



**UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2024 r.



**UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Aleksandra Wileńska

**Wpływ zaburzeń stanu odżywienia ze szczególnym uwzględnieniem
otyłości na profil bezpieczeństwa oraz skuteczność leczenia u
pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor:

Prof. dr hab. Maria Kłopocka

**Katedra Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu**

Bydgoszcz 2024 rok

Podziękowania

Składam serdeczne podziękowania Promotorowi tej pracy,

Pani Prof. dr hab. Marii Kłopockiej

*za nieocenioną pomoc w trakcie pisania tej pracy, za całokształt współpracy klinicznej,
wyznaczanie kierunku myśli naukowej oraz otwieranie drzwi i wytyczanie ścieżek rozwoju
naukowego.*

*Podziękowania składam również wszystkim mentorom, z którymi mogłam współpracować,
a ich wskazówki oraz doświadczenie nadal prowadzą mnie po arkanach medycyny.*

*Dziękuję również rodzinie,
a w szczególności dzieciom i mężowi za ogromne wsparcie i cierpliwość.*

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów używanych w pracy.....	8
Wstęp	14
1. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	15
1.1. Definicja, epidemiologia i etiopatogeneza.....	15
1.2. Obraz kliniczny	16
1.3. Diagnostyka	22
1.3.1. Badania laboratoryjne.....	22
1.3.2. Badanie endoskopowe	23
1.3.3. Diagnostyka radiologiczna.....	24
1.4. Leczenie.....	25
1.4.1. Rzut łagodny i umiarkowany	25
1.4.2. Rzut ciężki.....	26
2. Choroba Leśniowskiego-Crohna.....	27
2.1. Definicja, epidemiologia i etiopatogeneza.....	27
2.2. Obraz kliniczny	29
2.3. Diagnostyka	35
2.3.1. Badania laboratoryjne.....	35
2.3.2. Badanie endoskopowe	36
2.3.3. Diagnostyka radiologiczna.....	37
2.4. Leczenie.....	38
3. Zaburzenia odżywiania.....	40
3.1. Niedożywienie	41
3.2. Otyłość.....	44
3.2.1. Fenotypy otyłości	46
4. Przemiany metaboliczne i rola tkanki tłuszczowej.....	48
4.1. Podział tkanki tłuszczowej.....	49
4.2. Aktywność wydzielnicza adipocytów	51
4.3. Wpływ adipokin na układ pokarmowy.....	51
5. Ocena stanu odżywienia i ocena składu ciała	54
5.1. Ocena stanu odżywienia	54
5.2. Ocena składu ciała.....	57
5.3. Metody oceny składu ciała.....	58
5.4. Metody oceny stanu odżywienia	58

6.	Zaburzenia stanu odżywienia w nieswoistych chorobach zapalnych jelit	59
7.	Powikłania metaboliczne nieswoistych chorób zapalnych jelit	62
8.	Nadmierne odżywienie jako czynnik przebiegu nieswoistej choroby zapalnej jelit	63
9.	Interwencja żywieniowa w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.....	67
10.	Cele pracy	69
11.	Materiał i metody.....	71
11.1.	Materiał badawczy	71
11.2.	Kryteria udziału w badaniu.....	71
11.3.	Etapy badania.....	72
11.4.	Oprogramowania	78
11.5.	Analiza statystyczna	78
12.	Wyniki.....	79
12.1.	Charakterystyka pacjentów.....	79
12.2.	Parametry antropometryczne stanu odżywienia.....	81
12.3.	Wskaźniki ryzyka związanego z niedożywieniem.....	85
12.4.	Wybrane parametry biochemiczne.....	87
12.5.	Analiza składu ciała na podstawie bioelektrycznej impedancji.....	90
12.6.	Ocena stanu zaawansowania klinicznego i endoskopowego.....	93
12.6.1.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	93
12.6.2.	Choroba Leśniowskiego-Crohna.....	93
12.7.	Zmiany statusu farmakologicznego.....	94
12.7.1.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	94
12.7.2.	Choroba Leśniowskiego-Crohna.....	96
12.8.	Parametry antropometryczne.....	97
12.8.1.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	97
12.8.2.	Choroba Leśniowskiego-Crohna.....	98
12.9.	Bioelektryczna impedancja	99
12.9.1.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	99
12.9.2.	Choroba Leśniowskiego-Crohna.....	101
12.10.	Status farmakologiczny wyjściowy.....	101
12.10.1.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	101
12.10.2.	Choroba Leśniowskiego-Crohna.....	102
12.11.	Status farmakologiczny w obserwacji 12-miesięcznej	103
12.11.1.	Wskaźniki antropometryczne.....	103

