliary manifestations of ulcerative colitis: an example of gut–liver crosstalk. *Gastroenterol Rep. (Oxf)*. 2014; 2: 193–200.
- [9] Wu GD. Diet, the gut microbiome and the metabolome in IBD. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2014; 79: 73–82.
- [10] Lee D, Albenberg L, Compher C, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015; 148: 1087–1106.
- [11] Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 7327–7340.
- [12] Blázovics A, Kovács A, Lugasi A, et al. Antioxidant defense in erythrocytes and plasma of patients with active and quiescent Crohn disease and ulcerative colitis: a chemiluminescent study. *Clin Chem*. 1999; 45: 895–896.
- [13] Blázovics A, György I, Zsinka AJ, et al. In vitro scavenger effect of dihydroquinoline type derivatives in different free radical generating systems. *Free Radic Res Commun*. 1989; 6: 217–226.
- [14] Blázovics A, Szentmihályi K, Prónai L, et al. Redox homeostasis in inflammatory bowel diseases. [Redox-homeosztázis gyulladásos bélbetegségekben.] *Orv Hetil*. 2004; 145: 1459–1466. [Hungarian]
- [15] Blázovics A, Kovács Á, Lugasi A. The effect of short and long term antioxidant treatments on redox homeostasis in experimental and clinical studies. In: Watkins, SV. (ed.) *Nutritional research advances*. Nova Science Publisher, 2007; pp. 1–34.
- [16] Blázovics A, Kovács A, Szilvási Á. Redox homeostasis in gastrointestinal diseases. *Acta Biol Szegediensis* 2009; 53(Suppl 1): 3–6, 41–45.
- [17] Cichoz-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 8082–8091.
- [18] Crosas-Molist E, Fabregat I. Role of NADPH oxidases in the redox biology of liver fibrosis. *Redox Biol*. 2015; 6: 106–111.
- [19] Lugasi A, Horáček M, Martos E. Food supplements on the Hungarian market. Regulations of marketing and of the composition of the products. [Étrend-kiegészítők a hazai piacon: a termékek forgalmazását, összetételét meghatározó jogszabályi előírások.] *Orv Hetil*. 2010; 151: 1563–1572. [Hungarian]
- [20] Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem*. 2003; 72: 137–174.
- [21] Abdul-Hai A, Abdallah A, Malnick SD. Influence of gut bacteria on development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2015; 7: 1679–1684.
- [22] Feldman A, Aigner E, Weghuber D, et al. The potential role of iron and copper in pediatric obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 287401.
- [23] Blázovics A, Sárdi E, Szentmihályi K, et al. Extreme consumption of *Beta vulgaris* var. *rubra* can cause metal ion accumulation in the liver. *Acta Biol Hung*. 2007; 58: 281–286.
- [24] Szentmihályi K, May Z, Sule K, et al. Mineral element content of some herbs with antiinflammatory effect used in gastrointestinal diseases. [Az emésztőrendszer betegségeiben alkalmazható, gyulladáscsökkentő hatással rendelkező néhány gyógynövény és -kivonat ásványi elem-tartalmának jelentősége.] *Orv Hetil*. 2013; 154: 538–543. [Hungarian]
- [25] Vali L, Hahn O, Kupcsulik P, et al. Oxidative stress with altered element content and decreased ATP level of erythrocytes in hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20: 393–398.
- [26] Keum YS, Jeong WS, Kong AN. Chemoprevention by isothiocyanates and their underlying molecular signaling mechanisms. *Mutat Res*. 2004; 555: 191–202.
- [27] Chen C, Kong AN. Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects. *Trends Pharmacol Sci*. 2005; 26: 318–326.
- [28] Camilleri M, Gores GJ. Therapeutic targeting of bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015; 309: G209–G215.
- [29] Kundu S, Kumar S, Bajaj A. Cross-talk between bile acids and gastrointestinal tract for progression and development of cancer and its therapeutic implications. *IUBMB Life* 2015; 67: 514–523.
- [30] Bertók L. Bile acids and endotoxins: physico-chemical defense of the body. [Epesavak és endotoxinok: A szervezet fiziko-kémiai védelme.] *Orv Hetil*. 1999; 140: 3–8. [Hungarian]
- [31] Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C, et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 850–855.
- [32] Gerber L, Kasper D, Fitting D, et al. Assessment of liver fibrosis with 2-D shear wave elastography in comparison to transient elastography and acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol*. 2015; 41: 2350–2359.
- [33] Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, et al. Ultrasound shear wave elastography for liver disease. A critical appraisal of the many actors on the stage. *Ultraschall Med*. 2016; 37: 1–5.
- [34] De Robertis R, D’Onofrio M, Demozzi E, et al. Noninvasive diagnosis of cirrhosis: a review of different imaging modalities. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 7231–7241.
- [35] Fouad SA, Esmat S, Omran D, et al. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 2988–2994.
- [36] Liu T, Wang X, Karsdal MA, et al. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights* 2012; 7: 105–117.

(Egresi Anna dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: egresi.anna@gmail.com)