

AZ ELHÍZÁS-VILÁGJÁRVÁNY ÉS AZ ANTIBIOTIKUMFOGYASZTÁS ÖSSZEFÜGGÉSE

ASSOCIATION BETWEEN ANTIBIOTIC USE AND THE OBESITY PANDEMIC

Ternák Gábor

PhD, MD, egyetemi tanár, Siklói Kórház, Siklós
gabor.ternak@aok.pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Az antibiotikumok elterjedésének „aranykorát” az 1950-es, 1960-as évekre datáljuk. A testsúly-növekedésre kifejtett hatásukat véletlenül fedezték fel a 1940-es évek végén, majd ezt követően az antibiotikumoknak a takarmányhoz történő hozzáadásával, ipari méretekben kezdték alkalmazni az állattenyésztésben a súlygyarapodás gyorsítására. Állatkísérletek, illetve klinikai megfigyelések során a kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy a bélflóra összetételének megváltozása, mely antibiotikumok hatására bekövetkezhet, összefüggésben van a súlygyarapodást előidéző hatással, és a bélflóra „átültetésével” súlygyarapodást, illetve súlycsökkenést sikerült elérni. Ezt a jelenséget, néhány esetben, humán vonatkozásban is megfigyelték. Az antibiotikumok elsősorban, mint a fertőzések kezelésére alkalmazott terápiás ágensek, vagy ezek megelőzése céljából kerülnek az emberi szervezetbe, de a jelentős antibiotikum-környezetszennyezés miatt az antibiotikumok megjelenhetnek a folyóvizekben, ételekben stb. A folyamatos, alacsony szintű antibiotikus inzultus előidézheti a bélflóra módosulását is, amely eredményezheti a mikrobiom olyan irányú változását, mely hozzájárul az elhízás kialakulásához. Tekintettel arra, hogy a különböző antibiotikumok a bélflórában eltérő változásokat hoznak létre, az egyes országok elhízási adatait összevetve az adott országok antibiotikumfelhasználási szokásaival, statisztikailag jól azonosíthatóak azok az antibiotikumcsoportok, amelyek szignifikáns, pozitív (elősegítő) korrelációt mutatnak az elhízási adatokkal (széles spektrumú antibiotikumok), illetve vannak olyanok is, melyek negatív (gátló) összefüggést mutatnak.

ABSTRACT

The 1950s and 1960s are considered antibiotics' 'golden age'. The growth-promoting effect of antibiotics had been observed around the end of the 1940s. Soon after this discovery, antibiotics mixed with animal fodders have been already used extensively in the meat industry to facilitate weight gain in meat animals. Animal experiments and clinical observations have indicated that the development of obesity is associated with the modification of the gut flora (microbiome). The transfer of the gut flora from lean animals to obese and from obese to lean ones resulted in the transfer of obesity and weight loss as well. Similar observations had been reported when fecal microbiome transfer (FMT) was applied to treat obesity or anorexia in humans. Antibiotics can enter humans as therapeutic agents to tackle infections or as prophylactics in certain cases,

but due to the extensive antibiotic pollution of the environment antibiotic molecules might be present in potable water or different food items. The permanent, low-grade pressure of antibiotics on the gut flora might change the human microbiome, which could induce obesity. Because different classes of antibiotics induce different modifications on the microbiome, the statistical comparison of antibiotic consumption with the obesity records in different countries indicated those classes of antibiotics (broad-spectrum antibiotics) showed a statistically positive (augmenting) significant correlation with the prevalence of obesity in the given countries. Certain classes of antibiotics showed negative (inhibitory) associations with obesity prevalence as well.

Kulcsszavak: elhízás, gyermekkori elhízás, felnőttkori elhízás, elhízásjárvány, antibiotikumok, bélflóra, mikrobiom

Keywords: obesity, childhood obesity, adult obesity, obesity pandemic, antibiotics, gut flora, microbiome