12.11.2.	Bioelektryczna impedancja	105
12.11.3.	Wskaźniki ryzyka związanego z niedożywieniem	106
13.	Dyskusja.....	109
14.	Wnioski.....	120
15.	Streszczenie.....	121
16.	Abstract	124
BIBLIOGRAFIA.....		126
SPIS TABEL, RYCIN I WYKRESÓW		139
ZAŁĄCZNIK.....		144

Wykaz skrótów używanych w pracy

5-ASA	(<i>5-Aminosalicylic acid</i>) - kwas 5-aminosalicylowy
ABSI	(<i>A Body Shape Index</i>) – wskaźnik kształtu ciała
ACG	(<i>The American College of Gastroenterology</i>) – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ACRP30	(<i>adipocyte complement- related protein of 30kDa</i>)
ADP	(<i>air displacement plethysmography</i>) - pletyzmografia wyporu powietrza
AFA	(<i>arm fat area</i>) - powierzchnia tłuszczowa ramienia
AI	(<i>activity index</i>) - skala aktywności
ALAT	(<i>alanine transaminase</i>) - aminotransferaza alaninowa
ALP	(<i>alkaline phosphatase</i>) - fosfataza alkaliczna
AMA	(<i>arm muscle area</i>) - powierzchnia mięśni ramienia
ANKRD55	(<i>Ankyrin repeat domain-containing protein 55</i>)
ANP	(<i>atrial natriuretic peptide</i>) – przedsiolkowy peptyd natriuretyczny
AP-1	(<i>activator protein 1</i>) – kompleks białkowy
ASCA	(<i>anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies</i>) - przeciwciała przeciw <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ASPAT	(<i>aspartate transaminase</i>) - aminotransferaza asparaginianowa
ASPEN	(<i>American Society of Parenteral and Enteral Nutrition</i>) - Amerykańskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego
ATG16L1	(<i>Autophagy Related 16 Like 1</i>)
BAT	(<i>brown adipose tissue</i>) - brunatna tkanka tłuszczowa
BCM	(<i>body cell mass</i>) - komórkowa masa ciała
BIA	(<i>bioelectrical impedance analysis</i>) – bioelektryczna impedancja
BM	(<i>bone mass</i>) – masa kości
BMI	(<i>Body Mass Index</i>) - wskaźnik BMI
BMR	(<i>basal metabolic rate</i>) - podstawowa przemiana materii
CAI	(<i>Clinical Activity Index</i>) - Skala Aktywności Klinicznej
CARD15	(<i>caspase recruitment domain family, member 15</i>)
CART-NS	(<i>Classification and Regression Tree For Nutritional Status</i>)
CCK-B	(<i>cholecystokinin</i>) - cholecystokinina B

CDAI	<i>(Crohn's Disease Activity Index)</i> - indeks aktywności choroby Crohna
CDEIS	<i>(Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity)</i> - endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
CLL	całkowita liczba limfocytów
CMV	<i>(cytomegalovirus)</i> - cytomegalowirus
CONUT	<i>(Controlling Nutritional Status Score)</i>
CRP	<i>(C-reactive protein)</i> – białko C-reaktywne
DLG5	<i>(Discs Large MAGUK Scaffold Protein 5)</i>
DRM	<i>(disease-related malnutrition)</i> - niedożywienie związane z chorobą
DXA	<i>(dual energy x-ray absorptiometry)</i> - absorpcjometria promieniowania X
EBV	<i>(Epstein-Barr virus)</i> - wirus Epsteina-Barr
ECM1	<i>(Extracellular matrix protein 1)</i>
ECW	<i>(extracellular body water)</i> - zewnątrzkomórkowa zawartość wody w organizmie
EGF	<i>(epidermal growth factor)</i> – naskórkowy czynnik wzrostu
eGFR	<i>(glomerular filtration rate)</i> - wskaźnik przesączania kłębuszkowego
ER	<i>(rough-endoplasmic-reticulum)</i> - siateczka śródplazmatyczna ziarnista
ESPEN	<i>(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)</i> - Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu
FAM13A	<i>(Family With Sequence Similarity 13 Member A)</i>
FFM	<i>(fat-free mass)</i> – masa beztłuszczowa
FGF	<i>(fibroblast growth factor)</i> – czynnik wzrostu fibroblastów
FM	<i>(fat mass)</i> - masa tłuszczowa
FODMAP	<i>(Fermentable Oligo-, Di- i Monosaccharides and Polyols)</i> - fermentujące oligo- di- i monosacharydy oraz poliole
FT	<i>(fat tissue)</i> – tkanka tłuszczowa
GALT	<i>(gut-associated lymphoid tissue)</i> - tkanka limfatyczna obecna w przewodzie pokarmowym
GH	<i>(growth hormone)</i> – hormon wzrostu
GIP	<i>(gastric inhibitory peptide)</i> – glukozozależny peptyd insulinotropowy
GLP	<i>(glukagon like peptide)</i> – peptyd glikagonopodobny
GNRI	<i>(Geriatric Nutritional Risk Index)</i> - Geriatryczny Wskaźnik Ryzyka Niedożywienia

