

# A nátrium immunmoduláns szerepe

Agócs Róbert István dr.<sup>1</sup> ■ Sugár Dániel<sup>1</sup>  
Pap Domonkos dr.<sup>1, 2</sup> ■ Szabó Attila J. dr.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>MTA–SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest

A magas sófogyasztás általános az iparosodott társadalmakban, és számos civilizációs betegség forrása. A közelmúlt kutatásai hívták fel a figyelmet a nátriummegensúly fenntartásában szerepet játszó új extrarenalis folyamatokra. Rövid távon a bőrszövet nátriumtárolása pufferként szolgál a nátrium ozmotikus tulajdonsága következtében kialakuló, növekvő volumenterheléssel szemben, valamint elősegíti a fertőzések elleni immunválaszt. Hosszú távon azonban a fokozott szöveti nátriumkoncentráció egy adott mértéket meghaladva patofiziológias folyamatokat indíthat be gyulladásos válaszreakció provokálásával. A nátrium immunmoduláns hatásának következtében a veleszületett és szerzett immunrendszer effektorsejtjei aktiválódnak, míg egyes szabályozósejtjei gátlás alá kerülnek, ami végeredményben az immunrendszer egyensúlyának megbomlásával, proinflammatoricus állapottal jár. *In vivo* sóterheléses és sómegvonásos kísérletek eredményei a nátrium betegségek kiváltó és -módosító szerepére utaltak. Így a nátrium és az immunrendszer összefüggése magyarázatot adhat olyan, eddig ismeretlen eredetű betegségek patomechanizmusára, mint a magas vérnyomás (elsődleges, sószenzitív) vagy az autoimmun betegségek, melyek növekvő incidenciájuk miatt nagy terhet rónak az egészségügyi ellátórendszerre. *Orv Hetil.* 2019; 160(17): 646–653.

**Kulcsszavak:** nátrium, immunmoduláció, makrofágok, T-lymphocyták, autoimmunitás

## The immunomodulatory role of sodium

High salt intake, which is common in the Western world, is the cause of several lifestyle diseases. Recent investigations shed light on novel extrarenal processes, which play role in the maintenance of sodium balance. In the short term, sodium storage of the skin may serve as a buffer against volume overload arising from the osmotic properties of sodium. Increased tissue sodium concentration may also potentiate immune response against infections. In the long run, however, tissue sodium concentration over a certain limit may initiate pathophysiological processes by provoking inflammatory response. Due to the immune modulating role of sodium, the effector cells of the innate as well as the adaptive immune system are activated, while certain regulator cells of the same systems are repressed, ultimately resulting in a proinflammatory state characterized by the imbalance of the immune system. Experiments applying dietary salt overload/salt depletion imply the role of sodium in the initiation/exacerbation of several diseases. Thus the relationship between sodium and the immune system may give an explanation to the pathomechanism of diseases with so far unknown origin such as hypertonia (primary, salt sensitive) or autoimmune diseases – all these putting tremendous pressure on the healthcare system due to their increasing incidence.

**Keywords:** sodium, immunomodulation, macrophages, T-lymphocytes, autoimmunity

Agócs RI, Sugár D, Pap D, Szabó AJ. [The immunomodulatory role of sodium]. *Orv Hetil.* 2019; 160(17): 646–653.

(Beérkezett: 2018. szeptember 5.; elfogadva: 2018. december 18.)

### Rövidítések

<sup>1</sup>H-MRI = (H magnetic resonance imaging) hidrogén-mágnesesrezonanciaképzés; <sup>23</sup>Na-MRI = (Na magnetic resonance imaging) nátrium-mágnesesrezonanciaképzés; CCL22 = chemokine (C-C motif) ligand 22; COX-2 = ciklooxygenáz-2; EC = extracelluláris; GAG = glükózaminoglikán; IFN $\gamma$  =

interferon- $\gamma$ ; IL = interleukin; IL23R = interleukin-23-receptor; iNOS = indukálható nitrogén-monoxid-szintáz; LPS = lipopoliszacharid; MCP1 = monocyte chemoattractant protein 1; Na<sup>+</sup> = nátrium; NFAT5 = nuclear factor of activated T-cells 5; p38-MAPK = p38 mitogen-activated protein kinase; SGK1 = serum and glucocorticoid-regulated kinase 1; T<sub>H</sub> = (T-helper

cell) segítő T-sejt;  $TNF\alpha$  = tumornekrózisfaktor- $\alpha$ ;  $T_{reg}$  = (regulatory T cell) szabályozó T-sejt; VEGF-C = (vascular endothelial growth factor C) vasculáris endothelialis növekedési faktor-C; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A táplálkozási szokások – beleértve a sófogyasztást is – alapvetően megváltoztak az elmúlt néhány évszázad során. Bár a szervezet számára kis mennyiségű nátrium ( $Na^+$ ) is elegendő a homeosztázis fenntartásához, az átlagos napi  $Na^+$ -bevitel (3,95 g/nap világszerte [1]) jóval meghaladja az Amerikai Szív Szövetség (American Heart Association; 1,5 g/nap) és az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO; 2,0 g/nap) által ajánlott határértékeket [2, 3]. Az emberi szervezet azonban, amely a szárazföldi lét során a sókonzerválásra rendezkedett be, nem tudott alkalmazkodni a gyors ütemben növekvő sófogyasztáshoz. Régóta feltételezik, hogy ez a tény összefügg a sószenzitív hipertóniában és cardiovascularis betegségekben szenvedők növekvő számával. Ennek okát sokáig kizárólag a  $Na^+$ -homeosztázis és az extracelluláris (EC) térfogat közötti összefüggésben látták. A túlzott mértékű konyhasó-fogyasztás által okozott egészségkárosodás azonban továbbra is vitatott téma, ami annak is tulajdonítható, hogy a populáció egyedei eltérő mértékben reagálnak a sóbevitel emelkedésére [4], továbbá feltételezhető a térfogat-szabályozástól eltérő mechanizmusok fennállása is.

Sószenzitív egyedekben a tartós, fokozott sóbevitel és a cardiovascularis morbiditás kapcsolata ismert ugyan, de a pontos molekuláris mechanizmus feltárása még várat magára. A  $Na^+$  immunrendszerre gyakorolt hatásának ismeretében talán választ kaphatunk a kérdésre. E mechanizmus révén a  $Na^+$  további betegségek (például autoimmun betegségek) kiváltó vagy módosító tényezőjeként is felmerült, így közelebb kerülhetünk e kórképek jobb megértéséhez és gyógyításához. Közleményünkben összefoglaljuk a  $Na^+$  immunmoduláns szerepéről meglévő ismereteket és annak kulcsszerepét az előbb említett betegségekben.

