

A HUMÁN MIKROBIOM KÓROKI SZEREPE A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES ÉS ANNAK SZÖVŐDMÉNY- SPEKTRUMA KIALAKULÁSÁBAN

Dr. Schwab Richárd^(1, 2), Bán Orsolya⁽¹⁾, Dr. Stella Péter⁽¹⁾, Dr. Jarecsny Tamás⁽¹⁾, Turóczy Fanny⁽¹⁾,
Dr. Peták István⁽²⁾, Dr. Kempler Péter⁽³⁾

(1) MiND Klinika Kft, Budapest

(2) Oncompass Medicine Zrt, Budapest

(3) Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A humán mikrobiomra vonatkozó kutatás forradalmasítani látszik sok gyulladással és anyagcsere-betegséggel kapcsolatos ismereteinket. Ennek klinikai jelentősége, hogy oki megelőzést tehet lehetővé a 2-es típusú diabetes kialakulása szempontjából nagy kockázati csoportba tartozó betegek esetében. A kóroki szemlélet ugyanakkor a szövődmények szempontjából fontos társbetegségek azonosítása révén összeköti ezeknek a kezelését, és az életmódorvoslásnak minden eddigénél nagyobb teret biztosít. Ide tartozik az elhízás, a nem alkoholos zsírmáj, a hypertonia, az irritábilis bél szindróma egyes formái, illetve a perifériás neuropathiák. A közlemény célja a fenti kórállapotok kapcsolatának megvilágítása a humán mikrobiom kutatás legújabb eredményeinek fényében, a legfontosabb szakirodalmi referenciák felhasználásával. A személyre szabott prevenció, táplálásterápia, illetve kezeléstervezés vonatkozásában a patogenezis kulcsa a mikrobiom diverzitása (fajgazdagsága), illetve ennek sérülései, az ennek nyomán kialakult patogén dysbiosisok formái és ennek mértéke, illetve elsősorban az intestinalis és egyéb biológiai barrierék állapota, ezek sérülései. Ma úgy tűnik, hogy a környezeti tényezők kóroki hatásának első számú mediátora a humán mikrobiom, és a fent említett betegségek kialakulásában az örökletes tényezőknek kisebb (5% alatti) szerepe van. Nagy felelősséget ró ez a gyógyító-megelőző orvoslásra annak minden szintjén, a háziorvosoktól az üzemorvosokon át a szakorvosi ellátás legkülönbözőbb szintjéig. A sok esetben „örökletesnek” gondolt családi betegséghalmozódás gyakran valójában megelőzhető, vagy korrigálható életmódtényezőkön keresztül járul hozzá e nagy népegészségügyi jelentőségű kórképek létrejöttéhez.

Kulcsszavak: elhízás, diabetes, hypertonia, zsírmáj, neuropathia, mikrobiom

Schwab R, Stella P, Bán O, Peták I, Kempler P, Jarecsny T, Turóczy F: THE ROLE OF THE MICROBIOME IN DEVELOPING TYPE 2 DIABETES AND ITS COMPLICATIONS

SUMMARY: Research on the human microbiome seems to revolutionize our knowledge of the development of several inflammatory and metabolic disorders. This is of great clinical importance, since it allows treatment of the cause for patients with high risk of developing type 2 diabetes and its complications. At the same time, the pathophysiologic approach to these conditions connects their treatment approach by identifying co-morbidities important in terms of complications and provides unprecedented room for lifestyle medicine. These pathologies include obesity, non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, some forms of irritable bowel syndrome, and peripheral neuropathies. The purpose of this summary is to shed light on the relationship between the above medical conditions in terms of the latest results of human microbiome research and using the most important literature references. Regarding personalized prevention, nutrition therapy, and treatment planning, the key of the pathogenesis is the diversity (species richness) of the microbiome, its injuries, the resulting types and extent of pathogenic dysbiosis, as well as the state of the intestinal and other biological barriers and their injuries. Based on our current knowledge, it seems that the human microbiome is the main mediator of the pathogenic effect of environmental factors, whereby hereditary factors play a smaller (less than 5%) role in the development of the above-mentioned diseases. This places a great responsibility on the curative-preventive medical practice at all levels, from general practitioners to occupational physicians to the different levels of specialists, since the accumulation of diseases in families previously considered to be hereditary, actually accumulate because of common lifestyle factors that could be prevented or corrected.

Keywords: obesity, diabetes, hypertension, non-alcoholic fatty liver, neuropathy, microbiome

Magy Belorv Arch 2022; 75: 210–217.

A humán mikrobiom

Az emberi test egy összetett ökoszisztéma, amelynek jelentősége az utolsó évtizedben vált általánosan ismertté. A Human Microbiome Project (HMP)-hez kapcsolódóan meghatározásra került az egészséges önkéntesek 7 testtáját kolonizáló baktériumflóra újgenerációs szekvenálás segítségével.¹ Mikrobiotának hívjuk az emberi szervezetet kolonizáló baktériumfajok összességét, a mikrobiom elnevezés pedig a minden emberre egyedileg meghatározható bakteriális génkészletet jelöli. Ez statisztikailag reprodukálható és egzakt módon összehasonlíthatóvá teszi az egyes betegcsoportok háttérében található eltéréseket az egészséges átlagtól, illetve a jövőben az egyén számára is diagnosztikus jelentősége lehet a betegségkockázat, illetve patogenezis tekintetében, és a személyre szabott orvoslás új korszakát hozhatja el.²

A humán mikrobiomra vonatkozó kutatások legelején kiderült, hogy az emberi testet kolonizáló baktériumok nagy többsége (kb. 80%-a) a vastagbélben él, és tömegét tekintve is jelentős, mintegy 2 kg össztömegű egy 80 kg-os emberben, a teljes génállományát tekintve pedig kb. 150-szer haladja meg egy emberre vetítve a humán génkészletet.³