Az első klasszikus antibiotikum, a penicillin felfedezését követően (Alexander Fleming, 1928), a gyógyszer használatára csak több mint tíz évvel később került sor, mert a vegyület tisztítása és gyógyszerként történő alkalmazása komoly technológiai problémákba ütközött. Az első beteg, aki még 1940-ben penicillint kapott, egy skót rendőr volt, egy német bomba szilánkjára sebesítette meg, és vérmérgezést kapott. Az alkalmazott kezelésre a beteg javulni kezdett, de mivel a penicillin gyorsan kiürült a szervezetből, és nem volt elég gyógyszer, a beteget nem sikerült megmenteni (URL1). A következő alkalommal (1942) már sikerrel jártak, mivel megfelelő mennyiségű gyógyszer állt rendelkezésre (URL2). Még ebben az évben Selman A. Waksman felfedezte a sztreptomomicint, és ő nevezte el antibiotikumoknak azokat a vegyületeket, amelyek elpusztítják vagy gátolják a baktériumok szaporodását. Waksman elsősorban a talajban előforduló baktériumokat tanulmányozta, és olyan mikrobákat keresett, amelyek más baktériumok gátlását idézték elő (Hutchings et al., 2019). Waksman és munkatársai több mint tízezer talajmintát vizsgáltak meg, baktériumokat izoláltak, és azonosítottak további anyagokat, melyek újabb antibiotikumok felfedezéséhez vezettek. Az 1950–60-as évekre úgy tekintünk, mint az antibiotikumok felfedezésének és alkalmazásának aranykorára, mivel az antibiotikumok segítségével sikerült visszaszorítani a klasszikus járványokat, mint a hastífusz, a szifilisz, a vérhas, és az antibiotikumok alkalmazása, a különböző oltóanyagokkal együtt, jelentősen hozzájárult a születéskor várható átlagéletkor megnöveléséhez. Kb. ötezer antibiotikus hatású vegyületet állítottak elő, de jelenleg csak kb. száz hatóanyagot tekintünk a gyógyításban használatos antibiotikumnak. Az antibiotikumok „bősége” és gyakran gátlástalan alkalmazása nemritkán tragikus következményekkel járt, és szembe kellett nézni azzal a jelenséggel, hogy a baktériumok rezisztenciát fejlesztettek ki

az antibiotikumokkal szemben. Ennek eredményeként egyre gyakrabban észleltek olyan fertőzéseket, amelyeket már semmilyen antibiotikummal nem lehetett meggyógyítani.

Véletlenül fedezték fel 1947-ben, hogy azok a csirkék, amelyeket olyan táptalajmaradékokkal etettek, amelyeken korábban antibiotikumokat termelő kórokozókat tenyésztettek (baktériumokat, gombákat), gyorsabban növekedtek, gyarapodtak (Stokstad–Jukes, 1949). Ennek a jelenségnek a felismerése vezetett ahhoz a gyakorlathoz, hogy a tenyésztett állatok takarmányához folyamatosan antibiotikumokat keverték, amelyek hozzáadásával sikerült lerövidíteni a húzállatok tenyészidejét. Ezt a hatást kis adag, ún. szubterápiás mennyiségben adott antibiotikumokkal is sikerült elérni (Graham et al., 2007; Angelakis, 2017; Butaye et al., 2003).

Korai megfigyelések igazolták, hogy a súlygyarapodás koraszülött csecsemőkben is előidézhető (Robinson, 1952).

Állatkísérletek során igazolni tudták, hogy a bélflórában levő baktériumok (mikrobiom) összetételének befolyásolása összefüggésben van az elhízás kialakulásával. Normál körülmények között a bélsatornában, elsősorban a vastagbélben élő baktériumok igen fontos szerepet játszanak a szervezet megfelelő működésében, a táplálékok felszívódásában, lebontásában, az immunrendszer kialakulásában és normális működésében, bizonyos, nélkülözhetetlen anyagok termelésében (például K-vitamin) stb. Ezt az állapotot eubiózisnak nevezzük. A vastagbél-mikrobiom kialakulása a születés után hamar bekövetkezik, de vannak adatok arra is, hogy a magzati bélflóra sem steril. Jelenlegi tudásunk szerint 1 gramm széklet 10^{11-12} nagyságrendben tartalmaz baktériumokat, és az emberi szervezetben (a vastagbélben kívül is) fellelhető baktériumok össztömegét kb. 1–1,5 kg-ra becsülik. A vastagbél-mikrobiom kb. 3 millió gént kódol, míg az emberi genom összesen 23 000 génből áll (Heintz-Buschart et al., 2017; Valdes et al., 2018).