## Nátriumakkumuláció a szervezetben

Állatkísérletek igazolták, hogy egyes szövetek – mint a bőr és az izom – képesek  $Na^+$ -ot tárolni [5, 6]. Újabb vizsgálatok, köztük saját vizsgálataink is alátámasztották, hogy a diétával bevitt többlet- $Na^+$  egy része glükózaminoglikán (GAG)-molekulákhoz kötődve raktározódik a bőrben [7, 8]. A sómegvonáskor csökkenő, sóterheléskor növekvő GAG-mennyiség arra utal, hogy a bőrszövet  $Na^+$ -raktározása aktív folyamat, amely a sóbevitel növekedésére, illetve csökkenésére is adekvátan reagál a GAG-ok össz mennyiségének, polimerizációjának és töltéssűrűségének változtatásával [7–9].

Mérések bizonyították, hogy sóterheléskor a plazma  $Na^+$ -koncentrációja csupán rövid ideig és kismértékben

emelkedik az átlagos 140 mmol/l fölé, ezzel ellentétben a bőr interstitiumában akár 180 mmol/l-es koncentrációt is mértek [8, 10]. Vagyis a szervezetben felhalmozódó  $Na^+$ -többlet nem egyenlítődik ki az EC folyadékterek között, a bőr interstitiuma önálló kompartmentként viselkedik.

Emberek rövid távú sóterhelésével igyekeztek bizonyítani a  $Na^+$ -raktárak meglétét és méretét. Bebizonyosodott, hogy egészséges személyek jelentős mennyiségű, hipertóniás sóinfúzióval bejuttatott  $Na^+$ -ot képesek megkötni [11].

A technológia fejlődésének köszönhetően – nagy felbontású  $^{23}Na$ -MRI és  $^1H$ -MRI képalkotással – már képesek vagyunk noninvazív módon, *in vivo* meghatározni egyes szövetek  $Na^+$ -koncentrációját és ezzel párhuzamosan víztartalmát is. E módszerekkel már emberekben is sikerült igazolni a  $Na^+$ -raktárak jelenlétét, melyeket korábban állatok bőrében és vázizomzatában írtak le [12, 13].

Fontos megjegyezni, hogy a szöveti  $Na^+$ -raktárak növekedésére nemcsak a sóterhelés, hanem bizonyos (pato) fiziológiás állapotok is hajlamosítanak. 5/6 nephrectomián átesett egereket magas sótartalmú diétán tartva mind a szív, mind a hasfal  $Na^+$ -tartalma nőtt [14]. MRI-méréseknek köszönhetően kiderült továbbá, hogy hipertóniában, akut és végstádiumú veselégtelenségben szenvedő betegek bőrében és izmaiban ugyancsak magasabb  $Na^+$ -tartalom mérhető [15–18]. Az utóbbi betegcsoport hemodialízis kezelése következtében a  $Na^+$ -raktárak mobilizálódását tapasztalták. Szisztémás sclerosisban szintén magasabb értékeket kaptak, amellettt hogy e kötőszöveti betegségben nő a GAG-mennyiség a bőrben [19].

## A nátrium mint immunmoduláns

Az immunmoduláció az immunrendszer vagy egyes immunfolyamatok exogén/endogén tényezők által előidézett változása. A változás magában foglalja az immunfolyamat mérséklését vagy éppen fokozódását is. Az utóbbi években számos *in vitro* és *in vivo* bizonyíték gyűlt össze, melyek alátámasztják a  $Na^+$  immunmoduláns hatását.

A  $Na^+$  és az immunrendszer kapcsolata először a magas vérnyomás kapcsán merült fel, ugyanis a betegség patomechanizmusában a túlzott  $Na^+$ -fogyasztás mellett egyre inkább tisztázódott az immunsejtek jelentősége is [20]. Egyre több kutató fedezett fel összefüggést a  $Na^+$ -bevitel és az immunrendszer között. Az áttörést *Titze és munkatársainak* eredménye jelentette, akik leírták, hogy sóterhelést követően a  $Na^+$ -raktárként szolgáló bőr interstitiumát makrofágok infiltrálják [21]. A hipertóniás környezet eredményeképpen nő bennük a nuclear factor of activated T-cells 5 (NFAT5) transzkripciós faktor mennyisége.

A NFAT5 lehetővé teszi a szervezet sejtjei számára az ozmotikus stresszhez való adaptációt [22, 23].

1. táblázat | NFAT5 által szabályozott, gyulladással összefüggő gének

Gének	+/-	Funkció	Referencia
CXCL1, -2, -3	+		[27]
MCP1	+		[28, 29]
IL1 $\alpha$	+		[30]
IL6	+	Citokin/ Chemokin	[30]
IL8	+		[31]
IL10	-		[32]
IL17A	+		[26]
TNF $\alpha$	+		[33]
COX2	+	Enzim	[34]
iNOS	+		[25, 30]

COX2 = ciklooxygenáz 2; CXCL = chemokine (C-X-C motív) ligand; IL = interleukin; iNOS = indukálható nitrogén-monoxid-szintáz; MCP1 = monocyte chemoattractant protein 1; NFAT5 = nuclear factor of activated T-cells 5; TNF $\alpha$  = tumornekrózisfaktor- $\alpha$   
+ = serkentés; - = gátlás

A NFAT5-öt azonban nemcsak a makrofágok, hanem a szervezet minden sejtje képes kifejezni. A sejt ozmoregulációjának módosítását végző fehérjék (ozmoprotektív gének) [22–24] mellett számos gyulladáscitokin expresszióját is elősegíti (1. táblázat) [25–34]. Ezáltal a NFAT5 nemcsak a sejtek hipertonicitás elleni egyéni túlélését biztosítja, hanem kapcsolatot teremt az immunrendszerrel is.

A Na<sup>+</sup> immunmoduláns hatására további jó példát szolgáltat két humán vizsgálat. Egészséges önkéntesek vérében sóterhelést követően megnőtt a monocyták száma – azon sejteké, amelyekből a szöveti makrofágok is származnak [35, 36]. Az IL6 és IL23 gyulladáscitokin mennyiségi növekedését is tapasztalták az antiinflammatoricus IL10 csökkenése mellett.