A humán mikrobiomot alkotó baktériumok jelentős hatással bírnak az emésztésre, anyagcseretermékeik felszívódnak, és a minden időben a vérben keringő zsírsavaknak kb. 40–60%-át adják.⁴ Szerepet játszanak vitaminok és nyomelemek, mikroelemek felszívódásában, és segítenek ezeket az emberi szervezet számára előállítani, illetve hasznosíthatóvá tenni.⁵ Az emésztés-felszívódás-tápanyagellátás tekintetében szerepük nagyon hasonló a növények hajszálgökereire ültetett baktériumokhoz, amelyekhez hasonló szoros szimbiózisban, illetve kommenzalizmusban élnek a gazdaszervezettel.⁶ Biodiverzitásuk és megoszlásuk, egyensúlyi helyzete jól jellemzi a környezeti ártalmakat, amiknek a gazdaszervezet ki van/volt téve, és ennek kumulatív hatása a mindenkor mért génállományukban nyomon követhető.⁷

A nyugati típusú életmód, táplálkozási szokások, illetve a nagyüzemi mezőgazdaság egyaránt kritikusan befolyásolta a humán mikrobiom összetételét és a HMP első jelentős eredménye épp az obesitas és a T2DM mikrobiom-összetétellel talált összefüggése volt.⁸ Azóta ennek patomechanizmusa és az inzulinrezisztenciával való kapcsolata feltérképezésre került. Kiderült, hogy az ún. propionát sensing jelenség nyomán bizonyos bakteriális rövid szénláncú zsírsavak túltermelődése a vázizomzatban egy intracelluláris jelátviteli út aktiválásán keresztül az mTORC1 aktiválásához vezet, ami gátolja az inzulinreceptor szubsztrát foszforilációt. Az inzulin-szignál így kialakított gátlása fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában, illetve a hyperinsulinaemia egyidejűleg a zsírszövetekben fokozott glükózfelvételt és ketontest-felhalmozódást okoz.¹⁰ A hyperinsulinaemia miatt „lecsapó” vércukorgörbe ugyanakkor a XXI. század emberének intenzív agyműködése miatt

excesszív állandó glükózfelhasználása mellett ez lassult gondolkodáshoz, feszültséghez vezet és fokozott cukorbevitelre sarkall. Miután tudjuk, hogy az egysejtű (baktérium) és soksejtű élőlények együttműködése évmilliókban mérhető, nincs min csodálkozni, hogy kialakultak azok a biokémiai mechanizmusok, amelyeket „felhasználva” a baktériumok „képesek lettek tudatni” a gazdaszervezettel, hogy az életfeltételeik szempontjából mik az optimális táplálékok.¹¹ Egészséges esetben ez rendben is van, hiszen hosszú adaptációra van lehetőség a fellelhető táplálékok és a humán baktérium ökoszisztémában kialakult egyensúly vonatkozásában. A modern táplálkozás, mindenekelőtt a magas energiatartalmú feldolgozott ételek fogyasztása ugyanakkor egyszerre tette időben és energiabevitel vonatkozásában egyre hatékonyabbá a tápanyagbevitelt, ugyanakkor a baktériumok összessége szempontjából erős evolúciós nyomást hozott létre, amely egy emberöltő alatt jelentősen csökkenteni tudja a bélflóra diverzitását, kialakítja és utána fenntartja az elhízásra és T2DM kialakulására jellemző mikrobiom mintázatot.¹²

Az inzulinrezisztenciától a diabetesig

A medicinában jól ismert jelenség, hogy számtalan ok egy végső közös mechanizmuson keresztül vezérel egy kóroktani jelenséget. Tipikus példa erre a hasmenés, aminek végső közös útja a patogenezisben a vastagbélben felhalmozódó ozmotikusan aktív beltartalom, ami megakadályozza a víz visszaszívódását.¹³ Ennek számtalan oka lehet, hogy miért jut ozmotikusan aktív beltartalom a vastagbélbe: pl. egy bakteriális toxin által termelt Na/K ATP-áz bénítása, amely ionokban dúsuló chymust hoz létre,¹⁴ a táplálékkal bejutó emésztetetlen cukrok (pl. laktózerzékenyek esetében a tejcukor¹⁵) fogyasztása, vagy a gyorsult motilitás vagy emésztési deficit miatt a vékonybélből inkomplett felszívódás után a vastagbélbe jutó tápanyagok.¹⁶

Mai tudásunk szerint az inzulinrezisztencia egyik fontos oka a bélflóra bizonyos tagjai által termelt rövid szénláncú zsírsavak (SCFC), ezen belül is elsősorban a propionát túltermelődése, illetve csökkent felhasználása. Ennek háttérében jellegzetesen egy dysbiotikus bélflóra-eltérés áll, amelyet a túltermelődésért felelős baktériumcsaládok arányának eltolódása áll. Ennek nyomán jellemzően a bevitt táplálék bakteriális metabolizmusa révén propionáttúltermelődés alakul ki, amely a korábban említett, 2018-ban leírt propionát sensing mechanizmus révén okoz mTORC1 aktivációt, illetve ezen keresztül gátlást az inzulinreceptortól induló intracelluláris jelátviteli útvonalon.¹⁷

A T2DM kialakulásában ennek a megértése rendkívüli jelentőséggel bír a kezeléstervezés, illetve az életmódváltás: elsősorban az étrend, a mozgás és az alvás-cirkadián ritmus beállításának vonatkozásában.¹⁸

Az első és legfontosabb, hogy a diabetes-trait kialakulása megelőzi az elhízást is. Első lépése a propionát túltermelődése a bélben. Ennek legfontosabb szűrési le-

hetőségét a metabolitok mérése adhatja a székletben, hiszen a bélflóra egyedisége miatt nehezen jósolható, hogy a 70%-ban individuális mintázat¹⁹ „summa” propionát termelő képessége milyen.²⁰ Ennek a megértése nagy jelentőséggel bír, hiszen az inzulinrezisztens fenotípus kialakulása a nagy energiafelhasználás mellett és klinikai inzulinrezisztencia nélkül is megvalósul. Ennek típuspéldái a versenysportolók.²¹ Esetükben sem túlsúly, sem klinikai inzulinrezisztencia nem kell, hogy együtt járjon a megváltozott mikrobiom mintázattal, és amíg a fokozott propionáttermelés mellett állandó, nagy intenzitású izommunka társul az eltolódott bélflóra mintázathoz, klinikai tünetek nem fognak megjelenni. Amint a propionát sensing mechanizmus ugyanakkor „bekapcsol”, az első tünet a vázizom-teljesítmény romlása, az IR nyomán emelkedő inzulinszintek, és a vázizmok szénhidrát-anyagcseréjének zavara. Amint ugyanakkor a fokozott terhelés elmarad, a magas inzulinszintek mellett a hízási hajlam megjeljenik.²²