GPR	<i>(G protein-coupled receptors)</i> – receptory błonowe sprzężone z białkami G
GRB14	<i>(Growth Factor Receptor Bound Protein 14)</i>
HBI	<i>(Harvey-Bradshaw Index)</i> - Skala Harveya i Bradshawa
HIF	<i>(hypoxia-inducible factor)</i> – czynnik indukowany hipoksją
HDL	<i>(high density lipoprotein)</i> – lipoproteiny o wysokiej gęstości
Hgb	<i>(hemoglobin)</i> – hemoglobina
HGS	<i>(handgrip strength)</i> – siła uścisku
HSV	<i>(Herpes simplex virus)</i> – wirus opryszczki zwykłej
ICAM-1	<i>(Intercellular Adhesion Molecule 1)</i>
ICW	<i>(intra-cellular body water)</i> - wewnątrzkomórkowa zawartość wody w organizmie
IEC	<i>(intestinal epithelial cells)</i> - komórki nabłonkowe jelit
IEL	<i>(intraepithelial lymphocytes)</i> - limfocyty śródnabłonkowe
IL	<i>(interleukin)</i> – interleukina
IFN	<i>(interferon)</i> - interferon
INA	<i>(Instant Nutritional Assessment)</i>
IRGM	<i>(Immunity Related GTPase M)</i>
IRS1	<i>(Insulin receptor substrate 1)</i> - substraty receptora insuliny
JAK	<i>(janus activated kinase)</i> – kinaza janusowa
JNK	<i>(N-terminal kinase)</i> - kinaza białkowa c-Jun
LBM	<i>(lean body mass)</i> – beztłuszczowa masa ciała
LDL	<i>(low density lipoprotein)</i> – lipoproteiny o niskiej gęstości
LP	<i>(lamina propria)</i> – blaszka właściwa
LPS	<i>(lipopolysaccharide)</i> - lipopolisacharyd
LRRK2	<i>(Leucine-rich repeat kinase 2)</i>
LYPLAL1	<i>(Lysophospholipase Like 1)</i>
M	<i>(median)</i> - mediana
MA	<i>(metabolic age)</i> - wiek metaboliczny
MadCAM- 1	<i>(mucosal addressin cell adhesion molecule-1)</i>
MAMC	<i>(mid-arm muscle circumference)</i> - obwód mięśni ramienia
MALT	<i>(mucosa-associated lymphoid tissue)</i> - tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową

MAP3K1	<i>(Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 1)</i>
MCP-1	<i>(monocyte chemoattractant protein)</i> - białko chemotaktyczne monocytów
MDSC	<i>(myeloid-derived suppressor cells)</i> - mieloidalne komórki supresorowe
MHNW	<i>(metabolically healthy normal weight)</i> - metabolicznie zdrowi o prawidłowej masie
MHO	<i>(Metabolically Healthy Obesity)</i> – metabolicznie zdrowy otyły
MMX	<i>(Multi Matrix System)</i> – system przedłużonego uwalniania
MNA	<i>(Mini Nutritional Assessment)</i>
MONW	<i>(Metabolically Obese Normal Weight phenotype)</i> – metabolicznie otyły z prawidłową wagą
MTWSI	<i>(Modified Truelove and Wittis Severity Index)</i> - Zmodyfikowana Skala Nasilenia Truelove'a i Wittsa
MR	<i>(magnetic resonance)</i> – rezonans magnetyczny
MUAC	<i>(mid-upper arm circumference)</i> - obwodu ramienia w połowie długości
MUST	<i>(Malnutrition Universal Screening Tool)</i>
NAFLD	<i>(nonalcoholic fatty liver disease)</i> - niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby
NF-kB	<i>(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)</i> - czynnik transkrypcyjny NF-kB
NK	<i>(natural killers)</i> – naturalni zabójcy
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NO	<i>(nitric oxide)</i> - tlenek azotu
NOD2	<i>(nucleotide-binding oligomerization domain containing 2)</i>
NPY-Y1	<i>(Neuropeptide Y receptor type 1)</i>
NRI	(Nutritional Risk Index) - wskaźnik ryzyka niedożywienia
NRS	<i>(Nutritional Risk Screening)</i> – Kwestionariusz Ryzyka Niedożywienia
NWO	<i>(Normal Weight Obese syndrome)</i> – otyły z prawidłową wagą
OB	odczyn Biernackiego
OCTN	<i>(organic cation / carnitine transporter)</i>
PAI	<i>(Plasminogen activator inhibitor)</i> - inhibitor aktywatora plazminogenu
pANCA	<i>(antineutrophil cytoplasmic antibodies)</i> - przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych perinuklearne