A Na<sup>+</sup> makrofágokra gyakorolt *in vitro*, közvetlen hatásaként azt is sikerült bizonyítani, hogy a makrofágok képesek Na<sup>+</sup>-koncentrációgradiens mentén vándorolni [37]. A jelenség dóziszfüggő, a 10–40 mmol Na<sup>+</sup>-mal növelt oldatok irányába egyre inkább nő a vándorlási hajlam. Hasonló ozmolalitású urea- vagy mannitololdatok nem váltották ki ugyanezt a hatást. A koncentráció további emelésével pedig már romlott a sejtek viabilitása. A mechanizmus mögött húzódó folyamatok egyelőre ismeretlenek, az azonban biztos, hogy a makrofágok számára a Na<sup>+</sup> is kemoattraktánsként működik.

## A nátrium kapcsolata az immunrendszer sejtjeivel

### *Monocyta/Makrofág/Dendritikus sejt*

A makrofágok a veleszületett immunrendszer heterogén sejtpopulációját képviselik. A keringő monocyták szöveti penetrációjakor differenciálódnak makrofágokká vagy

dendritikus sejtekké. Feladatuk többek között a fertőző ágensekkel szembeni védekezés, a szöveti regeneráció, de nem utolsósorban az immunfolyamatok szabályozása is. Az utóbbi években az alábbi *in vivo* és *in vitro* bizonyítékok jelentek meg a Na<sup>+</sup>-nak a monocyta/makrofág sejtvonalra gyakorolt hatásáról.

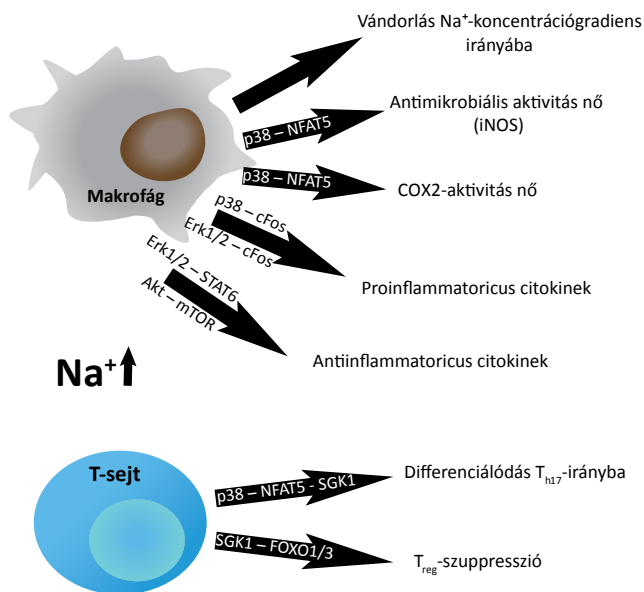
Egészséges önkéntesekkel végzett kutatások világítottak rá, hogy a sóbevitel mértéke és a vérben fellelhető monocyták száma között pozitív korreláció áll fenn [35]. Számos tanulmány hívta fel a figyelmet a makrofágok bőrben való megjelenésére és az ott kifejtett protektív szerepükre a sóterheléssel összefüggő magas vérnyomás kialakulásában (lásd 'Magas vérnyomás' fejezet) [10, 21, 38].

A bőr magas Na<sup>+</sup>-tartalmának biológiai előnyét kutatva igazolták a p38-MAPK/NFAT5/iNOS útvonal aktiválódását, amely hatékonyabbá teszi a makrofágok lokális fertőzéssel szembeni reakcióját [25]. Ugyanakkor azt is megfigyelték, hogy hipertóniás sóoldat perioperatív adását követően kevesebb posztoperatív fertőzés, illetve szövődmény fordult elő, a mortalitás pedig csökkent [39].

Feladataik sokféleségéhez mérten a makrofágok aktivációs állapota széles spektrumot ölel fel egészen a proinflammatoricus M1 típustól az antiinflammatoricus M2 típusig, melyekhez eltérő transzkripciós profil tartozik [40]. A két véglet között azonban számos alternatív aktivációs állapot is megtalálható a kiváltó stimulus függvényében. Nemrégiben sikerült azonosítani humán és egéregedetű makrofágok egy új aktivációs állapotát +50 mmol Na<sup>+</sup>-tartalmú közegben [41]. E sejtek megnövekedett proinflammatoricus (például MCP1, IL1 $\beta$  IL8), valamint csökkent antiinflammatoricus (például CCL22 = chemokine [C-C motív] ligand 22) génexpressziós mintázattal rendelkeztek (1. ábra). A Na<sup>+</sup> makrofágokra gyakorolt direkt proinflammatoricus hatását bizonyítja továbbá, hogy a magas Na<sup>+</sup>-koncentráció fokozza a lipopoliszachariddal (LPS) kezelt sejtek gyulladáscitokinreakcióját, viszont csökkenti az IL4-gyel és IL13-mal kezelt sejtek antiinflammatoricus hatását [41, 42].

A fenti eredmények ellenére akadnak ellentétes vélemények. Ezek szerint a makrofágok és dendritikus sejtek inkább antiinflammatoricus módon reagáltak a magas Na<sup>+</sup>-koncentrációjú környezetre [43, 44].

Az eddigi adatok alapján kijelenthetjük, hogy a Na<sup>+</sup> hatással van a makrofágokra (1. ábra). E sejtek – melyek a Na<sup>+</sup> direkt célpontjai – részt vehetnek a túlzott sófogyasztás káros következményeinek kialakításában. A Na<sup>+</sup> immunsejtekre kifejtett hatásai azonban nem minden esetben és feltétlenül károsak. A makrofágok Na<sup>+</sup>-érzékenysége, szöveti felhalmozódása és a szöveti hipertonicitásra adott válasza elengedhetetlen az interstitialis elektrolit-összetétel és az immunvédekezés szabályozásában is. Egyelőre azonban nem ismertek azok a körülmények, melyek a gyulladás szempontjából meghatározzák a Na<sup>+</sup>-ra adott immunválasz irányát.