Fontos látni, hogy az eltolódott flóra propionáttermelésben domináns tagjai mindaddig létrehozzák a propionát-túlsúlyt, amíg a túlnövekedés fennáll. Tehát a diéta intervenciónak tudatosnak és konzekvensnek kell lennie, hogy 3–6 hónapig klinikai tünetek, változás nélkül is fenntartsuk a bélflórát módosítani képes étrendet és „high-energy-harvest” állapotot. Utóbbira a zsírszövetek hőtermelésének indukciója, illetve az intermittáló vázizomterhelés a legfontosabb. A zsírszövetek anyagcseréjének aktivizálására téves nézet volt a „cardio” mozgás fizikai terheléssel együtt járó ketogén-eltolása és alacsonyabb intenzitású, hosszú időtávú fenntartása. Ennek a hátterében az a gondolat állt, hogy a többlet testsúly leadását a vázizom munka ketogén irányú eltolása adja, ami egy idő után „bekapcsol” és így mobilizálni képes a raktározott zsírt. A valóság ezzel szemben az, hogy az inzulinrezisztens fenotípus mellett a magas inzulinszintek a mindenkor, akár fehérjedomináns diétából fenntartott vércukrot a zsírsavraktározás irányába tolja, és a mindennapi ülő jellegű szellemi munka mellett a táplálkozást követő inzulincsúcsok nyomán reaktív hypoglikémiához, koncentrációs nehézségekhez vezet, ami fokozott kávé és snack fogyasztás révén egyrészt fenntartja a vércukorszintet és a mindenkori zsírsavtárolást, másrészt a napközben fogyasztott koffein mennyiség az éjszakai alvásmélységet és minőséget rontva az idegsejtekben tárolt tápanyagok mennyiségét csökkenti. Utóbbi méginkább kitétté teszi a páciens szellemi aktivitását a prompt étkezésnek, folyamatos nassolást idézve elő.

A vázizmok és a zsírszövetek aktiválásában tehát adaptációs szempontból sokkal hatékonyabb az intermittáló terhelés, ami a szervezet alkalmazkodóképességét sokkal jobban lehetővé teszi, és a mindenkori csúcsterhelés mellett lehetőséget teremt a vázizom-energia-tartalékok mobilizálására. Ilyen max. terhelés/pihenés ciklusoknak igazolt hatékonysága van az izomtömeg növelésére és a hatékonyabb propionát „égetésre” időegység alatt. A zsírszövet tekintetében ugyanakkor evo-

lúciós szempontból kiemelendő a hőháztartásban betöltött szerepe. A napi mozgásra fordítható idő korlátozott-sága miatt nagy jelentőséggel bír a hőtolerancia helyre-állítás. Egy elhízott egyén degenerálódott zsírszövetében alig vannak mitokondriumok.²³ Korábban téves elképzelés volt, hogy az újszülöttek barna zsírszövege, amely zsúfolásig telt mitokondriumokkal, a normál fejlődése révén válik meg ezektől és alakul fehér zsírszövevé, amely a felnőttekre jellemző. A valóság ezzel szemben az, hogy ez egy visszafordítható, degeneratív jelenség. Ennek indukciójára az úszás kézenfekvő módszer, miután a lassabb izommunka mellett a vázizmok kisebb hőtermelése következtében intenzívebb a zsírszövet hőtermelés igénye és a nagy felületen megvalósuló, a víz vezetőképessége általi nagy hővesztés miatt a zsírszövet szigetelő hatása sem igazán mérsékli ezt. A fokozatosság elvének figyelembevételével, ízületi terhelés nélkül lehet jelentős metabolikus aktivitást, intermittáló terhelés és folyamatos hőleadást indukálni egyszerre a vázizmok és zsírszövet metabolikus aktiválásával.²⁴

A fentieket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy gyakorlati szempontból a vérben keringő és a szövetekhez jutó propionátszint jelentős befolyással bír az IR kialakulása szempontjából. A propionátszint mérése drága és nehezen megoldható a napi klinikai gyakorlatban, de az indukált inzulinszint emelkedése jó közelítő mérőszámot ad.²⁵ Az elsődleges terápiás cél a propionátszint csökkentése, ami mind a fokozott felhasználás, mind a csökkent termelés útján lehetséges, de hosszú távon a propionáttermelő flóra arányának csökkentése a mérsékelt fizikai aktivitás mellett elkerülhetetlen. Az mTORC1 gátló szerek, pl. metformin alkalmazása ezeket kiegészítő tényező, amely átmenetileg a magasabb propionátszintek mellett is képes revertálni az IRS gátlást, de a mikrobiom-egyensúly felbomlásával kapcsolatos egyéb szövödmények tekintetében a protektív hatása korlátozott.²⁶

A gyulladás és a barrier

A bélflóra anyagcserehatásain túlmenően a diabetes betegség spektrum másik fontos eleme a gyulladás és a célszerv-szövödmények.²⁷ Ezek szoros összefüggésben vannak a betegség progressziójával, de mai tudásunk szerint nincsenek ok-okozati összefüggésben a vércukorszint változásával. Ennek döntő jelentősége van a diabetes szövödményeinek a megelőzésében, ugyanis azok elkerülésének fontos, de nem elégséges feltétele a gyógyszeres, illetve inzulinkezelés mellett megvalósuló anyagcsere-egyensúly.²⁸

Ha „nagyon távolról” tekintünk a klinikai tünetegyüttesre (on skyscraper view), ez magyarázza, hogy ezek az elváltozások nem specifikusak a diabetesre: a micro- és macroangiopathiás, vagy neuropathia klinikailag nem csak diabetesben fordulnak elő, ezek változatos spektruma idiopathiás jelleggel is kialakulhat, illetve individuálisan változhat mikor, melyik milyen súlyossággal jelentkezik.^{29, 30}

A szövődmények mikrobiomteóriájára a legtöbb bizonyíték a nem alkoholos zsírmáj, illetve steatohepatitis kialakulásában van. Ma a transzplantációra szoruló májelégtelenségek kb. 30%-a ebből a csoportból kerül ki az USA-ban, népegészségügyi jelentősége tehát a diabetes spektrum incidenciájának ugrásszerű növekedése mellett egyre növekszik az egész világon.³¹