PDGF	<i>(platelet-derived growth factor)</i> – płytkopochodny czynnik wzrostu
PDGFC	<i>(Platelet Derived Growth Factor C)</i>
PEPD	<i>(Peptidase D)</i> - Dipeptydaza Xaa-Pro
PG	<i>(peptidoglycan)</i> - peptydoglikan
PGE2	<i>(Prostaglandin E2)</i> – prostaglandyna E2
PMM	<i>(predicted muscle mass)</i> - masa tkanki mięśniowej
PPAR	<i>(peroxisome proliferator-activated receptors)</i> – receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów
PPARG	<i>(Peroxisome proliferator-activated receptor gamma)</i> – receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów- gamma
PSC	<i>(primary sclerosing cholangitis)</i> – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
PTGER4	<i>(Prostaglandin E Receptor 4)</i>
RELM	<i>(resistin - like molecules)</i> - cząsteczka rezystynopodobna
ROS	<i>(reactive oxygen species)</i> – reaktywne formy tlenu
SAT	<i>(subcutaneous adipose tissue)</i> – podskórna tkanka tłuszczowa
SCFA	<i>(Short-chain fatty acids)</i> – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
SD	<i>(standard deviation)</i> - odchylenie standardowe
SES-CD	<i>(Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)</i> - Prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Crohna
SMM	<i>(skeletal muscle mass)</i> - masa mięśni szkieletowych
SO	<i>(sarcopenic obesity)</i> – otyłość sarkopeniczna
STAT3	<i>(signal transducer and activator of transcription 3)</i>
TBW	<i>(total body water)</i> - całkowita ilość wody w organizmie
TET2	<i>(Tet methylcytosine dioxygenase 2)</i>
TGF-β	<i>(transforming growth factor β)</i> - transformujący czynnik wzrostu β
Th	<i>(T helper cell)</i> – limfocyty T pomocnicze
TK	<i>(computed tomography)</i> – tomografia komputerowa
TLC	<i>(total leukocyte count)</i> - całkowita liczba leukocytów
TLR	<i>(toll-like receptors)</i> - Receptory <i>toll</i> -podobne
TNF	<i>(tumor necrosis factor)</i> – czynnik martwicy nowotworów
TSF	<i>(triceps skinfold thickness)</i> - grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym ramienia

TSH	<i>(thyroid-stimulating hormone)</i> – hormon tyreotropowy
UCCS	<i>(Ulcerative Colitis Clinical Score)</i> - Kliniczna Punktacja Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
UCDAI	<i>(Ulcerative Colitis Disease Activity Index)</i> - Skala Aktywności Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
UCEIS	<i>(The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)</i> – Endoskopowa skala nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
UPR	<i>(unfolded protein response)</i> - odpowiedź na białka niesfałdowane
Usg	<i>(ultrasonography)</i> – ultrasonografia
VAS	<i>(visceral adiposity score)</i> - wskaźnik tłuszczu trzewnego
VAT	<i>(visceral adipose tissue)</i> – wisceralna tkanka tłuszczowa
VCAM-1	<i>(vascular cell adhesion molecule 1)</i> - molekula adhezyjna-1 komórki naczyniowej
VEGF	<i>(vascular endothelial growth factor)</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VLDL	<i>(very low density lipoproteins)</i> – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości
WAT	<i>(white adipose tissue)</i> – biała tkanka tłuszczowa
WBC	<i>(white blood cells)</i> - liczba białych krwinek
WC	<i>(waist circumference)</i> - obwód talii
WHO	<i>(World Health Organization)</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHR	<i>(waist-to-hip ratio)</i> – wskaźnik talia- biodra
WHtR	<i>(waist to height ratio)</i> – wskaźnik talia- wzrost
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wstęp