1. ábra Magas Na<sup>+</sup>-koncentráció hatása makrofágokra és T-sejtekre az ismert molekuláris útvonalak feltüntetésével [26, 45]

Akt = protein kinase B; Erk1/2 = extracellular signal-regulated kinase; mTOR = mammalian target of rapamycin; NFAT5 = nuclear factor of activated T-cells 5; SGK1 = serum and glucocorticoid-regulated kinase 1; STAT6 = signal transducer and activator of transcription 6

### T-sejtek

Az adaptív immunrendszer részét képezik a T-sejtek. Hagyományos besorolás szerint két nagy csoportjukat különböztetjük meg: a CD8<sup>+</sup> citotoxikus és a CD4<sup>+</sup> T<sub>helper</sub> (T<sub>h</sub>) típusokat. Az utóbbiak a megfelelő citokin-környezet következtében különféle irányba differenciálódhatnak: effektor- (végrehajtó) sejtekre (például T<sub>h1</sub>, T<sub>h2</sub>, T<sub>h17</sub>), valamint az immuntolerancia szempontjából nélkülözhetetlen T<sub>regulator</sub> (T<sub>reg</sub>)-sejtekre. E különböző funkcióval rendelkező sejtek együttműködése szükséges a szervezet hatékony, ámde szabályozott keretek között lejátszódó immunreakcióihoz. A sejtek összetételének bármilyen irányú változása veszélyezteti ezt az érzékeny egyensúlyt, és rövid vagy hosszú távon káros következményekkel járhat.

A közelmúltban igazolódott, hogy a Na<sup>+</sup>-bevitel változására nem csak a makrofágok reagálnak. A Na<sup>+</sup> által megnövelt EC ozmolalitás közvetlenül befolyásolja a T-sejtek viselkedését:

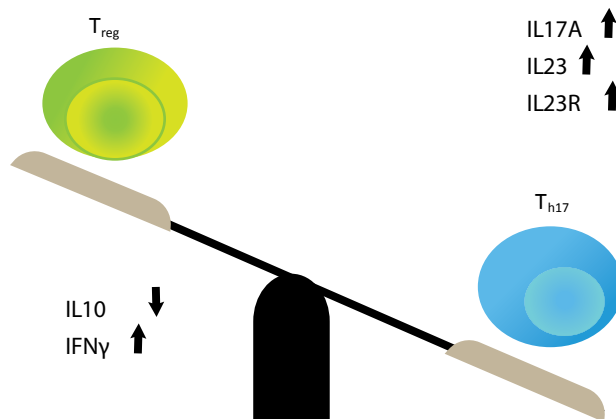
– *In vitro* és *in vivo* eredmények alapján a magas Na<sup>+</sup>-koncentráció elősegíti a humán és egérszabványú, naiv CD4<sup>+</sup> T-sejtek differenciálódását patogén, proinflammatoricus citokineket termelő T<sub>h17</sub>-fenotípus irányába (1. ábra) [26, 45]. E hatást a p38-MAPK/NFAT5/SGK1 (SGK1 – serum and glucocorticoid-regulated kinase 1) útvonal közvetíti, fokozva az IL23-receptor (IL23R) expresszióját, mely receptorhatás a T<sub>h17</sub>-sejtek kialakulásában és működésében rendkívül fontos. Az SGK1 gátlásával azonban elmaradt az IL23R ex-

pressziónövekedése, így sikerült csökkenteni a T<sub>h17</sub>-sejtek differenciálódását, valamint a rájuk jellemző IL17A-molekula mennyiségét is. Nem meglepő módon ugyanilyen irányú hatást értek el NFAT5- és p38-gátlással is, amelyek az SGK1 szabályozását végzik. Az, hogy a T-sejtek fokozott IL23R-expresszióval válaszolnak a Na<sup>+</sup>-terhelésre, azért is érdekes tény, mert egészséges önkéntesek sóterhelésekor számos proinflammatoricus citokin mellett az IL23 szintjét is magasabbnak találták [35]. E két hatás eredményeként (magasabb IL23-szint és fokozott IL23R-expresszió) könnyen elképzelhető a T<sub>h17</sub>-irányba történő, fokozott ütemű differenciálódás.

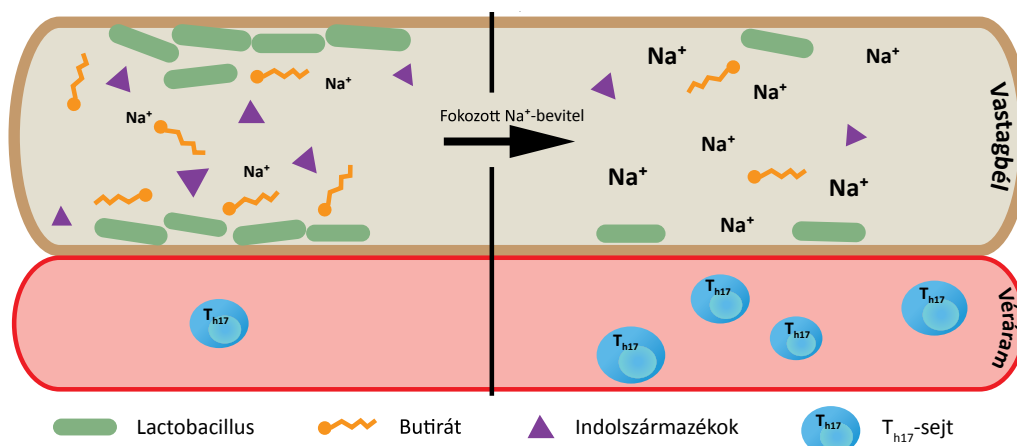
– A Na<sup>+</sup> indukálta T<sub>h17</sub>-aktiváció mellett további megfigyelések is alátámasztják, hogy a Na<sup>+</sup> a T-sejtek diszregulációját idézi elő. Szabályozó T<sub>reg</sub>-sejtek szuppresszív funkciójának csökkenését tapasztalták *in vitro* és *in vivo* sóstressz következményeként [46]. Az SGK1/interferon-γ (IFNγ) útvonal aktivációjának ténye nem csupán a gyulladásgátló szerep elvesztését jelentette, hanem a T<sub>reg</sub>-sejtek T<sub>h1</sub>-effektor-fenotípusba való átmenetét is (1. ábra).