Mai tudásunk szerint ennek középpontjában a progresszió szempontjából nem a zsíros degenerációnak, hanem a gyulladásnak van.³² A máj sinusoid keringése biztosítja, hogy a bélből a portális vénás vérbe kerülő metabolitok, toxinok, gyulladással anyagcseretermékek nem kerülnek közvetlenül a szisztémás keringésbe.³³

A bakteriális sejtfalkomponensek gyulladáskeltő hatása régóta ismert volt. Az infúziók terápiás bevezetése óta ismert lázkeltő jelenség volt, a régi kórházi infúziós üzemekben a töltősor bakteriális fertőződése nyomán, hogy a pasztörizálás ellenére, hiába volt kizárható, hogy élő organizmus maradjon az infúziós oldatban, a biokémiailag lipopoliszacharid jellegű prokarióta sejtfalkomponensek lázkeltő hatásuk voltak.³⁴ Ez még jóval a veleszületett immunitás felfedezése, mechanizmusainak ismerete előtt ismert jelenség volt, és ezeket a lázkeltő bakteriális partikulumokat bakteriális „endotoxin”-nak nevezték el.³⁵ Ennek a jelenségnek jellegzetes klinikai megjelenése a heveny pancreatitis patogenezise, ahol a betegség súlyossága szoros összefüggést mutat a bélből származó bakteriális endotoxin transzlokációval.³⁶ A patogenezis ismeretében nem meglepő, hogy a preventív antibiotikus kezelés nem javít a prognózison, ugyanakkor a bél barrier integritásának helyreállítása, a korai enterális táplálás a legkeményebb betegség prognosztikai végpontok tekintetében is drámai fordulatot hozott.³⁷

A veleszületett immunitás evolúciósan rendkívül konzervált biokémiai jelátviteli mechanizmusait azóta leírták.³⁸ Világossá vált, hogy az aktivációban a prokarióta/eukarióta sejtalkotók biokémiai különbözősége a kulcstényező, és szerkezetileg rendkívül heterogén molekulák is képesek aktiválni a védelmi mechanizmust. Ennek megfelelően ma ezeket már nem endotoxinként, vagy LPS-ként írjuk le, hanem egy betűszóval a „pathogen-associated-molecular-pattern” (PAMP) kifejezéssel utalunk rá.³⁹

A NASH patogenezisének középpontjában a bélből a portális keringésbe jutó PAMP struktúrák állnak, amelyek a sinusoid keringésben aktiválni képesek a veleszületett immunitást (az itt keringő szöveti histiocyta – antigénprezentáló Kupffer-sejteken keresztül) és lokális gyulladással reakciót indukálnak.⁴⁰ Klinikailag ennek a gyulladással a tünete a transzaminázemelkedés, melynek mértéke jó korrelációt mutat a gyulladás súlyosságával.⁴¹ A sinusoid keringés tehát egy „filterrendszernek” felel meg, amely a portális vénás rendszeren keresztül a bél eredetű bakteriális fertőzések elleni védekezést szolgálja. Ez a védelmi rendszer azonban érzékenyen reagál azokra a PAMP jellegű bakteriális antigénekre, amelyek a sérült barrieren keresztül jutnak a portális, majd sinusoid keringésbe. A PAMP-koncentráció

mértéke, illetve a gyulladás fennállásának ideje együtt határozza meg, hogy milyen lokális destrukció lesz a jelenség következménye. Összességében a prognózis nem különbözik a máj egyéb krónikus gyulladással szerkezeti változásaitól, ami a krónikus vírushepatitiseket is jellemzi: fibrózis, majd daganatképződés jön létre.⁴²

Az alkohol okozta májkárosodást is új megvilágításba hozta ez az új patogenetikai elmélet. Az alkohol ugyanis dózishatásként tudja növelni a bél barrier áteresztőképességét. Ennek a biokémiai részletei nem pontosan ismertek, de valószínűleg a barrierképzésben kulcsszerepet játszó intestinalis (részben bakteriális eredetű) nyák oldásával, ennek hidrofób tulajdonsága miatt jön létre. Vannak arra vonatkozó adatok, hogy 1 dl bor fogyasztása is kb. 30%-kal növeli a portális keringésbe jutó PAMP mennyiséget. Ennek egyéni változékonysága ismert, amely összefügg a barrieret alkotó (pl. tight junction) struktúrák genetikai változékonyságával.⁴³ Ennek a spektrumnak a szélső végén vannak a colitis ulcerosa bizonyos családi halmozódást mutató formái, amelyeket a vastagbélben így kialakított súlyos leaky gut jelenség mellett a bakteriális PAMP-okra adott gyulladással válasz jellemez.⁴⁴ Ennek fényében nem meglepő, hogy az intestinalis mikrobiom szempontjából elkülönülő csoportot alkotott az UC-s betegekben belül a progresszív autoimmun májbetegséget mutató primer sclerotizáló cholangitis⁴⁵, illetve az ezzel együttjáró sinusoid gyulladással jelenség, a vanishing bile duct syndrome.⁴⁶ Az is új megvilágításba helyezi a patogenezist, hogy ezekben a családokban 40% konkordanciát mutat a gluténszenzitív enteropathia, amely a genetikai barrier defektus vékonybelet érintő klinikai tünetegyüttesének felel meg.⁴⁷ Az egyes betegségek kialakulását azonos családon belül tehát a genetikai predispozíció és a környezeti hatások együtt alakítják ki. A bélflórát alkotó fajok gyulladáskeltő, illetve barrieret károsító irányú eltolódása a vastagbélben vezet UC szindrómához⁴⁸, míg a vékonybelet érintő eltérések fokozott gluténterhelés^{49,50}, illetve egyéb tényezők a coeliakia irányába tolhatják el a klinikai megjelenést. Ennek a multifaktoriális patogenezise még nem ismert, de intenzíven kutatott területe a gasztroenterológiának.⁵¹