A mikrobiom tulajdonképpen egy stabil „szervként” működik, a benne levő baktériumok a szervezet normális működéséhez szükséges több ezer molekulát (rövid láncú zsírsavakat, aminosavakat, szénhidrátokat stb.) állítanak elő, és a keringésbe került mediátor molekulákon, valamint az ún. bél-agy tengely (gut-brain axis) összeköttetésén keresztül direkt módon befolyásolják a szervezet működését. A bélflóra megváltozása, melyet diszbiózisnak nevezünk, számos megbetegedés kialakulásával mutat összefüggést (Gomaa, 2020).

A bélflóra és az elhízás közötti összefüggésre steril béltraktussal rendelkező ún. GM- (germ free) egerekkel végzett kísérletek során irányult a figyelem, mivel ezek sokkal soványabbak voltak, mint a szokványos kísérleti állatok, de amikor a béltraktusukat „betelepítették” más egyedekből származó bélflórával, jelentős súlygyarapodást figyeltek meg. Ennek a jelenségnek a részletes leírásával és a lehetséges molekuláris mechanizmusokkal több közlemény is foglalkozik (Ferreira, 2014).

A sovány és elhízott kísérleti állatok (egerek) bélflórájának átvitelével sikerült megfigyelni, hogy az elhízott egerek lefogytak, és a soványak meghíztak, ha so-

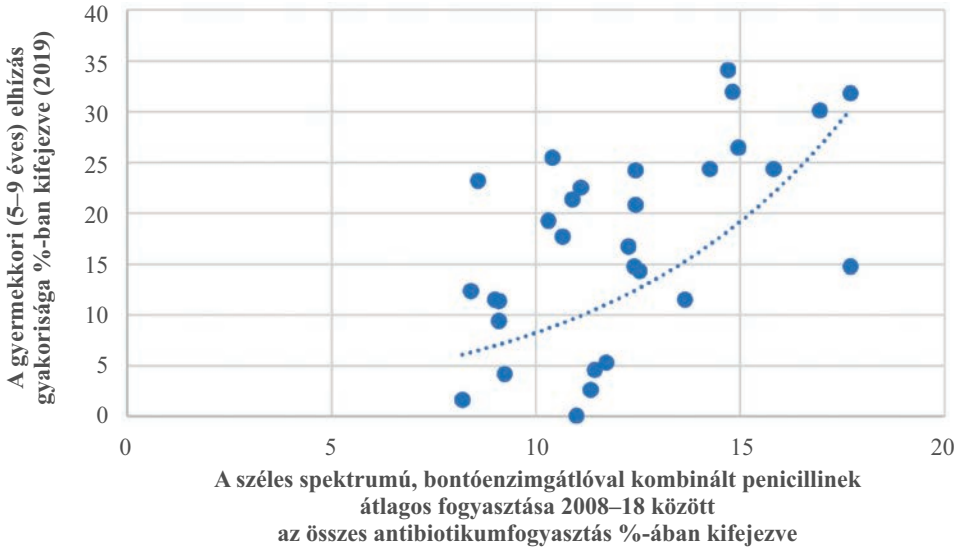
vány, illetve elhízott egyedek bélflóráját ültették át a másikba. Ezt a jelenséget humán klinikai tapasztalatok is megerősítették, amikor a kórosan lefogyott vagy elhízott személyeket FMT- (fecal microbiota transfer) kezelésben részesítették (de Clercq et al., 2019; Alang–Kelly, 2015).

A humán elhízást mint kóros állapotot csak 1948-ban definiálta a WHO (*World Health Organization*) (James, 2008), de az egészségügy hosszú ideig nem tekintette figyelmet érdemlő elváltozásnak. Az ún. Fogarty-jelentés (USA) hívta fel a figyelmet arra, hogy az elhízás rohamosan terjed a populációban (Bray, 1973). Az 1960-as évektől rögzített rendszeres statisztikai adatok kimutatták, hogy az elhízás mértéke „pandémiás” méretűvé vált az USA-ban és Európában (Blüher, 2019).