A T<sub>h17</sub>-sejtek krónikus gyulladások és autoimmun folyamatok résztvevői, a T<sub>reg</sub>-sejtek pedig részben e kóros mechanizmusokat hivatottak megfékezni [47]. Ezáltal a T<sub>h17</sub>- és T<sub>reg</sub>-sejtek aránya (T<sub>h17</sub>/T<sub>reg</sub>) az érdeklődés középpontjába került. Egészséges önkéntesek bevonásával vizsgálták e két szubtypus arányát sóterhelés során [48]. Az időtartam függvényében mindig ellentétesen, noha más-más irányba változott a két sejttypus mennyisége a vérben. Már az első nap után csökkent a T<sub>h17</sub>/T<sub>reg</sub> sejtek aránya, ez azonban a 4–10. nap között folyamatosan nőtt, majd a 17. napra visszaállt az egészséges egyéneknél mért értékre. Ez is azt jelzi, hogy élettani körülmények között a T<sub>reg</sub>-sejtek szabályozó funkciója és annak megőrzése elengedhetetlen a T<sub>h17</sub>-sejtek Na<sup>+</sup> indukálta kóros működésének visszaszorításában (2. ábra).

A magas sóbevitel és a T-sejtek közötti közvetett kapcsolatra hívja fel a figyelmet a bélflóra összetételének változása. Magas sótartalmú diéta következtében egyes erre érzékeny baktériumtörzsek (például *Lactobacillus* specie-



2. ábra A magas sóbevitel felboríthatja a T<sub>h17</sub>- és T<sub>reg</sub>-sejtek közötti egyensúlyt, ami autoimmun betegséghez is vezethet



3. ábra | A bélflóra összetételében bekövetkező változások fokozott Na<sup>+</sup>-bevétel során. A sóérzékeny törzsek (például *Lactobacillus*) kiszorulnak, és néhány állatuk termelt metabolit hiányában nő a T<sub>h17</sub>-sejtek száma a bélfalban és a vérben [49–51]

sek) eltűnnek, hiányuk pedig magasabb T<sub>h17</sub>-sejt-számmal jár. Mindez arra utal, hogy e baktériumtörzsek olyan metabolitokat (butirát, indolszármazékok) állítanak elő, amelyek a T<sub>h17</sub> irányba történő differenciálódást képesek gátolni (3. ábra) [49–51].

Az eredmények alátámasztják a Na<sup>+</sup> – mint környezeti faktor – direkt és indirekt szerepét a T-sejtek diszregulációjában. A Na<sup>+</sup>-terhelés bizonyos körülmények között felboríthatja a végrehajtó és szabályozó T-sejtek egyensúlyát, ezzel pedig kóros folyamatok indulhatnak el.

### A nátrium immunmoduláns hatása egyes betegségekben

A Na<sup>+</sup> – mint az EC tér meghatározó kationja – ozmotikus hatásánál fogva befolyásolja a sejten kívüli tér folyadék tartalmát, így hatással van az intravascularis térfogatra is. Ezért alakultak ki azok az orvosi ajánlások, melyek egyes betegségekben sómegvonást javasolnak kiegészítő terápiaként. Ilyen kórállapot a magas vérnyomás, a vesebetegség, a szívbetegség, illetve a májcirrhosis is. A specifikus gyógyszerek mellett a sómentes diéta hozzájárul a volumenterhelés csökkentéséhez, ami kedvezően befolyásolja e betegségek tüneteit és kimenetelét.

A korábban összefoglalt információk alapján azonban a Na<sup>+</sup> nem csupán a volumen változtatásával hat egyes kórállapotokra. Az immunrendszer befolyásolásával egyéb betegségek kiváltó és/vagy módosító tényezőjeként játszhat szerepet, ami új kapukat nyitott meg eddig ismeretlen eredetű betegségek patomechanizmusának megértésében. A legnagyobb figyelmet a hipertónia és az autoimmun betegségek kapták, mivel kialakulásukban jól ismertek azok a T<sub>h17</sub>-sejtek, melyeket a Na<sup>+</sup> indukálni képes.

#### Magas vérnyomás

A fokozott konyhasóbevitelt már hosszú ideje a magas vérnyomás egyik rizikótényezőjeként tartjuk számon. Nem régóta ismert azonban a hipertónia részben im-

munsejtek mediálta gyulladásos eredete [20]. E két állítás összekapcsolásával született meg az a koncepció, miszerint az immunrendszer jelentheti a kapcsolatot a sóbevitel és a magas vérnyomás között.

*Titze és mtsai* a következők szerint demonstrálták a szöveti Na<sup>+</sup>-raktározás jelenségét. Az interstitiumban nagy mennyiségben fellelhető, jelentős negatív töltéssel rendelkező, poliszacharid GAG-ok Na<sup>+</sup>-kötő képességük segítségével csökkentették a sóbevitel következtében kialakuló magas vérnyomást. Ez pufferrendszert jelentett a Na<sup>+</sup>-terheléssel szemben [5]. Ezt követően kimutatták és bebizonyították egy szabályozó kaszkádot a bőrben, amely központi szerepet tölt be a szöveti Na<sup>+</sup>-homeosztázis szabályozásában [21]. A bőr interstitiumának negatíván töltött GAG-makromolekuláihoz kötődik a többlet-Na<sup>+</sup>, majd az így kialakuló hipertonicitást a bőrt infiltráló makrofágok érzékelik. A bennük kialakuló molekuláris választ a NFAT5 transzkripció faktor közvetíti, aminek következtében nő a ciklooxygenáz-2 (COX2), majd a VEGF-C fehérjék expressziója, és így bővül a nyirokkapilláris-hálózat is [21, 52]. A bővülő nyirokrendszer szintén véd a tenzióemelkedéssel szemben, ugyanis a rendszer egyes elemeinek (makrofág, NFAT5, COX2, VEGF-C) gátlásakor szignifikánsan csökkent a nyirokkapillárisok száma, és tenzióemelkedést tapasztaltak a patkányokban. A nyirokkapillárisok vélhetően befogadják a többletvolumen egy részét, és a szervezet igényeinek megfelelően folyamatosan visszajuttatják a vérkeringésbe. Ez utóbbi, vagyis a Na<sup>+</sup>-clearance szintén fontos komponense a szabályozásnak, ami rövid távon a makrofágok aktív, szabályozott részvételével valósul meg.

Ugyanakkor a nyirokkapillárisok proliferációja is bizonyítja, hogy egy határon túl a Na<sup>+</sup>-raktározás kedvezőtlen lehet a szervezet számára. A nyirokutak proliferációjának kimerülésével a lerakódó Na<sup>+</sup>-többlet túlzott gyulladásos választ válthat ki.