A bél eredetű keringő PAMP-struktúrák tehát központi szerepet visznek a szisztémás gyulladás kialakításában, és itt kiemelt jelentősége van a klinikai megjelenési formában a PAMP antigének jellegének (a bélflórát alkotó baktériumok megoszlása, aránya), illetve mennyiségének.⁵² Utóbbi elsősorban a bél barrier állapotával függ össze.⁵³ A gyulladással „gócként” szereplő PAMP-ok természetesen nemcsak bél eredetűek lehetnek, de a humán mikrobiom ma már ismert megoszlása és ebben a vastagbél kitüntetett szerepe miatt kb. 80%-ban innen származnak. Ezen felül a bármely fertőzőes góc, sepsis kialakíthatja ezt, és a szervezet a góctól függően bármely „filter” rendszere reagálhat lokális gyulladással és arra jellegzetes klinikai tünetekkel. Kiemelt filterrendszerünk, ahol ez a patogenezis szerepet játszhat a vese,⁵⁴ a vér-agy gát,⁵⁵ a szemben a corpus cilare és a Bruch-

féle membrán. Utóbbiak gyulladásoz filterdefektusa a glaucoma, illetve az időskori macula degeneratio patogenezisének a középpontja.⁵⁶

A patológiában, ezért a klinikai megjelenésében is különbözik ez a klasszikus immunkomplex depozitumok és az ezekből kiinduló másodlagos gyulladásoz jelenségektől, illetve az antigén mimikri mechanizmustól is, amelyre a bélmikrobiom tekintetében is megvan az analógia a klasszikus gócos szekunder gyulladásoz kórképekhez (úm. reumás láz vagy reaktív arthritis).⁵⁷ Az első ilyen feltételesen patogén baktériumról, a *Prevotella copri*ról derült ki, hogy a frissen felfedezett klasszikus rheumatoid arthritises betegek akár 40%-áért is felelős lehet.⁵⁸ Itt is nagy szerepe van a barrier épségének, ugyanis a normál humán mikrobiom egyik alkotójáról is van szó, amely csak akkor tud autoimmun folyamatot indítani, amennyiben a sérült bélbarrier révén a szisztémás keringésbe jut.⁵⁹ A betegség itt is multifaktoriális, amelyben a *Prevotella dysbiosis* a patogenezisnek egyik, de nem elégséges feltétele a kórkép kialakítása szempontjából.⁶⁰

A neuropathia és a gyulladás

Neuropathiának nevezzük a központi vagy peripheriás idegrendszer olyan, jellemzően gyulladással összefüggő sérüléseit, ami az ingerületvezetés zavarain keresztül a beidegzezést érintő célszervi funkciózavarokhoz vezet. A sérült idegrostok fajtája, a sérülés lokalizációja és időbeni lefolyása alapján nagyon változatos klinikai képet adhat. Miután a neuropathiák patomechanizmusa a klinikailag leginkább jelentős betegségcsoportokban nem pontosan ismert, ezért klasszifikációjuk is felemás. Az epidemiológiai szempontból leginkább jelentős formák, mint a diabetes,⁶¹ az időskor,⁶² az alkohol,⁶³ illetve a gyógyszerek okozta (iatrogén) neuropathiák⁶⁴ oki kezelése nem megoldott, ezért klinikailag általában deskriptív beosztások születnek, pl. szenzoros, motoros, autonóm,⁶⁵ kevert, illetve mono-⁶⁶ és polyneuropathiák⁶⁷ stb. konnotációval, szerény prognosztikai kilátásokkal.

A mikrobiomkutatás itt is nagy áttörést hozhat. Ennek a szemléletnek a megértése véleményünk szerint még akkor is fontos és hasznos – különös tekintettel az alkohol és a diabetes patogenezisének nemrégiben feltárt, mikrobiommal összefüggő újdonságaira –, miután a progresszió megállítása, illetve a lassú regeneráció optimális feltételeinek biztosítása mellett ez módot ad közvetlen beavatkozásra, és esetleg javíthatja a betegek életminőségét addig is, amíg a következő években a megfelelő kontrollált randomizált klinikai vizsgálatok lezárulnak és a célzott terápiás beavatkozásokra mód lesz.^{68, 69}

Didaktikailag fontos tehát azokból a ritka, de feltárt patomechanizmussal rendelkező neuropathiákból kiindulni, amelyek betekintést nyújthatnak a potenciális károsító tényezőkre, illetve ezek klinikai kórlefolására. Ez modellként szolgálhat a nagy népegészségügyi jelentőségű okok vizsgálata és kezelése során.

Először is a Guillain–Barré-szindróma igényel emlí-

tést: olyan autoimmun gyulladás okozza, amely változatos, de sok esetben a bélből kiinduló fertőzéseket követően indukált immunválasz során a PAMP-struktúrák ellen képződött – a gangliozidokkal keresztreaktív – antitestek okozzák antigén-mimikri mechanizmus révén. A klinikai megjelenés jellege (a GBS altípusa) és súlyossága a kiváltó fertőzéstől, illetve a keletkezett antitestek specifikitásától függ. Időbeli lefutását tekintve heveny, pár nap alatt bekövetkező gyors progressziójú betegség, amely jellemzően az alsó végtag motoros beidegzését érinti elsőként, de progressziója során proximálisan terjed, illetve az autonóm idegrendszert is érinti. Kiterjedt megjelenése miatt a polyneuropathiák csoportjába soroljuk. A leggyakoribb ok a *Campylobacter jejuni* fertőzés, ami kb. az összes eset 30%-áért felel. További kb. 10%-ot fed le a cytomegalovirus egy fajtája, a HCMV-HHV-5.⁷⁰ Több egyéb vírusos és bakteriális fertőzésnél is leírtak asszociációt GBS-el, de ennél fontosabbak a vakcinák. Itt elsősorban az influenzavakcinát kell kiemelni, ahol kb. 5-6 eset/100 ezer lakos incidenciát írtak le. Kiderült ugyanakkor, hogy ez nemcsak a vakcina, de maga a vírusfertőzés mellett is kialakulhat (tehát a vakcináció előnye nem kétséges).⁷¹

A glikolipidek részt vesznek a veleszületett immunitás kialakításában mint fontos antigén epitópok, és aktíválni képesek a TLR rendszert, így részt vesznek a gyulladásoz sejtek adhéziójában, migrációjának iniciálásában, aktiválásában.

