Újdonságok a krónikus bélelégtelenségben

ESPEN 2026 – kongresszusi beszámoló

Dr. Horváth Miklós
Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika

MMTT 2026

2026. Október 8.

Visegrád

SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Kiindulópont: mi az endogén intesztinális adaptáció?

„Időfüggő, dinamikus, integrált és akár élethosszig tartó biológiai átprogramozás, amellyel a megmaradt gyomor-béltraktus a bélvesztésre válaszol.”

— Palle Bekker Jeppesen, ESPEN 2026

A béla legnagyobb endokrin szervünk

Az epithel ~1%-a enteroendokrin sejt, több mint 40 regionálisan specializált jelmolekulával (endokrin, parakrin, neurokrin).

Az adaptáció sokdimenziós

Strukturális, endokrin, motoros, szekréciós, vaszkuláris, barrier- és mikrobiális átalakulás együtt.

De Santa Barbara et al., Cell Mol Life Sci 2003; Chaudhri et al. 2006; Jeppesen, ESPEN 2026

MINTA

Enterális hormonok és adaptáció

Preklinikai modell · humán hormonprofilok · terápiás kombinációk

MMTT

Patkány RBS-modell: az adaptáció időrendje

Hím Wistar patkány · a vékonybél 80%-ának (ileum + ileocaecalis billentyű) és a colon 20%-ának reszekciója, jejuno-colon anasztomózis (2-es típusú SBS)

0–7. NAP

Akut fázis

- Testsúly a kiindulás ~85%-ára esik
- Mikrobiom: diverzitás ↓, Lactobacillaceae ↑
- PYY és GLP-1 mára a 7. napon ↑
- Colon-kriptamélység ↑

7–21. NAP

Felépülési fázis

- Hyperphagia: a bevitel közel kétszerese a sham-csoporténak
- Jejunális nyálkahártya-magasság ↑ a 14. naptól
- SGLT1 és PepT1 expresszió ↑ a 14. naptól

21–28. NAP

Stabilizáció

- Testsúly ~95%-on stabilizálódik
- A bevitel platóra ér
- A mikrobiom tartósan átalakult marad

Fouratiet al. 2023; Garrigues et al. 2026; Gillard et al. 2016–17 · Inserm PIMs team (M. Le Gall, F. Joly)

Mikrobiom nélkül elmarad az adaptáció – a GLP-2 pótolja

−13%

végső testsúly, RBS-AB vs. RBS, 3. hét – mérsékelten csökkent hyperphagia mellett

+10%

végső testsúly apraglutid RBS-ben – a kissé csökkent hyperphagia ellenére

+20%

Végső testsúly apraglutid AB-kezelt RBS-ben: a mikrobiom csökkenés hatását teljesen kompenzálta

Az AB-kezelés megszüntette a jejunális hyperplasiát és késleltette a hyperphagiát – a PYY-, GLP-1- és GLP-2-szint azonban **nem változott**.

→A GLP-2 a mikrobiomtól függetlenül is hat.

A heterogén GLP-2-válaszért a mikrobiom, esetleg annak metabolitjai lehetnek felelősek – ez még nyitott kérdés.

Garrigues et al. 2026; Bourgin et al., előkészületben · ESPEN 2026

MINTA

Étkezésre adott hormonválasz a maradék bélanatómiája szerint

Standard vegyes étkezés (679 kcal), 240 perces mintavétel · 31 beteg (9 RBS-IF) + 8 egészséges kontroll · iAUC a kontrollhoz viszonyítva

Hormon	1A Jejunostoma	1B Ileostoma	2 Jejuno-colicus	3 Jejuno-ileális
Gastrin	3,3×	1,4×	2,0×	4,8×
CCK	**2,8× ***	1,5×	**2,4× ***	1,7×
GIP	0,9×	1,5×	1,0×	0,8×
Neurotenzin	0,6×	1,0×	0,15×	1,4×
GLP-1	1,2×	1,1×	1,3×	**2,4× ***
GLP-2	0,8×	1,5×	1,1×	2,9×
PYY	1,6×	1,1×	**5,2× ***	**4,5× ***

≥2× kontroll · 1,5–2× · kontrollhoz hasonló · ≤0,67× · ≤0,5× · * szignifikáns vs. kontroll

iAUC (pmol/l × perc): az éhomi szint fölötti görbe alatti terület 240 percen át, standard étkezés (679 kcal) után. Az értékek a kontrollcsoporthoz viszonyított arányok.