A hipertónia gyakorisága az életkor előrehaladtával nő. Éppen ezért érdekes, hogy idősebb emberekben több Na<sup>+</sup> mutatható ki a szöveti Na<sup>+</sup>-raktárakban <sup>23</sup>Na-MRI

képkalkotással, mint fiatalabb egyéneknél [17]. A refrakter hipertóniában szenvedő betegekben még magasabb volt ez az érték, ráadásul a vérnyomás és a Na<sup>+</sup>-tárolás között pozitív korreláció is kimutatható volt.

Végstádiumú veseelégtelenségben, valamint rendszeres hemodialízisben részesülő betegekben szintén nagyobb mértékű a szöveti Na<sup>+</sup>-raktározás, mint egészséges emberekben [15]. E betegek vérében kisebb a VEGF-C koncentrációja, ami a csökkent bőr-Na<sup>+</sup>-elimináció révén magyarázza a magas szöveti Na<sup>+</sup>-tartalmat.

Egyes bélbaktériumok – *Lactobacillus* species – meglehetősen érzékenyek a környezet Na<sup>+</sup>-tartalmának emelkedésére, hiányuk következtében pedig megnő a vérben előforduló T<sub>h17</sub>-sejtek száma, és sószenzitív magas vérnyomás alakul ki. *Lactobacillus*-szupplementáció adásakor viszont csökkent a vérnyomás [51].

A fenti eredmények hozzáegíthetnek az ismeretlen eredetű magas vérnyomás patomechanizmusának jobb megértéséhez, illetve új vérnyomáscsökkentő gyógyszerek kifejlesztéséhez. A szöveti Na<sup>+</sup>-koncentráció emelkedésének – mint kiváltó tényezőnek – bizonyításával kézenfekvőnek tűnne gyógyszeres úton csökkenteni a raktár kapacitását vagy fokozni a raktárból történő Na<sup>+</sup>-ürülést mértékét a magas vérnyomás kezeléseként, bár sószenzitív magas vérnyomás esetén továbbra is a megelőzés, vagyis a kellően alacsony sóbevitel jelentené a megoldást.

### Autoimmun betegségek

Az autoimmun betegségek incidenciája növekvő tendenciát mutat, így a betegség kiváltó/módosító tényezőjeként felmerül egyes környezeti faktorok, így a konyhasó szerepe is. A Na<sup>+</sup> immunsejtekre – főleg T<sub>h17</sub>-sejtekre – gyakorolt hatása miatt élénk érdeklődést váltott ki a kutatók körében a sófogyasztás összefüggése az autoimmun betegség kialakulásával és lefolyásával.

### Sclerosis multiplex

Érdekes tény, hogy a központi idegrendszerben is megfigyeltek Na<sup>+</sup>-tárolást sóterhelést követően [53]. Ráadásul sclerosis multiplexben – mely betegség kialakulása az utóbbi időben szoros összefüggésbe került a magas sóbevitellel – a laesiók mentén magasabb Na<sup>+</sup>-tartalmat lehet látni <sup>23</sup>Na-MRI képkalkotással [54].

A sclerosis multiplex állatmodelljét használva kiderült, hogy a magas sóbevitel súlyosbítja a betegséget, és gyorsítja annak lefolyását [26, 45]. E károsító hatás a CD4<sup>+</sup> T-sejtek SGK1-függő mechanizmusa révén valósult meg [45].

Emberekben kevés vizsgálat történt, s ezek is ellentmondásosak. *Farez és mtsai* leírták, hogy az exacerbációk száma pozitív összefüggést mutat a sófogyasztás mértékével [55]. Ugyanakkor egy WHO által készített tanulmányból ellentétes következtetéseket lehet levonni [56]. A kapcsolat tisztázása céljából további vizsgálatok szükségesek.

### Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegség és a Na<sup>+</sup>-bevitel összefüggése kézenfekvő, hiszen a szervezet a bélben találkozik először és nagy mennyiségben a bevitt Na<sup>+</sup>-mal. Vad típusú egerek sóterhelésekor – az *in vitro* eredményeknek megfelelően – a T<sub>h17</sub>- és T<sub>reg</sub>-sejtek egyensúlya felborult [57]. Ennek lokális, szöveti következménye is van: a bél nyálkahártyájában megnőtt a T<sub>h17</sub>-sejtek száma és az IL17A-molekula termelése, mely jól ismert résztvevője a gyulladásos bélbetegségek patomechanizmusának [45, 57]. Ugyanakkor nagyobb számban jelentek meg működésképtelen T<sub>reg</sub>-sejtek is [46].

A sóterheléssel kombinált experimentális colitis állatmodelljében a betegség súlyosbodását tapasztalták. Ennek hátterében egyes szerzők az SGK1-út vonal [58], míg mások a *Lactobacillus* törzs csökkenő butiráttermelésének szerepét hangsúlyozták (3. ábra) [50].

A kevés számú humán vizsgálat eredménye sem egybehangzó. A Nurse's Health Study nem talált szignifikáns kapcsolatot a magas sófogyasztás és a Crohn-betegség kialakulásának kockázata között, ellenben érdekes módon a káliumbevitel negatívan korrelált vele [59]. A jelenség magyarázatát adja az az önkénteseken végzett vizsgálat, amelyben Na<sup>+</sup>-terhelést követően a párhuzamosan adott kálium az SGK1-útvonalon hatva csökkentette a Na<sup>+</sup> által okozott IL17A-termelést [60].

A túlzott sóbevitel tehát a gyulladásos T<sub>h17</sub>-sejtek aktivációján túl a gátló T<sub>reg</sub>-sejtek gátlásával is képes lehet autoimmun folyamatok elindítására, fenntartására és fokozására. A kísérleti eredmények biztatóak arra nézve, hogy a sóbevitel mérséklése vagy az SGK1-út vonal gátlása jótékony hatással lehet autoimmun betegségben szenvedők esetén.

### Következtetés

Az utóbbi néhány évtized kutatásainak fényében gyökeresen megváltozott a só- és vízháztartásról alkotott gondolkodásunk.