A neuropathiák klinikai megjelenése nem mutatott korrelációt a TLR polimorfizmussal, a GBS ismert kórlefolás és a megismert kóroktani tényezők és antigén mimikri mechanizmusok nyomán a legvalószínűbbnek az tűnik, hogy ezek többsége az antigén mimikri mechanizmus révén iniciálja az idegsejt-károsodást (és az epitóp jellege alapján alakul ki annak demielinizációhoz vezető, illetve axonális formája, lokalizációja, specifikitása: szenzoros, motoros stb.).⁷²

Ezeknek a kórlefolamatoknak a klasszikus, heveny lefolású formái invazív intestinalis fertőzésekhez kötődnek, amikor a bakteriális sejtfal epitópok ellen induló humorális immunválasz az adekvát IgA típusú, lokálisan effektív immunglobulin osztály helyett IgG antitesteket is produkál. Ennek szabályozása, illetve a szabályozás defektusa az antigén mimikri kialakulásának egyik sarkalatos pontja.

Az autoimmunitás akkor alakul ki, ha a bakteriális glikolipid sejtfalepitópok ellen termelő IgG antitestek keresztreakciót mutatnak az idegsejt membrán glikolipid csoportjaival, elsősorban a gangliozid molekulákkal: gangliozid GM1, GD1a, GT1a és GQ1b csoportokkal.⁷³ GQ1b molekulához kapcsolódó antitest így például összefüggésbe hozható a GBS Miller–Fisher-féle szub-típusával és kapcsolódó formáival, beleértve a Bickerstaff-féle agyvelőgyulladást (BBE).⁷⁴

Az IgA/IgG „switch”, ami a patomechanizmus egyik kulcsa, sok fejtörést okozott a kutatóknak évtizedekig. Keresték ennek genetikai és HLA-függő mechanizmusát, de ennek megértéséhez meg kellett várni a micro-

fold sejtek antigén prezentáló szerepével kapcsolatos felfedezést. Normális esetben ugyanis ép intestinalis barrier funkció mellett a bakteriális antigének prezentációja jellemzően a microfold sejteken keresztül történik, ami IgA szekretoros immunválaszt eredményez.⁷⁵ Ennek a jelentősége épp az, hogy a lokális hatásán keresztül nincs autoimmun potenciálja.

Mai tudásunk alapján ugyanakkor nem genetikai predispozíció kell az IgM/G irányú antitest switch kialakulásához, hanem alternatív antigénprezentáció: sérült barrierfunkció mellett ugyanis az interstitialis térbe vagy – intestinalis antigének esetében jellemzően a portális keringésbe – jutó bakteriális antigén epitópok már képesek szisztémás (humorális) immunválaszt indukálni, amelynek autoimmun potenciálja nagyon széles spektrumban ismert. Az ízületi tok elleni immunválasz első jelentős, nem invazív bélbaktériumok csoportján belül a mikrobiomhoz kötődő aktora a *Prevotella copri* volt. Ebben az esetben is egy nem invazív PAMP a barrieren átjutva súlyos autoimmun ízületi gyulladást provokálhat. Ugyanakkor ép barrierfunkció mellett a humán bélflóra rostbontásban aktív tagja, amely a nyers végén táplálkozással összefüggésben jellegzetesen dúsulni képes a bélflórában, minden kóros kísérő tényező nélkül.

Mai tudásunk szerint mindkét esetben multifaktoriális patogenezissel állunk szemben, amelynek középpontjában egy, az intestinalis (vagy egyéb) barrieren átjutó glikolipid bakteriális sejtfaepitóp (vagy egyéb PAMP struktúra) áll. Az antigén mimikri és autoimmunitás kialakulása – szemben a GBS hátterében álló invazív tulajdonságú baktériumokkal – analóg módon a reaktív ízületi gyulladásokban 100 éve ismert invazív légúti vagy urogenitális patogénekkal, nem invazív tulajdonságú baktériumok antigén epitópjai szerepelnek. Ennek megfelelően a kórlefolyás nem „nulla-egy” digitális jellegű lesz, hanem az autoimmunitás hullámzó, és gradiális, a mindenkor a barriert penetráló antigén epitópok mennyiségével lesz arányos, amelyet ezeknek a struktúráknak a lassú illetve limitált regenerációs potenciálja is befolyásol. A klinikai kép tehát sokkal színesebb, kevésbé homogén és időben elhúzódó lefolyású.

Ma már több mint 20 különböző glikolipid epitóp szerepe bizonyított akut és krónikus neuropathiás szindrómákban. Különösen sok adat áll rendelkezésre az akut axonális neuropathiák és a GM1, GD1a, GM1b, illetve a GalNAc-GD1a gangliozidok ellen termelődő antitestekre, valamint a GBS cranialis, bulbaris és szenzoros formái, illetve a GQ1b, GT1a, GD1b, illetve GD3 gangliozidok elleni antitestek vonatkozásában. Ezeknek a struktúrája, illetve a vonatkozó bakteriális PAMP-struktúrák vonatkozásában, különös tekintettel a *Campylobacter jejuni*ra jól dokumentált, és a korrelációt az idegsejt támadáspontokkal, illetve ezek klinikai manifestációit is leírták. Ezzel párhuzamosan a patomechanizmust kísérleti körülmények között modelleken is igazolták *in vitro* és *in vivo* körülmények között is.⁷⁶

A PAMP transzlokáció által indukált veleszületett immunitás szerepe is valószínűsíthető, ennek a pontos

mechanizmusa kevésbé feltárt, de a jelentősége a neuropathiát kísérő tünetegyüttes kialakításában jól dokumentált, így pl. a neuropathiás fájdalomban is. A pattern recognition receptorok itt úgy tűnik, hogy a periferiás idegkárosodást követő fájdalom és neurogén gyulladás kialakításában kiemelt szerepet játszanak. Ezen belül a TLR családdal kapcsolatban áll rendelkezésre a legtöbb adat, míg a többi PRR szerepe nagyrészt ismeretlen.⁷⁷

Összefoglalás

A klinikum szempontjából a fentiekből szerény, mégis nagy jelentőségű következtetések vonhatók le: a GBS-hez hasonlóan a peripheriás, lassú lefutású és eddig progresszívnek ismert neuropathiák esetében is van remény oki kezelésre és a progresszió megfékezésére. Ennek első lépése a kóros bakteriális PAMP transzlokáció megfékezése. Különösen fontos ez annak fényében, hogy a tüneti kezelésben használt fájdalomcsillapítók egy része, a nem szteroid gyulladáscsökkentők, illetve pl. a szociálisan elfogadott mértékű alkoholfogyasztás is nagyon jelentősen növelik az intestinalis barrier átjárhatóságát, ezen felül bizonyos ételek, fűszerek szintén fokozzák a portális keringésben mérhető PAMP koncentrációt. Adig is, amíg a potenciális bakteriális antigén epitópok feltérképezése megtörténik, és ezekre vagy specifikus anti-idiotipus antitestek révén vakcina, vagy magának az antigénforrásnak a specifikus eliminációja nem történik meg (pl. széklettranszplantáció segítségével)⁷⁸ – egyszerű és olcsó, a mindennapokban is hasznos életmódtanácsokkal tudjuk ellátni a betegeket, illetve ebben specifikus prebiotikus⁷⁹ és probiotikus⁸⁰ stratégiák segíthetnek a barrierfunkció helyreállításának támogatása révén.