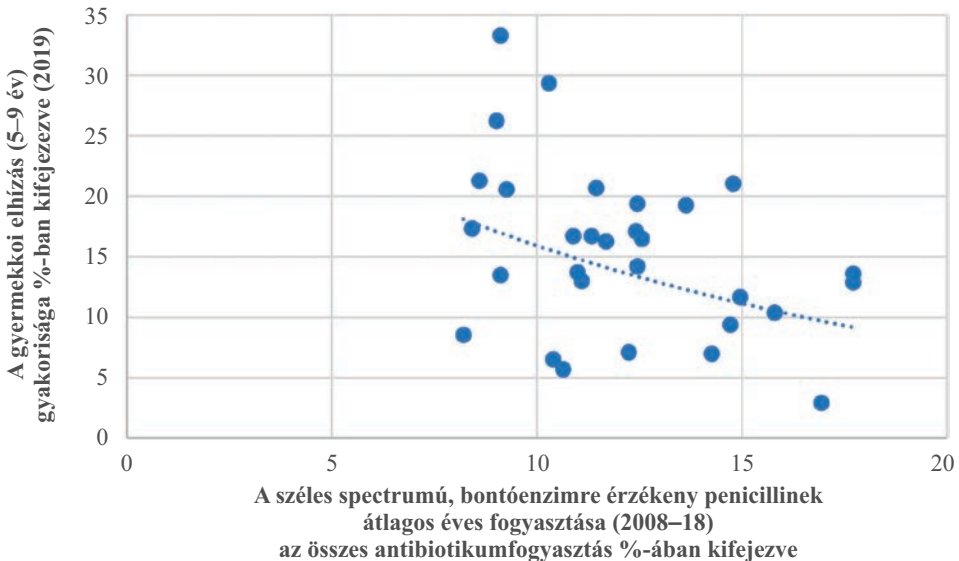
A statisztikai adatok szerint az elhízottak aránya az elmúlt ötven évben megháromszorozódott, és különösen veszélyes méreteket öltött a gyermekkori elhízás (URL3). A táplálkozás és az energiafelvétel szabályozása komplex folyamat, melyben a központi idegrendszer, valamint számos hormon és a mikrobiom által termelt mediátor molekulák vesznek részt. Az egyensúly felborulása kóros elhízást eredményezhet. Egyes hormonok, például a zsírszövet által termelt leptin hiányában az érintett személy nem érez jóllakottságot, de előfordul, hogy magas leptinszint mellett leptinrezisztencia alakul ki, ami az érintettek fokozott táplálékfelvételét eredményezi. Az antibiotikumok tartósan képesek befolyásolni a bélflóra összetételét, amit diszbiózisnak nevezünk. Kísérleti adatok és klinikai megfigyelések támasztják alá, hogy a bélflóra antibiotikumok hatására bekövetkezett megváltozása elhízáshoz vezethet. Több közlemény számol be arról, hogy a gyermekkorban korán alkalmazott antibiotikumadás fokozza a gyermekkori elhízás valószínűségét (Vallianou et al., 2021; Rasmussen et al., 2018).

A fenti adatok egyértelműen arra utalnak, hogy az a mechanizmus, amelyet az állattenyésztésben alkalmaznak a súlynövekedés gyorsítására az antibiotikumoknak a takarmányhoz való hozzáadásával, humán vonatkozásban is működik, elsősorban gyermekkorban. Ezt a lehetőséget a szerző már 2005-ben felvetette (Ternák, 2005).

Újabb, saját, összehasonlító vizsgálataink során harminc európai országból az elérhető legfrissebb elhízási adatokat (2019) gyermekek (5–9 év) (URL4) és felnőttek (18 év felett) (2022) vonatkozásában (URL5) összevetettük a megelőző tizenegy év antibiotikumfelhasználási mutatóival (2008–2018). A különböző antibiotikumosztályok és az elhízási adatok statisztikai összehasonlítása során azt találtuk, hogy a gyermekkori elhízás vonatkozásában erős, pozitív összefüggés (szignifikáns korreláció) mutatkozott több, széles spektrumú antibiotikumcsoport fogyasztása és a gyermekkori elhízás gyakorisága között, míg a szűk spektrumú penicillinek, a széles spektrumú, nem kombinált penicillinek és a tetraciclin vonatkozásában ezzel ellentétes, gátló hatást figyeltünk meg.