Pinar et al., Clin Nutr 2026;63:106713 · Jeppesen, ESPEN 2026

Nem csak az számít, mennyi bél maradt, hanem az is, melyik „szenzor” szakasz

1A · Jejunostoma

- Éhomi gastrin ↑ (6,1×) · CCK ↑ (2,8×)
- PYY alacsony: szignifikánsan kevesebb, mint a 2. és 3. csoportban
- FXR–FGF19 tengely elveszett
- Nettó szekretor (Jeppesen)

FXR: farnesoid-X-receptor

FGF19: Fibroblast growth factor 19

- Epe enterohepatikus körforgás szabályozás

2 · Jejuno-colicus

- PYY ↑↑ (5,2×)
- CCK ↑ (2,4×)
- Neurotenzin feltűnően alacsony
- GLP-1 és GLP-2 nem tér el

3 · Jejuno-ileális

- A legerősebb L-sejt-válasz: GLP-1 ↑ (2,4×), PYY ↑ (4,5×)
- GLP-2 számszerűen ↑
- CCK normalizált
- Gastrin számszerűen magas, nem szignifikáns

Hipotézis (Jeppesen): a hiperszekréció több, mint gyomorsav termlés. Lehetséges mechanizmusok: a disztális gátlás elvesztése · a proximális szenzoros koordináció zavara · paradox proximális túlstimuláció.

Pinar et al., Clin Nutr 2026;63:106713 · Jeppesen, ESPEN 2026

NEM TITKOS

Melyik hormon melyik hiányt pótolhatja?

Terápiás cél	Hormonok
Gyomorürülés és tranzit lassítása	GLP-1, GLP-2, PYY, CCK, szekretin, GIP, glukagon
Hiperszekréció csökkentése	GLP-1, GLP-2, PYY, GIP, oxintomodulin
Abszorpció ↑ (mikrobolyhok, proliferáció)	GLP-2, GLP-1
Splanchnicus véráramlás ↑	GLP-2, GIP
Barrier-funkció javítása	GLP-1, GLP-2
Immunitás, gyulladás modulálása	GLP-1, GLP-2

GLP-2: nem csak növekedési faktor

Indirekt hat: GLP-2R+ myofibroblastokon és enterális neuronokon át, IGF-1, KGF, NO és VIP közvetítésével. Az enterocytán nincs receptora.

Fékez, csökkenti a szekréciót, fokozza a mesenterialis véráramlást és javítja a barriert.

Jeppesen, ESPEN 2026

NEM

GLP-1 + GLP-2: kiegészítő hatás, de nem univerzális szinergia

9 RBS-beteg (7 jejunostoma, 2-nél a colon fele kontinuitásban) · 72 órás iv. infúzió (1 pmol/kg/perc) · placebokontrollált crossover

Végpont (átlag, naponta)	Placebo	GLP-1	GLP-2	GLP-1 + GLP-2
Széklet/stoma nedves súly (g)	2 160	1864*	1773*	**1656***
Nedves súly abszolút felszívódása (g)	1259	1460	1658*	**1673***
Relatív energiafelszívódás (%)	60,3	66,0*	63,9*	**67,3*†**
Nátrium abszolút felszívódása (mmol)	−55,7	−22,4	−10,6*	**+21,1*†**

*szignifikáns a placebóhoz képest · † a **kombináció** szignifikánsan jobb: energia – a GLP-1-nél és a GLP-2-nél is; nátrium – csak a GLP-1-nél

A kombináció előnye: pozitív nátriummérleg és javuló hidráltság (DEXA: testtömeg 69,7 → 71,9 kg).

GLP-1 RA: liraglutid nyílt pilotvizsgálat, 8 jejunostomás beteg, 8 hét (Hvistendahl, JPEN 2018): stomaürítés −474 g/nap, energiafelszívódás +902 kJ/nap.

GLP-1 RA = GLP-1-receptor-agonista: a GLP-1-receptort aktiváló szerek gyűjtőneve (pl. liraglutid, szemaglutid, exenatid); a GLP-2-szerek GLP-2-analógok.

Madsen KB et al., Regul Pept 2013;184:30–39 · Hvistendahl M et al., JPEN 2018;42:112–121

MTA

Merre tovább: régi szerek új indikációban, új molekulák, precíziós ellátás

Off-label GLP-1RA

- Forgalomban: liraglutid, szemaglutid, tirzepatid stb.
- Ismert biztonságosság, gyorsabb út a klinikumba
- RBS-indikáció nincs – kontrollált adat kell

Kettős agonisták

- Dapiglutid (GLP-1/GLP-2, Zealand): SBS-egérmodellben hatásos (Reiner, JPEN 2022), embernél elhízásban vizsgálták – a fejlesztést 2025-ben szüneteltették
- GLP-1/glukagon és GLP-1/GIP agonisták metabolikus indikációban

Precíziós ellátás

- Step-up vs. step-down helyett egyénre szabva
- Anatómia + szekretor/abszorber fenotípus
- Ismételt metabolikus balance vizsgálat

„A fiziológiát kezeljük, ne csak a tüneteket.”