Irodalom

1. **Human Microbiome Project Consortium:** Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; **486:** 207–14.
2. **Yohe S, Thyagarajan B:** Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; **141:** 1544-1557.
3. **Bermon S, Petriz B, Kajšenienė A és mtsai:** The microbiota: an exercise immunology perspective. *Exerc Immunol Rev.* 2015; **21:** 70-79.
4. **Cummings, J H és mtsai:** “Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood.” *Gut* 281221-7. doi:10.1136/gut.28.10.1221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1433442/>
5. **Hill MJ:** Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev.* 1997; **Suppl 1:** S43-5.
6. **van der Heijden MG, Bardgett RD, van Straalen NM:** The unseen majority: soil microbes as drivers of plant diversity and productivity in terrestrial ecosystems. *Ecol Lett.* 2008; **11:** 296-310.
7. **Wu, Z, Liu, Q, Li, Z és mtsai:** Environmental factors shaping the diversity of bacterial communities that promote rice production. *BMC Microbiology.* 2018; **18,** 1 51.
8. **Canani PD:** Metabolism in 2013: The gut microbiota manages host metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; **10:** 74-76.

9. **Koh A, Molinaro A, Ståhlman M és mtsai:** Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling through mTORC1. *Cell*. 2018; **175**(4): 947-961.e17.
10. **Smith U:** Impaired ('diabetic') insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance--is insulin resistance initiated in the adipose tissue? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; **26**: 897-904.
11. **Leitão-Gonçalves R, Carvalho-Santos Z, Francisco AP és mtsai:** Commensal bacteria and essential amino acids control food choice behavior and reproduction. *PLoS Biol*. 2017; **15**(4): e2000862.
12. **Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V és mtsai:** The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; **20**: 4742-4749.
13. **Field M:** „Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea.” *The Journal of clinical investigation* 2003; **111**: 931-43.
14. **Marchelletta RR, Gareau MG, McCole DF és mtsai:** “Altered expression and localization of ion transporters contribute to diarrhea in mice with Salmonella-induced enteritis.” *Gastroenterology* 2013; **145**: 1358-1368.e1-4.
15. **Misselwitz B, Butter M, Verbeke K és mtsai:** Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019; **68**: 2080-2091.
16. **Murray JA, Rubio-Tapia A:** Diarrhoea due to small bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; **26**: 581-600.
17. **Molinaro A, Lassen BP, Henricsson M és mtsai:** Imidazole propionate is increased in diabetes and associated with dietary patterns and altered microbial ecology. *Nature Communications* 2020; **11**: 5881-5891.
18. **Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI és mtsai:** The Effectiveness of Lifestyle Adaptation for the Prevention of Prediabetes in Adults: A Systematic Review. *J Diabetes Res* 2017; 8493145.
19. **Qin, J., Li, R., Raes, J és mtsai:** “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.” *Nature* 2010; **464**: 59-65.
20. **Zhang S, Wang H, Zhu MJ:** A sensitive GC/MS detection method for analyzing microbial metabolites short chain fatty acids in fecal and serum samples. *Talanta*. 2019; **196**: 249-254.
21. **Emami M, Behforouz A, Jarahi L és mtsai:** The Risk of Developing Obesity, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome in Former Power-sports Athletes – Does Sports Career Termination Increase the Risk.” *Indian J Endocrinol Metab* 2018; **22**: 515-519.
22. **Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW és mtsai:** Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010; **5**: e9085.
23. **Lee JH, Park A, Jin-Oh K és mtsai:** The Role of Adipose Tissue Mitochondria: Regulation of Mitochondrial Function for the Treatment of Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci* 2019; **20**: 4924.
24. **Barbosa MA, Guerra-Sá R, De Castro UG és mtsai:** Physical training improves thermogenesis and insulin pathway, and induces remodeling in white and brown adipose tissues. *J Physiol Biochem*. 2018; **74**: 441-454.
25. **Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A és mtsai:** Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019; **51**: 600-605.
26. **Koh A, Manneras Holm L, Yun N-O és mtsai:** Microbial Imidazole Propionate Affects Responses to Metformin through p38γ-Dependent Inhibitory AMPK Phosphorylation. *Cell Metabol* 2020; **32**: 643-653.
27. **Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE és mtsai:** Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*. 2013; **13**: 435-44.
28. **Chaturvedi N:** The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **76 Suppl 1**: S3-12.
29. **Huysman E, Mathieu C:** Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta Chir Belg* 2009; **109**: 587-594.
30. **Zakin E, Abrams R, Simpson DM:** Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol*. 2019; **39**: 560-569.
31. **Wong RJ, Aguilar M, Cheung R és mtsai:** Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015; **148**: 547-555.
32. **Cobbina, E, & Akhlaghi, F:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug metabolism reviews* 2017; **2**: 197-211.
33. **Son G, Kremer M, Hines IM:** “Contribution of gut bacteria to liver pathobiology.” *Gastroenterol Res Practice* 2010; 453563.
34. **Magalhães PO, Lopes AM, Mazzola PG és mtsai:** Methods of endotoxin removal from biological preparations: a review. *J Pharm Pharm Sci* 2007; **10**: 388-404.
35. **Pfeiffer R:** Untersuchungen über das Cholera Gift. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*. 1892; **11**: 393-412.
36. **Ammori BJ, Leeder PC, King RF és mtsai:** Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality. *J Gastrointest Surg* 1999 May; **3**(3): 252-62.
37. **Windsor AC, Kanwar S, Li AG és mtsai:** Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut*. 1998; **42**: 431-5.
38. **De Arras L, Seng A, Lackford B és mtsai:** An evolutionarily conserved innate immunity protein interaction network. *J Biol Chem* 2013; **288**: 1967-1978.
39. **Ray A, Cot M, Puzo G, Gilleron M és mtsai:** Bacterial cell wall macroamphiphiles: pathogen-/microbe-associated molecular patterns detected by mammalian innate immune system. *Biochimie*. 2013; **95**: 33-42.
40. **Bán O, Lisziewicz J, Nyúl D és mtsai:** A bélmikrobiom szerepe az alkoholos és nem alkoholos zsírmáj kialakulásában, progressziójában. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2019; **5**: 129-134.
41. **Wang L, Li J, Yang K és mtsai:** Comparison and evaluation of non-invasive models in predicting liver inflammation and fibrosis of chronic hepatitis B virus-infected patients with high hepatitis B virus DNA and normal or mildly elevated alanine transaminase levels. *Medicine*, 2020; **99**: e20548.
42. **Alisi A, Carsetti R, Nobili V:** Pathogen- or damage-associated molecular patterns during nonalcoholic fatty liver disease development. *Hepatology*. 2011; **54**: 1500-1502.
43. **Antón M, Rodríguez-González A, Ballesta A és mtsai:** Alcohol binge disrupts the rat intestinal barrier: the partial protective role of oleoylethanolamide. *Br J Pharmacol* 2018; **175**: 4464-4479.