Nieswoiste choroby zapalne jelit to jednostki chorobowe o nieznanym do tej pory etiologii. Wpływ czynników genetycznych, immunologicznych, mikrobiologicznych i środowiskowych ma związek z aktywacją kaskady zapalenia w przewodzie pokarmowym. W związku z obserwowanym od kilku lat wzrostem częstości zachorowania zarówno na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, jak i chorobę Leśniowskiego-Crohna, poszukuje się czynników spustowych choroby oraz próbuje się wyjaśnić mechanizmy leżące u podstaw etiopatogenezy nieswoistych chorób zapalnych jelit. Diagnostyka kliniczna nieswoistych chorób zapalnych jelit bywa trudna, w związku z nie zawsze jednoznacznym obrazem klinicznym i endoskopowym. Leczenie oraz skuteczność terapii farmakologicznej i żywieniowej jest zależna od wielu czynników, w tym od stopnia zaawansowania choroby. W leczeniu farmakologicznym nieswoistych chorób zapalnych jelit zastosowanie mają pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, steroidoterapia, leki immunosupresyjne, a także terapia z wykorzystaniem leków biologicznych.

Ocena stanu odżywienia stanowi istotny element oceny klinicznej chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Interwencje żywieniowe są ważną składową terapii leczniczej. Pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wykazują cechy niedożywienia, ale również mogą charakteryzować się różnym fenotypem otyłości. Wzrost w ostatnich latach otyłości, która powoli zyskuje miano epidemii metabolicznej, wymaga wnikliwej analizy klinicznej i antropometrycznej, zwłaszcza w grupie chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Ocena stanu odżywienia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest istotna pod wieloma względami. Jednym z nich jest powiązanie wpływu otyłości na aktywację procesów zapalnych oraz wzmożenie sekrecji adipokinin.

Dokładna ocena stanu odżywienia pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit oraz wykazanie zaburzeń odżywienia i powiązanie ich ze skutecznością stosowanej farmakoterapii wydaje się być dobrym podłożem badań i możliwością uzyskania narzędzi wspomagających procesy diagnostyczne i terapeutyczne u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

1. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

1.1. Definicja, epidemiologia i etiopatogeneza

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (łac. *colitis ulcerosa*, ang. *ulcerative colitis*) należy do kręgu nieswoistych chorób zapalnych jelit i cechuje się obecnością przewlekłego procesu zapalnego dotyczącego błony śluzowej i podśluzowej jelita grubego [1].

Choroba występuje na całym świecie, jednakże częściej dotyka populacji w krajach rozwiniętych Europy i Ameryki Północnej, zwłaszcza rasy białej. W ciągu ostatnich dekad obserwuje się tendencję wzrostową z zauważalną chorobowością w coraz to starszych grupach wiekowych [2]. Zapadalność wynosi w Europie 10/100.000/rok. Szczyt zachorowalności obejmuje przedział wiekowy 20-40 lat [3]. Częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wydaje się w ostatnich latach stabilizować w krajach zachodnich, zaś ciągle wzrasta w Azji i Ameryce Południowej [4].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego to choroba należąca do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie choroby uwzględnia się wpływ czynników środowiskowych, immunologicznych, genetycznych oraz mikrobiologicznych [5].

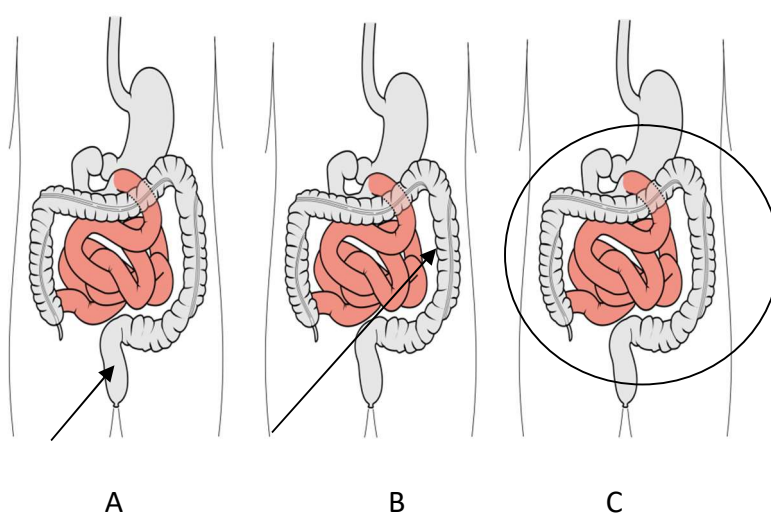
Czynniki środowiskowe oraz mikrobiologiczne wiążą się ze zmianą mikrobioty jelitowej pod kątem jakościowym i ilościowym [6]. Dysbioza mikrobioty jelitowej odgrywa kluczową rolę w rozwoju nieswoistych chorób zapalnych jelit i pozostaje w ścisłym związku zależności z mikrośrodowiskiem immunologicznym jelit. Udowodniono istnienie symbiotycznego związku między mikroorganizmami jelitowymi a gospodarzem zależnego od mechanizmów odpornościowych (wydzielanie immunoglobuliny A ze śluzu jelitowego oraz uwalnianie peptydów przeciwdrobnoustrojowych) [7]. Obserwowane w nieswoistych chorobach zapalnych jelit zmiany składu flory bakteryjnej jelit (wzrost populacji bakterii z rodzaju *Bifidobacterium species*, *Fusobacterium species*, *Proteobacteria (adherent invasive Escherichia coli)*, *Ruminococcus gnavus*, *Veillonellaceae* oraz spadek populacji bakterii z rodzaju *Bifidobacterium species*, *Bacteroides species*, *Saccharomyces cerevisiae* w łączności z predyspozycją genetyczną mogą aktywować układ odpornościowy i wyzwać aktywny proces zapalny w jelicie [7].