Na<sup>+</sup>-akkumuláció figyelhető meg különböző szövetekben, mind fiziológiás, mind patológiás körülmények között, és a megnövekedett Na<sup>+</sup>-koncentráció közvetlen és közvetett úton befolyásolhatja az immunrendszer működését. A Na<sup>+</sup> által előidézett immunmoduláció életlen jelenség bizonyos fiziológiás folyamatokban (például fertőzések leküzdése, vérnyomás-szabályozás a bőrben), ha azonban az immunrendszer egyensúlya túlzott mértékben átbillen a gyulladás irányába, akkor kóros állapot (például magas vérnyomás, autoimmunitás) alakulhat ki. A makrofágok és T-sejtek funkciójának változtatásával a szervezet számára előnyös és hátrányos folyamatok is beindulhatnak. Az immunválasz eredője valószínűleg sok tényező függvénye, például a környező Na<sup>+</sup>-koncentráció mértéke, időtartama, a genetikai tényezők és egyéb párhuzamos hatások, amelyek felerősítik vagy gyengítik az immunfolyamatokat. Éppen ezért továbbra sem tud-

juk, hogy a túlzott mértékű sófogyasztás és -tárolás milyen feltételek mellett és melyik egyénben okoz egészségkárosodást.

További jól megtervezett humán epidemiológiai vizsgálatok szükségesek a sóbevitel betegségekre gyakorolt immunmoduláns hatásának bizonyítására, valamint a sófogyasztás egészségügyi határértékének pontosabb megállapítására. A feladat korántsem egyszerű, hiszen a sófogyasztás becslésére használt vizelet- $\text{Na}^+$ -koncentráció-mérés megtévesztő eredményeket adhat. A  $\text{Na}^+$ -ürítés cirkadián ritmusa miatt 3–4 mintából lehet következtetéseket levonni a  $\text{Na}^+$ -bevitelt illetően.

A szöveti  $\text{Na}^+$ -szint szabályozásának megértése terápiás lehetőségeket rejt magában. A lokális  $\text{Na}^+$ -koncentráció emelése fokozhatná a fertőzések elleni védekezést, míg a  $\text{Na}^+$ -akkumuláció gátlásával esély nyílhat a túlzott gyulladási reakciók csökkentésére a  $\text{Na}^+$ -indukált immunsejt-aktiváció mérséklésével. Jövőbeli vizsgálatok segítségével a sóbevitel csökkentése, a  $\text{Na}^+$  immunmoduláció irányába ható molekuláris útvonalának gátlása vagy a bélflóra összetételének változtatása számos gyulladási eredetű betegség kezelésére nyújthat megoldást.

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása az OTKA K125470., a 20382-3/2018 FEKUTSTRAT, az MTA támogatott kutatócsoport, valamint az ÚNKP-17-3-III-SE-31. pályázatok támogatásával valósult meg.

**Szerzői munkamegosztás:** A. R. I.: A szakirodalom kutatása, elemzése, az összefoglaló dolgozat megírása, szerkesztése. S. D.: Irodalomgyűjtés, a kézirat javítása. P. D.: Laboratóriumi mérések kivitelezése. Sz. A. J.: Szakértői feladat ellátása, stilisztikai korrekció elvégzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk *Tulassay Tivadar* professzor úrnak értékes szakmai tanácsaiért.

## Irodalom

- [1] Powles J, Fahimi S, Micha R, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open* 2013; 3: e003733.
- [2] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: Sodium intake for adults and children. World Health Organization, Geneva, 2012.
- [3] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2960–2984.
- [4] Iatrino R, Manunta P, Zagato L. Salt sensitivity: challenging and controversial phenotype of primary hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18: 70.
- [5] Titze J, Krause H, Hecht H, et al. Reduced osmotically inactive  $\text{Na}^+$  storage capacity and hypertension in the Dahl model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002; 283: F134–F141.
- [6] Titze J, Lang R, Ilies C, et al. Osmotically inactive skin  $\text{Na}^+$  storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 285: F1108–F1117.
- [7] Sugár D, Agócs R, Tatár E, et al. The contribution of skin glycosaminoglycans to the regulation of sodium homeostasis in rats. *Physiol Res*. 2018; 67: 777–785.
- [8] Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive  $\text{Na}^+$  storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287: H203–H208.
- [9] Schafflhuber M, Volpi N, Dahlmann A, et al. Mobilization of osmotically inactive  $\text{Na}^+$  by growth and by dietary salt restriction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292: F1490–F1500.
- [10] Wiig H, Schroder A, Neuhofer W, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest*. 2013; 123: 2803–2815.
- [11] Olde Engberink RH, Rorije NM, van den Born BH, et al. Quantification of nonosmotic sodium storage capacity following acute hypertonic saline infusion in healthy individuals. *Kidney Int*. 2017; 91: 738–745.
- [12] Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, et al.  $^{23}\text{Na}$  magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension* 2012; 59: 167–172.
- [13] Linz P, Santoro D, Renz W, et al. Skin sodium measured with  $^{23}\text{Na}$  MRI at 7.0 T. *NMR Biomed*. 2015; 28: 54–62.
- [14] Sakata F, Ito Y, Mizuno M, et al. Sodium chloride promotes tissue inflammation *via* osmotic stimuli in subtotal-nephrectomized mice. *Lab Invest*. 2017; 97: 432–446.
- [15] Dahlmann A, Dorfelt K, Eicher F, et al. Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2015; 87: 434–441.
- [16] Hammon M, Grossmann S, Linz P, et al. 3 Tesla  $^{23}\text{Na}$  magnetic resonance imaging during acute kidney injury. *Acad Radiol*. 2017; 24: 1086–1093.
- [17] Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al.  $^{23}\text{Na}$  magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2013; 61: 635–640.
- [18] Kopp C, Linz P, Maier C, et al. Elevated tissue sodium deposition in patients with type 2 diabetes on hemodialysis detected by  $^{23}\text{Na}$  magnetic resonance imaging. *Kidney Int*. 2018; 93: 1191–1197.
- [19] Kopp C, Beyer C, Linz P, et al.  $\text{Na}^+$  deposition in the fibrotic skin of systemic sclerosis patients detected by  $^{23}\text{Na}$ -magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 556–560.
- [20] McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015; 116: 1022–1033.
- [21] Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*. 2009; 15: 545–552.
- [22] Cheung CY, Ko BC. NEAT5 in cellular adaptation to hypertonic stress – regulations and functional significance. *J Mol Signal*. 2013; 8: 5.
- [23] Miyakawa H, Woo SK, Dahl SC, et al. Tonicity-responsive enhancer binding protein, a Rel-like protein that stimulates transcription in response to hypertonicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2538–2542.
- [24] Xu S, Wong CC, Tong EH, et al. Phosphorylation by casein kinase 1 regulates tonicity-induced osmotic response element-binding protein/tonicity enhancer-binding protein nucleocytoplasmic trafficking. *J Biol Chem*. 2008; 283: 17624–17634.