44. **Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J és mtsai:** Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; **63**: 281-91.
45. **Little R, Wine E, Kamath BM és mtsai:** Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World J Gastroenterol*. 2020; **26**: 2768-2780.
46. **Reau NS, Jensen DM:** Vanishing bile duct syndrome. *Clin Liver Dis*. 2008; **12**: 203-217, x.
47. **Shah A, Walker M, Burger D és mtsai:** Link Between Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2019; **53**: 514-522.
48. **Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J és mtsai:** Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nature Microbiology* 2019; **4**: 293-305.
49. **Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A és mtsai:** Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients*. 2019; **1**: 2325.
50. **Hamilton I, Cobden I, Rothwell J és mtsai:** Intestinal permeability in coeliac disease: the response to gluten withdrawal and single-dose gluten challenge. *Gut* 1982; **23**: 202-210.
51. **Leccioli V, Oliveri M, Romeo M és mtsai:** A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence. *Nutrients* 2017; **9**: 1203.
52. **Akira S, Uematsu S, Takeuchi O:** Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; **124**: 783-801.
53. **Tripathi A, Debelius J, Brenner BA és mtsai:** The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; **15**: 397-411.
54. **Gomez H, Ince C, De Backer D és mtsai:** A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014; **41**: 3-11.
55. **Varatharaj A, Galea I:** The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun* 2017; **60**: 1-12.
56. **Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J és mtsai:** Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2016; **73**: 1765-1786.
57. **Negi S, Singh H, Mukhopadhyay A:** Gut bacterial peptides with autoimmunity potential as environmental trigger for late onset complex diseases: In-silico study. *PLoS One* 2017; **12**: e0180518.
58. **Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A és mtsai:** Pre-votella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019; **78**: 590-593.
59. **Mu Q, Kirby J, Reilly CM, és mtsai:** Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2017; **8**: 598.
60. **Horta-Baas G, del Socorro Romero-Figueroa M, Montiel Jarquin AJ:** Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* 2017; 4835189.
61. **Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R és mtsai:** Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019; **5**: 41.
62. **Bouche P:** Neuropathy of the elderly. *Rev Neurol (Paris)* 2020; **176**: 733-738.
63. **Julian T, Glasgow N, Syeed R és mtsai:** Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2019; **266**: 2907-2919.
64. **Jones MR, Urits I, Wolf J és mtsai:** Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol* 2020; **15**: 38-48.
65. **Schwartzlow C, Kazamel M:** Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies: Adding More to the Classification. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; **19**: 52.
66. **Sanjaya A:** Meralgia paresthetica: finding an effective cure. *Postgrad Med* 2020; **132**: 1-6.
67. **Siao P, Kaku M:** A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol* 2019; **39**: 519-530.
68. **Saxena A:** Probiotics as a Potential Alternative for Relieving Peripheral Neuropathies: a Case for Guillain-Barré Syndrome. *Front Microbiol* 2016; **6**: 1497.
69. **Brooks PT, Brakel KA, Bell JA és mtsai:** Transplanted human fecal microbiota enhanced Guillain Barré syndrome autoantibody responses after *Campylobacter jejuni* infection in C57BL/6 mice. *Microbiome* 2017; **5**: 92.
70. **Yuki N, Hartung HP:** Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012; **366**: 2294-2304. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012; **367**(17): 1673.
71. **Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC mtsai:** Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis* 2010; **10**: 643-651.
72. **Willison HJ, Goodyear CS:** Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends Immunol*. 2013; **34**: 453-459.
73. **Onodera M, Mori M, Koga M és mtsai:** Acute isolated bulbar palsy with anti-GT1a IgG antibody subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neurol Sci*. 2002; **205**: 83-84.
74. **Shahrizaila N, Yuki N:** Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 576-83.
75. **Rios D, Wood MB, Li J és mtsai:** Antigen sampling by intestinal M cells is the principal pathway initiating mucosal IgA production to commensal enteric bacteria. *Mucosal Immunol* 2016; **9**: 907-916.
76. **Willison HJ, Yuki N:** Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; **125**(Pt 12): 2591-625.
77. **Ishikawa A, Miyake Y, Kobayashi K és mtsai:** Essential roles of C-type lectin Mincle in induction of neuropathic pain in mice. *Sci Rep* 2019; **9**: 872.
78. **Cai TT, Ye XL, Yong HJ és mtsai:** Fecal microbiota transplantation relieve painful diabetic neuropathy: A case report. *Me-dicine (Baltimore)*. 2018; **97**: e13543.
79. **Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M:** Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; **20**: 86-91.
80. **Clinical Studies Evaluating Effects of Probiotics on Parameters of Intestinal Barrier Function** *Advances in Microbiology* 2013; **3**: 212-221.

Levelezési cím: Dr. Schwab Richárd
 MiND Klinika Kft.
 1024 Budapest, Lövház utca 39. I. em.
 e-mail: mailbox@schwab.hu