Czynniki genetyczne mogą determinować rodzinne występowanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [8, 9]. Kilka czynników genetycznych, w tym polimorfizm genów, warunkują podatność na zachorowanie.

Czynniki immunologiczne związane są z aktywacją limfocytów T o fenotypie CD4+. Pobudzone limfocyty T wytwarzają zwiększone ilości cytokin, które modyfikują dalszą odpowiedź immunologiczną. Pobudzeniu ulegają zarówno szlaki Th1 i Th2. Zwłaszcza stymulacja populacji limfocytów Th2 przyczynia się do aktywacji procesu zapalnego poprzez produkcję interleukin IL 4, 5, 6 i 10. Dużą rolę patogenetyczną ogywiają również cytokiny prozapalne (TNF- alfa, IL-1beta, IL-8, IL-12) [10].

1.2. Obraz kliniczny

Zmiany zapalne we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego mogą być ograniczone wyłącznie do odbytnicy lub szerzyć się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując swym zasięgiem część lub całą okrężnicę, a czasami także dystalny odcinek jelita krętego (*backwash ileitis*). U około 40–50% chorych zmiany zapalne są ograniczone do odbytnicy i zagięcia esiczo- odbytniczego (*proctitis ulcerosa*), u pozostałych 30–40% do odbytnicy i lewej części okrężnicy (*left-sided colitis*), zaś u około 20% chorych proces zapalny obejmuje całą okrężnicę (*pancolitis*) [11, 12]. Na Ryc. 1. przedstawiono schemat lokalizacji zmian w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.



Rycina 1. Lokalizacja wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. [A] Zapalenie odbytnicy – zapalenie zajmujące tylko odbytnicę, [B] Lewostronne zapalenie okrężnicy, [C] Rozległe zapalenie okrężnicy – zapalenie obejmujące całe jelito grube. Opracowanie własne na podst. [11].

W ocenie zasięgu oraz aktywności choroby wykorzystuje się następujące klasyfikacje i skale (Tab. 1 - 11) [3, 8 – 12]:

- 1) Klasyfikacja montrealaska wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z określeniem zasięgu choroby

Tabela 1. Klasyfikacja montrealaska wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Rozległość zmian	Opis zmian
E1	Zapalenie odbytnicy zasięg ograniczony do odbytnicy
E2	Postać lewostronna, zasięg ograniczony do jelita grubego, dystalnie od zagięcia śledzionowego
E3	Zajęcie całego jelita grubego zasięg rozciąga się proksymalnie od zagięcia śledzionowego

- 2) Skala Powella i Tucka

Tabela 2. Skala Powella i Tucka.

Punktacja				
Czynnik	0	1	2	3
Częstotliwość wypróżnień w ciągu doby	< 3	3-6	>6	
Konsystencja stolca	Uformowany	Średnio uformowany	Płynny	
Ból brzucha	Brak	Pojawiający się w związku z wypróżnieniami	Przewlekły	
Anoreksja	Brak	Obecna		
Nudności i wymioty	Brak	Obecne		
Samopoczucie	Prawidłowe	Osłabione	Ograniczona aktywność	Niezdolny do pracy
Krwawienie	Brak oznak	Śladowa ilość	Większa ilość	
Wrażliwość brzuszna	Brak	Łagodna	Wyraźna	Reakcja otrzewnowa
Objawy pozajelitowe	Brak	Łagodne	Zaznaczone	Obejmujące wiele układów
Temperatura (st. C)	< 37,1	37,1-38	>38	
Wygląd w kolonoskopii	Zmiany niekrwotoczne	Krwawienie kontaktowe, ale bez samoistnego krwawienia	Krwawienie samoistne	

3) Skala Schroedera lub skala Mayo

Tabela 3. Skala Schroedera lub skala Mayo.