Jeppesen, ESPEN 2026 · Reiner et al., JPEN 2022 · Zealand Pharma, 2025

MINTA

IFALD

Diagnózis · befolyásolható kóroki tényezők · új terápiák

MINTA

PNALD helyett IFALD: miért számít a szóhasználat?

NEM HASZNÁLANDÓ

PNALD

Parenteral nutrition–associated liver disease – parenterális táplálással összefüggő májbetegség

AJÁNLOTT (ESPEN)

IFALD

Intestinal failure–associated liver disease – bélelégtelenséghez társuló májbetegség

ESPEN-definíció: kóros májfunkció és/vagy radiológiai/szövettani eltérés bélelégtelenségben, más májbetegség, hepatotoxikus tényező vagy epeúti elzáródás nélkül.

A májkárosodás többtényezős – az ok nem csak a parenterális táplálás:

A PT tényezői

- Glükóztúlterhelés, folyamatos (nem ciklizált) PT
- Szójaolaj-alapú lipid, fitoszterolok, ω-6 túlsúly
- Kolin- és esszenciáliszsírsav-hiány

A bélelégtelenség tényezői

- Megszakadt enterohepatikus kör, FGF19-hiány
- Bakteriális túlnövekedés, szepszis, katéterfertőzés
- Az enterális táplálás hiánya

Lal S et al., Clin Nutr 2018 (ESPEN HAN-CIF SIG állásfoglalás) · Bond et al., Aliment Pharmacol Ther 2019 · S. Lal, ESPEN 2026

Hogyan diagnosztizáljuk az IFALD-ot? Kilenc kritériumrendszer

#	Kritérium	Mit céloz	Feltétel
1	Cavicchi	Koleszt ázis	GGT, ALP és konjugált bilirubin közül kettő ≥1,5 × ULN, ≥6 hónapig
2	ConBil	Koleszt ázis	Konjugált bilirubin >0,3 mg/dl, ≥6 hónapig
3	TotBil	Koleszt ázis	Összbilirubin >1 mg/dl és konjugált bilirubin >0,3 mg/dl, ≥6 hónapig
4	AAR-index	Szteatózis	AST/ALT <1, ha az AST és az ALT is > ULN
5	UH-kritérium (EASL)	Szteatózis	Steatosisra utaló echogén máj ultrahangon
6	APRI-index	Fibrózis	[(AST/ULN) × 100] / thrombocytaszám (10^9/l) >0,88
7	FIB-4-index	Fibrózis	Életkor × AST / (thrombocytaszám × √ALT) ≥2,67
8	Luman	Nem osztályozott forma	Bármely kóros májfunkciós érték ≥1,5 × ULN, az otthoni parenterális táplálás (OPT) indítása után >6 hónappal
9	Beath	Nem osztályozott forma	ALP vagy GGT ≥1,5 × ULN és ultrahangon szteatózis

ULN = a normáltartomány felső határa · Az APRI és a FIB-4 eredetileg vírushepatitisre és MASLD-ra validált index.

Morgan et al., Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2019 · S. Lal, ESPEN 2026

A meglévő kritériumok elnézik a súlyos IFALD-ot

9,5%

OPT-függő felnőtteknél krónikus súlyos IFALD (23/242)

26%

közülük egyetlen meglévő kritériumnak sem felelt meg (6/23)

UK gyakorlat (n = 234, 8 centrum)

Tranziens elasztográfia 24%-ban, a szövettani fibrózissal nem korrelált; ELF–(vér)teszt 11%-ban. A biopsziás leletek többnyire leíró jellegűek.

ELF: enhanced liver fibrosis

Krónikus súlyos IFALD (a szerzők munkadefiníciója): biopszián legalább közepes–súlyos fibrózis vagy cirrózis, és/vagy cirrózisnak megfelelő képalkotás, és/vagy cirrózishoz társuló portális hypertensio.

Cipriano et al., JPEN 2024 · Lal et al., Clin Nutr 2018 · Mehta et al., JPEN 2024 · S. Lal, ESPEN 2026

MINTA

Három befolyásolható kóroki tényező az IFALD-ban

PT-takarékosság

BEVÁLT

Stoma-vesztés csökkentése, GI-kontinuitás helyreállítása, enterális (disztális) táplálás.

ÚJ

GLP-2-analógok, DPP-4-gátlás, GLP-1RA.

PT-módosítás

BEVÁLT

Túltáplálás kerülése, ciklizálás, szójaolaj-lipid <1 g/kg/nap, ω-6/ω-3 arány csökkentése, esszenciális zsírsavak.

ÚJ

α-tokoferolban gazdag lipid, kolinpótlás.

Epesav és bél–máj gyulladás

BEVÁLT

Enterális optimalizálás, chymus-reinfúzió, szepszis-prevenció, bakteriális túlnövekedés kezelése.