1. ábra. A gyermekkori elhízás és a széles spektrumú, bontóenzimgátlóval kombinált penicillin- (J01CR) felhasználás összefüggésének grafikus ábrázolása. A magasabb fogyasztás nagyobb arányú gyermekkori elhízással jár az adott országokban (saját szerkesztés)



2. ábra. A gyermekkori elhízás és a széles spektrumú, bontóenzimre érzékeny (*béta*-laktamáz) penicillin- (J01CA) fogyasztás közötti negatív összefüggés grafikus ábrázolása (saját szerkesztés)

1. táblázat. A gyermekkori elhízás ranglistája harminc európai ország adatai alapján az észlelt 5–9 éves gyermekek százalékában (%) kifejezve, és a szignifikáns pozitív, illetve negatív összefüggést mutató antibiotikumfogyasztási adatok ranglistája a teljes, szisztemás antibiotikumfogyasztás százalékában

(Az elhízási rangsorban az első tíz helyezett ország keretével, **vastagon** van kiemelve.

Az antibiotikum-fogyasztási sorrendben ugyanezeket az országokat hasonló módon jelöltük.)

Országok	Az 5-9 éves elhízott gyermekek aránya, % (2019)	Az elhízást elősegítő antibiotikumok					Az elhízást gátló antibiotikumok				
		Országok	J01CR %	Országok	J01D %	Országok	J01M %	Országok	J01A %	Országok	J01CA %
Olaszország	17,7	Spanyolország	31,94	Görögország	24,53	Málta	23,14	Nagy-Britannia	26,82	Litvánia	33,26
Görögország	17,7	Portugália	34,06	Málta	23,48	Ciprus	16,77	Finnország	24,72	Franciaország	29,3
Málta	16,95	Olaszország	31,85	Szlovákia	21,82	Magyarország	15,83	Hollandia	24,48	Lettország	26,26
Ciprus	15,8	Málta	30,15	Ciprus	21,11	Olaszország	14,67	Svédország	22,5	Belgium	21,28
Horvátország	14,95	Horvátország	26,46	Németország	20,56	Bulgária	14,22	Lettország	21,22	Spanyolország	21,07
Spanyolország	14,8	Ausztria	25,52	Bulgária	17,9	Spanyolország	13,49	Izland	20,3	Nagy-Britannia	20,72
Portugália	14,7	Magyarország	24,39	Románia	17,57	Portugália	12,45	Norvégia	19,33	Dánia	20,54
Magyarország	14,25	Ciprus	24,35	Horvátország	17,24	Románia	12,1	Németország	17,73	Írország	19,39
Bulgária	13,65	Írország	24,26	Luxemburg	14,9	Luxemburg	11,41	Észtország	16,58	Bulgária	19,28
Izland	12,55	Belgium	23,27	Magyarország	14,27	Belgium	10,69	Írország	14,2	Észtország	17,36
Írország	12,45	Luxemburg	22,53	Lengyelország	13,85	Németország	10,03	Franciaország	13,69	Lengyelország	17,11
Szlovénia	12,45	Románia	21,42	Finnország	13,54	Szlovákia	9,76	Csehország	13,38	Románia	16,74
Lengyelország	12,4	Írország	20,87	Ausztria	12,95	Írország	9,46	Ciprus	12,12	Németország	16,72

Csehország	12,25	Franciaország	19,3	Olaszország	10,68	Lettország	9,27	Lengyelország	11,52	Izland	16,45
Finnország	11,7	Szlovákia	17,64	Észtország	10,26	Hollandia	8,34	Dánia	10,75	Finnország	16,24
Nagy-Britannia	11,45	Csehország	16,67	Csehország	10,17	Észtország	8,2	Litvánia	10,75	Írország	14,22
Németország	11,35	Lengyelország	14,76	Litvánia	9,67	Horvátország	8,13	Bulgária	9,98	Norvégia	13,73
Luxemburg	11,1	Görögország	14,7	Spanyolország	9,47	Görögország	8,12	Belgium	9,17	Görögország	13,66
Norvégia	11,0	Izland	14,36	Portugália	9,35	Franciaország	7,32	Magyarország	8,95	Hollandia	13,47
Románia	10,9	Észtország	12,38	Franciaország	9,27	Litvánia	7,05	Ausztria	8,19	Luxemburg	12,95
Szlovákia	10,65	Bulgária	11,57	Belgium	6,64	Lengyelország	6,4	Luxemburg	7,89	Olaszország	12,9
Ausztria	10,4	Lettország	11,51	Írország	6,28	Csehország	6,35	Szlovákia	7,77	Horvátország	11,74
Franciaország	10,3	Hollandia	11,38	Lettország	5,02	Svédország	5,61	Görögország	7,42	Ciprus	10,39
Dánia	9,25	Litvánia	9,37	Írország	2,99	Finnország	4,93	Horvátország	6,96	Portugália	9,35
Litvánia	9,1	Finnország	5,27	Izland	2,88	Írország	4,52	Málta	6,56	Svédország	8,54
Hollandia	9,1	Nagy-Britannia	4,61	Nagy-Britannia	2,28	Izland	4,18	Spanyolország	4,85	Csehország	7,16
Lettország	9,0	Dánia	4,21	Svédország	1,27	Dánia	3,26	Portugália	4,73	Magyarország	7,03
Belgium	8,6	Németország	2,56	Norvégia	0,64	Norvégia	3,08	Románia	3,79	Ausztria	6,48
Észtország	8,4	Svédország	1,63	Hollandia	0,39	Nagy-Britannia	2,73	Írország	3,0	Szlovákia	5,7
Svédország	8,2	Norvégia	0,04	Dánia	0,21	Ausztria	0,52	Olaszország	2,41	Málta	2,94