0	1	2	3
Częstotliwość wypróżnień w ciągu 24 godzin			
Normalna ilość dla danego pacjenta	1-2 wypróżnień więcej niż normalnie	3-4 więcej niż normalnie	5 lub powyżej 5 niż normalnie
Krew w stolcu			
Brak	Ślad krwi mniej niż 0,5 wypróżnień	Obecna w większości wypróżnień	Krwiste stolce
Ocena w giętkiej proktosigmoidoskopii			
Norma	Łagodne zmiany-zaczerwienienie, zatarta siatka naczyniowa, niewielka kruchość śluzówki	Umiarkowane zmiany-wyraźne zaczerwienienie, niewidoczna siatka naczyniowa, bardzo krucha śluzówka, nadżerki	Silnie nasilone zmiany-samoistne krwawienie, owrzodzenia
Ogólna ocena lekarza			
Prawidłowa	Łagodna choroba	Umiarkowana choroba	Silnie nasiloną chorobą
0 w pkt. 1,2,3	0 lub 1 w pkt. 1,2,3	1-2 w pkt. 1,2,3	2-3 w pkt. 1,2,3
Bez objawów zapalenia			Pacjent wymaga terapii glikokortykosteroidami
			Pacjent wymaga hospitalizacji

4) Zmodyfikowana skala Mayo

Tabela 4. Zmodyfikowana skala Mayo.

	0	1	2	3
Częstość wypróżnień	Prawidłowa	1-2 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	3-4 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	5 i więcej wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta
Krwawienie z jelita grubego	Brak	Ślad krwi w mniej niż połowie wypróżnień	Krew w większości wypróżnień	Wypróżnienia głównie krwią
Endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	Prawidłowy	Niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i kruchość śluzówki	Brak siatki naczyniowej, nadżerki, znaczna kruchość śluzówki	Samoistne krwawienia, owrzodzenia
Ogólna ocena lekarska	Norma	Łagodne nasilenie objawów	Choroba o średniej aktywności	Ciężka postać choroby
Interpretacja wyniku:				
0- remisja				
1-4 łagodna postać choroby				
5-8 choroba o średniej aktywności				
9-12 ciężki rzut choroby				

5) Klasyfikacja kliniczna ciężkości rzutów WZJG według Truelove'a i Wittsa

Tabela 5. Klasyfikacja Truelove'a i Wittsa.

	Lekkie	Umiarkowane	Ciężkie
Liczba krwistych stolców na dobę	<4	≥4	≥6
Tętno (/min)	<90	≤90	>90
Temperatura ciała (st. C)	< 37,5	≤37,8	>37,8
Hemoglobina (mg/dl)	>11,5	≥10,5	<10,5
OB (mm/h)	<20	≤30	>30
CRP (mg/l)	w normie	≤30	>30

6) Skala Sutherlanda lub Skala Aktywności Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (UCDAI)

Tabela 6. Skala Sutherlanda lub Skala Aktywności Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (UCDAI).

Częstotliwość wypróżnień
0 = Normalna
1 = 1-2 wypróżnień / dzień > normalna
2 = 3-4 wypróżnień / dzień > normalna
3 = >4 wypróżnienia / dzień > normalna
Krwawienie z odbytu
0 = Brak
1 = Ślad krwi
2 = Oczywista krew
3 = W większości krew
Wygląd śluzówki
0 = Prawidłowa
1 = Łagodnie krucha
2 = Umiarkowanie krucha
3 = Wysięk zapalny, samoistne krwawienie
Ocena aktywności choroby przez lekarza
0 = Prawidłowa
1 = Łagodna
2 = Umiarkowana
3 = Silna

7) Skala Rachmilewicza lub Skala Aktywności Klinicznej (CAI)

Tabela 7. Skala Rachmilewicza lub Skala Aktywności Klinicznej (CAI).

Liczba stolców w tygodniu	<18	0
	18-35	1
	36-60	2
	>60	3
Obecność krwi w stolcu, średnio	Brak	0
	Mała ilość; <30% krwistych stolców	2
	Duża ilość; >30% krwistych stolców	4
Stan ogólny	Dobry	0
	Średni	1
	Zły	2
	Bardzo zły	3
Ból brzucha	Brak	0
	Łagodny	1
	Umiarkowany	2
	Silny	3
Temperatura	37-38 st. C	0
	>38 st. C	3
Objawy pozajelitowe	Zapalenie tęczy	3
	Rumień guzowaty	3
	Zapalenie stawów	3
Badania laboratoryjne	OB> 50mm/h	1
	OB> 100 mm/h	2
	Hgb< 10g%	4

8) Zmodyfikowana Skala Nasilenia Truelove'a i Wittsa (MTWSI), również znana jako Skala Lichtigera

Tabela 8. Zmodyfikowana Skala Nasilenia Truelove'a i Wittsa (MTWSI).