ÚJ

FXR-agonista/FGF19, UDCA/taurin, orziloben (NST-6179), TGR5, LRH-1, citokin-blokád, mikrobiom-terápia.

JÖVŐ

Fenotípus szerinti terápiás prioritás

Koleszatikus-gyulladásos	Szteatotikus-metabolikus	Kevert / fibrotikus

S. Lal, ESPEN 2026 · Bond et al., Aliment Pharmacol Ther 2019

MINTA

Enterális hormonok és más új szerek a máj szemszögéből

Teduglutid (GLP-2 analóg)

Post-hoc összevont fázis 3 analízis: májenzimek csökkenése a 24. hétre placebóhoz képest.

Glepaglutid (GLP-2 analóg)

Fázis 2: FGF19 ↑, ALP ↓, javuló ICG-clearance – de makrofágaktiváció és májmerevség ↑. Nem törzskönyvezett: az FDA 2024-ben további vizsgálatot kért.

DPP-4-gátlás · GLP-1RA

Endogén GLP-1/-2 ↑; MASLD-ban kedvező adatok, IFALD-ban nincs. GLP-1RA: stoma-output ↓ (kevés adat).

FXR-agonisták · orziloben

FXR RBS-ben korlátozott (kevés ileális felszín). Orziloben: módosított zsírsav, állatmodellekben fibrózis ↓.

Ígéretes, de hosszabb távú humán adatok kellenek.

S. Lal, ESPEN 2026 · Hvistendahl et al., JPEN 2022 · Mignini et al., Biomolecules 2025

NEM TETT

Study és SIG

THRIVE-3 kolinvizsgálat · ESPEN HAN-CIF Special Interest Group

MINTA

Study – THRIVE-3: intravénás kolin-klorid tartós PT mellett

Miért?

- PT mellett ~80% kolinhiányos; a plazma szabad kolin 2 héten belül 33–50%-kal csökken
- Hiány → szteatózis, kolesztázis, hepatocyta-halál; ALT/AST inverz korreláció
- Nincs kolint tartalmazó PT-készítmény; ESPEN 2022: 550 mg–2 g/nap megfontolható
- Gyermek SBS (n = 80): 25%-ban kifejezetten alacsony kolin

Vizsgálati terv

- Fázis 2b/3, ~129 serdülő és felnőtt; első beteg 2026. január
- Nyílt dóziskeresés: 1 / 2 / 4 g/nap, 8 hét
- Kettős vak: alacsony / magas dózis / placebo (2:2:1), 24 hét
- Elsődleges végpont: plazma kolin a 8. héten · másodlagos: szteatózis, LFT
- FDA: orphan drug és fast track

Folyamatban (NCT06910943) · időközi eredmények: 2026 Q4

Előzmény: Buchman RCT (2001, n = 15) – 2 g/nap iv. kolin mellett a szteatózis visszafordult, az ALP csökkent.

T. Vanuytsel (Leuven), ESPEN 2026 – Protara Therapeutics ipari szimpózium · Buchman et al., JPEN 2001 · Protara, 2026

MINTA

SIG – Kihívás: CIPO, enterális dysmotilitás vagy DGBI?

Az ESPEN CIF-regiszterben a „CIPO” kategóriába enterális dysmotilitás és DGBI is bekerült.

	CIPO	Enterális dysmotilitás
Radiológia	Tágult bél, folyadéknívók	Nem tágult bél, kóros tranzit
Szövettan	Inkább myopathiás	Inkább neuropathiás
Manometria	–	Kóros

hEDS: 62%-ban GI-tünet, de a motilitásvizsgálaton átesettek közül csak 12%-ban (5/42) kóros a vékonybél-tranzit; >37% opioidot szed; ARFID ~40%.

CIPO: krónikus intestinalis pseudoobstructio · DGBI: a bél–agy interakció zavara (korábban funkcionális GI kórkép) · hEDS: hipermobilis Ehlers–Danlos-szindróma · ARFID: elkerülő/korlátozó táplálékbeviteli zavar

ESPEN HAN-CIF SIG, ESPEN 2026 · Alomari et al. 2020; Kim et al., Aliment Pharmacol Ther 2025

MMT

Take-home üzenetek

1 Az adaptáció koordinált folyamat: mikrobiom → enteroendokrin válasz → hyperphagia és hyperplasia.

2 Az anatómia határozza meg a hormonális hiányt – a terápiát a hiányzó jelhez kell igazítani.

3 A GLP-1 + GLP-2 kombináció fiziológiailag racionális, de kevés a humán adat.

4 IFALD-ban a meglévő kritériumok elnézhetik a súlyos betegséget; fenotípus-alapú, precíziós megközelítés felé haladunk: GLP-2, kolin, orziloben.

MMTT