Jelmagyarázat:

J01CR: széles spektrumú, bontóenzimgátlóval kombinált penicillin (például amoxicillin-klavulánsav)

J01D: cefalosporinok (például: cefazolin, cefprozil, cefuroxim-axetil stb.)

J01M: quinolonok (például: ciprofloxacín, ofloxacín, moxifloxacín stb.)

J01A: tetraciklin (például: Doxycyclin stb.)

J01CA: széles spektrumú penicillin (például: ampicillin, amoxicillin stb.)

A statisztikai összefüggések kiszámításán kívül megfigyeltük, hogy a gyermekkori elhízás rangsorában az első tíz országból hét azonos a gyermekkori elhízással pozitív összefüggést mutató, széles spektrumú, bontóenzimgátlóval kombinált penicillinek (amoxicillin-klavulánsav) és a quinolon (ciprofloxacín, ofloxacin stb.) típusú antibiotikumok fogyasztási sorrendjének első tíz helyezettjével. A cefalosporinok fogyasztási rangsorában hat ország található meg az elhízási sorrend első tíz helyezettje között (1. táblázat). Fontos jelenségként értékelhető, hogy a széles spektrumú, bontóenzimre (béta-laktámáz) érzékeny penicillingátló hatása az inhibitor (klavulánsav) hozzáadásával az ellenkezőjére fordul, és elősegíti az elhízás kialakulását (1. táblázat, 1. ábra).

A bontóenzimre (béta-laktámáz) érzékeny széles spektrumú penicillinek (J01CA) és a gyermekkori elhízás között statisztikailag szignifikáns negatív összefüggést a 2. ábra mutatja.

Felnőttek vonatkozásában a makrolid típusú antibiotikumok (*claritromicin*, *azitromicin* stb.) fogyasztása és a túlsúlyt jelző ún. testtömegindex (BMI) között észleltünk pozitív statisztikai korrelációt.

A fent leírt összefüggések felvetik annak a valószínűségét, hogy az elhízási „járvány” hátterében hasonló mechanizmus tétélezhető fel, mint amit a mezőgazdaságban iparszerűen alkalmaznak a „húsállatok” gyorsabb gyarapodásának elősegítésére (Ternák et al., 2022).

Vélhetően nem elhanyagolható az a körülmény sem, hogy az antibiotikumok felhasználásának tömeges bevezetését követően (1950-es, 1960-as évek) figyeltek fel az elhízás járványszerű terjedésére.

IRODALOM

- Alang, N. – Kelly, C. R. (2015): Weight Gain after Fecal Microbiota Transplantation. *Open Forum Infectious Diseases*, 4, 2, 1:ofv004. DOI: 10.1093/ofid/ofv004, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4438885/>
- Angelakis, E. (2017): Weight Gain by Gut Microbiota Manipulation in Productive Animals. *Microbial Pathogenesis*, 106, 162–170. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.11.002, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401015301881?via%3Dihub>
- Blüher, M. (2019): Obesity: Global Epidemiology and Pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15, 288–298. DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8, https://www.researchgate.net/publication/331390402_Obesity_global_epidemiology_and_pathogenesis
- Bray, G. A. (1973): *Obesity in Perspective*. (Fogarty International Center Series on Preventive Medicine, Volume 2, Part 2) Washington DC, USA: DHEW Publication, 75–708.
- Butaye, P. – Devriese, L. A. – Haesebrouck, F. (2003): Antimicrobial Growth Promoters Used in Animal Feed: Effects of Less Well Known Antibiotics on Gram-Positive Bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 16, 175–188. DOI: 10.1128/CMR.16.2.175-188.2003, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC153145/>
- De Clercq, N. C. – Frissen, M. N. – Davids, M. et al. (2019): Weight Gain after Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Recurrent Underweight following Clinical Recovery from Anorexia Nervosa. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88, 1, 58–60. DOI: 10.1159/000495044, <https://www.karger.com/Article/FullText/495044>