- [25] Jantsch J, Schatz V, Friedrich D, et al. Cutaneous Na<sup>+</sup> storage strengthens the antimicrobial barrier function of the skin and boosts macrophage-driven host defense. *Cell Metab.* 2015; 21: 493–501.
- [26] Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013; 496: 518–522.
- [27] Johnson ZI, Doolittle AC, Snuggs JW, et al. TNF- $\alpha$  promotes nuclear enrichment of the transcription factor TonEBP/NFAT5 to selectively control inflammatory but not osmoregulatory responses in nucleus pulposus cells. *J Biol Chem.* 2017; 292: 17561–17575.
- [28] Kojima R, Taniguchi H, Tsuzuki A, et al. Hypertonicity-induced expression of monocyte chemoattractant protein-1 through a novel *cis*-acting element and MAPK signaling pathways. *J Immunol.* 2010; 184: 5253–5262.
- [29] Kuper C, Beck FX, Neuhofer W. NFAT5 contributes to osmolality-induced MCP-1 expression in mesothelial cells. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 513015.
- [30] Buxade M, Lunazzi G, Minguillon J, et al. Gene expression induced by Toll-like receptors in macrophages requires the transcription factor NFAT5. *J Exp Med.* 2012; 209: 379–393.
- [31] Shapiro L, Dinarello CA. Hyperosmotic stress as a stimulant for proinflammatory cytokine production. *Exp Cell Res.* 1997; 231: 354–362.
- [32] Choi SY, Lee HH, Lee JH, et al. TonEBP suppresses IL-10-mediated immunomodulation. *Sci Rep.* 2016; 6: 25726.
- [33] Esensten JH, Tsytzykova AV, Lopez-Rodriguez C, et al. NFAT5 binds to the TNF promoter distinctly from NFATp, c, 3 and 4, and activates TNF transcription during hypertonic stress alone. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33: 3845–3854.
- [34] Favale NO, Casali CI, Lepera LG, et al. Hypertonic induction of COX2 expression requires TonEBP/NFAT5 in renal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 381: 301–305.
- [35] Yi B, Titze J, Rykova M, et al. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Transl Res.* 2015; 166: 103–110.
- [36] Zhou X, Zhang L, Ji WJ, et al. Variation in dietary salt intake induces coordinated dynamics of monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in humans: implications in end organ inflammation. *PLoS ONE* 2013; 8: e60332.
- [37] Müller S, Quast T, Schröder A, et al. Salt-dependent chemotaxis of macrophages. *PLoS ONE* 2013; 8: e73439.
- [38] Machnik A, Dahlmann A, Kopp C, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension* 2010; 55: 755–761.
- [39] Charalambous MP, Swoboda SM, Lipssett PA. Perioperative hypertonic saline may reduce postoperative infections and lower mortality rates. *Surg Infect (Larchmt).* 2008; 9: 67–74.
- [40] Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity* 2014; 41: 14–20.
- [41] Zhang WC, Zheng XJ, Du LJ, et al. High salt primes a specific activation state of macrophages, M(Na). *Cell Res.* 2015; 25: 893–910.
- [42] Binger KJ, Gebhardt M, Heinig M, et al. High salt reduces the activation of IL-4- and IL-13-stimulated macrophages. *J Clin Invest.* 2015; 125: 4223–4238.
- [43] Amara S, Whalen M, Tiriveedhi V. High salt induces anti-inflammatory M $\Phi$ 2-like phenotype in peripheral macrophages. *Biochem Biophys Rep.* 2016; 7: 1–9.
- [44] Chessa F, Mathow D, Wang S, et al. The renal microenvironment modifies dendritic cell phenotype. *Kidney Int.* 2016; 89: 82–94.
- [45] Wu C, Yosef N, Thalhamer T, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 2013; 496: 513–517.
- [46] Hernandez AL, Kitz A, Wu C, et al. Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells. *J Clin Invest.* 2015; 125: 4212–4222.
- [47] Boissier MC, Assier E, Falgarone G, et al. Shifting the imbalance from Th1/Th2 to Th17/Treg: the changing rheumatoid arthritis paradigm. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 373–375.
- [48] Luo T, Ji WJ, Yuan F, et al. Th17/Treg imbalance induced by dietary salt variation indicates inflammation of target organs in humans. *Sci Rep.* 2016; 6: 26767.
- [49] Asarat M, Apostolopoulos V, Vasiljevic T, et al. Short-chain fatty acids regulate cytokines and Th17/Treg cells in human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Immunol Invest.* 2016; 45: 205–222.
- [50] Miranda PM, De Palma G, Serkis V, et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production. *Microbiome* 2018; 6: 57.
- [51] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates T<sub>H</sub>17 axis and disease. *Nature* 2017; 551: 585–589.
- [52] Zhang MZ, Yao B, Wang Y, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 in hematopoietic cells results in salt-sensitive hypertension. *J Clin Invest.* 2015; 125: 4281–4294.
- [53] Sumiyoshi M, Kitazato KT, Yagi K, et al. The accumulation of brain water-free sodium is associated with ischemic damage independent of the blood pressure in female rats. *Brain Res.* 2015; 1616: 37–44.
- [54] Paling D, Solanky BS, Riemer F, et al. Sodium accumulation is associated with disability and a progressive course in multiple sclerosis. *Brain* 2013; 136: 2305–2317.
- [55] Farez MF, Fiol MP, Gaitan MI, et al. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 26–31.
- [56] Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, et al. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol.* 2009; 38: 791–813.
- [57] Wei Y, Lu C, Chen J, et al. High salt diet stimulates gut Th17 response and exacerbates TNBS-induced colitis in mice. *Oncotarget* 2017; 8: 70–82.
- [58] Monteleone I, Marafini I, Dinallo V, et al. Sodium chloride-enriched diet enhanced inflammatory cytokine production and exacerbated experimental colitis in mice. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 237–245.
- [59] Khalili H, Malik S, Ananthkrishnan AN, et al. Identification and characterization of a novel association between dietary potassium and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Front Immunol.* 2016; 7: 554.
- [60] Wen W, Wan Z, Ren K, et al. Potassium supplementation inhibits IL-17A production induced by salt loading in human T lymphocytes *via* p38/MAPK-SGK1 pathway. *Exp Mol Pathol.* 2016; 100: 370–377.

(Szabó Attila J. dr.,  
Budapest, Bókay János u. 53–54., 1083  
e-mail: szabo.attila@med.semmelweis-univ.hu)