- Ferreira, C. M. – Vieira, A. T. – Vinolo, M. A. et al. (2014): The Central Role of the Gut Microbiota in Chronic Inflammatory Diseases. *Journal of Immunology Research*, 689492. DOI: 10.1155/2014/689492, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189530/>
- Gomaa, E. Z. (2020): Human Gut Microbiota/Microbiome in Health and Diseases: A Review. *Antonie van Leeuwenhoek, Journal of Microbiology*, 113, 12, 2019–2040. DOI: 10.1007/s10482-020-01474-7
- Graham, J. P. – Boland, J. J. – Silbergeld, E. (2007): Growth Promoting Antibiotics in Food Animal Production: An Economic Analysis. *Public Health Reports*, Jan-Feb, 122, 1, 79–87. DOI: 10.1177/003335490712200111, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1804117/>
- Heintz-Buschart, A. – Wilmes, P. (2017): Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiology*, 26, 7, 563–574. DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.002, https://www.researchgate.net/publication/321263420_Human_Gut_Microbiome_Function_Matters
- Hutchings, M. I. – Truman, A. W. – Wilkinson, B. (2019): Antibiotics: Past, Present, and Future. *Current Opinions in Microbiology*, 51, 72–80. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527419300190?via%3Dihub>
- James, W. P. T. (2008): WHO Recognition of the Global Obesity Epidemic. *International Journal of Obesity*, 32, S120–S126. https://www.researchgate.net/publication/23787234_WHO_recognition_of_the_global_obesity_epidemic
- Rasmussen, S. H. – Shrestha, S. – Bjerregaard, L. G. et al. (2018): Antibiotic Exposure in Early Life and Childhood Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 20, 6, 1508–1514. DOI: 10.1111/dom.13230
- Robinson, P. (1952): Controlled Trial of Aureomycin in Premature Twins and Triplets. *The Lancet*, 259, 6697, P52. DOI: 10.1016/S0140-6736(52)91020-9
- Stokstad, E. L. R. – Jukes, T. H. (1949): Further Observations on the “Animal Protein Factor”. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 73, 3, 523–28. DOI: 10.3181/00379727-73-17731
- Ternák G. (2005): Antibiotics May Act as Growth/Obesity Promoters in Humans as an Inadvertent Result of Antibiotic Pollution? *Medical Hypotheses*, 64, 14–16. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.08.003, https://doki.net/tarsasag/infektologia/upload/infektologia/document/antib_growth.pdf
- Ternák G. – Németh M. – Rozanovic M. et al. (2022): “Growth-Promoting Effect” of Antibiotic Use Could Explain the Global Obesity Pandemic: A European Survey. *Antibiotics*, 11, 1321. DOI: 10.3390/antibiotics11101321, <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/10/1321/pdf>
- Valdes, A. M. – Walter, J. – Segal, E. et al. (2018): Role of the Gut Microbiota in Nutrition and Health. *BMJ*, 361, k2179. DOI: 10.1136/bmj.k2179, <https://www.bmj.com/content/bmj/361/bmj.k2179.full.pdf>
- Vallianou, N. – Dalamaga, M. – Stratigou, T. et al. (2021): Do Antibiotics Cause Obesity Through Long-term Alterations in the Gut Microbiome? A Review of Current Evidence. *Current Obesity Reports*, 10, 244–262. DOI: 10.1007/s13679-021-00438-w, <https://tinyurl.com/2p94f5yx>
- URL1: <https://mosaicscience.com/story/penicillin-first-patient-history-albert-alexander-AMR-DRI/>
- URL2: <https://www.nytimes.com/1999/06/09/us/anne-miller-90-first-patient-who-was-saved-by-penicillin.html>
- URL3: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- URL4: http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/11996_Childhood_Obesity_Atlas_Report_ART_V2.pdf
- URL5: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/obesity-rates-by-country>