Zmienna	Punktacja					
	0	1	2	3	4	5
Luźne stolce (ilość w ciągu dnia)	0-2	3 lub 4	5 lub 6	7-9	≥10	
Nocne luźne stolce	Nie	Tak				
Krew w stolcu (% wypróżnień)	0	<50	≥50	100		
Nietrzymanie stolca	Nie	Tak				
Ból brzucha/skurcze brzucha	Brak	Łagodny	Umiarkowany	Ostry		
Ogólne samopoczucie	Doskonałe	Bardzo dobre	Dobre	Średnie	Słabe	Fatalna
Wrażliwość brzuszna	Nie	Łagodna i umiejscowiona	Łagodna do umiarkowanej i rozlana	Ostra lub reakcja otrzewnowa		
Potrzeba używania leków przeciwbiegunkowych	Nie	Tak				

9) Skala Seo'a lub Skala Aktywności (AI)

Tabela 9. Skala Seo'a lub Skala Aktywności (AI).

Zmienna	Punktacja	
Krew w stolcu		x 60
śladowa ilość lub brak	0	
Obecna	1	
Ilość wypróżnień/ dzień		x 13
≤4	1	
5-7	2	
≥8	3	
OB (mm/h)		x 0,5
Hemoglobina (g/dl)		x -4
Albumina (g/l)		x-15
Stała		200
Skalę aktywności (AI) oblicza się według wzoru: $AI = 60 \times \text{krew w stolcu} + 13 \times \text{ilość wypróżnień} + 0.5 \times OB - 4 \times \text{hemoglobina} - 15 \times \text{albumina} + 200.$		

10) Skala Feagana, zwana też Klinikzną Punktacją Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
(ang. *Ulcerative Colitis Clinical Score - UCCS*)

Tabela 10. Skala Feagana.

Częstotliwość wypróżnień	0 = Normalna ilość wypróżnień dla tego pacjenta
	1 = 1 do 2 wypróżnień więcej niż normalnie
	2 = 3 do 4 wypróżnień więcej niż normalnie
	3 = 5 lub >5 wypróżnień więcej niż normalnie
Krwawienie z odbytu	0 = brak
	1 = Ślad krwi w stolcu
	2 = Oczywista krew w stolcu
	3 = Wypróżnienie samą krwią
Ocena funkcjonalności pacjenta	0 = Ogólnie dobra
	1 = Nieco poniżej normy
	2 = Słaba
	3 = Fatalna
Ogólna ocena lekarza	0 = Nieaktywny proces chorobowy
	1 = Łagodna aktywność choroby
	2 = Umiarkowana aktywność choroby
	3 = Silna aktywność choroby

11) Skala Montrealska nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Tabela 11. Skala Montrealska nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

	S0	S1	S2	S3
	Remisja kliniczna	Łagodna postać choroby	Umiarkowana postać choroby	Ciężka postać choroby
Ilość stolców/ dzień	Bezobjawowa	≤4	>4	≥6 i
Krew		Może być obecna	Obecna	Obecna
Puls		Wszystkie prawidłowe	Minimalne lub brak oznak kładowej toksyczności	>90 uderzeń na minutę
Temperatura				>37,5 st. C
Hemoglobina				<10,5 g/dl
OB				>30 mm/h

Objawy choroby i przebieg kliniczny

Objawy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego są niecharakterystyczne, najczęściej obserwuje się biegunkę z obecnością krwi i śluzu, spadek masy ciała, dolegliwości bólowe brzucha i w okolicy odbytu, parcie na odbyt, stan podgorączkowy lub gorączkę. Zajęcie procesem zapalnym całego jelita grubego wiąże się z uogólnieniem objawów [11].

W badaniu przedmiotowym chorych można stwierdzić bolesność palpacyjną jamy brzusznej, cechy kliniczne odwodnienia, obrzęki, tachykardię oraz gorączkę. Jednakże w przypadku ograniczenia procesu zapalnego do postaci lewostronnej lub zajęcia wyłącznie odbytnicy można nie wykazać żadnych odchyłeń od stanu prawidłowego.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego to choroba o charakterze przewlekłym przebiegająca pod postacią ostrych rzutów z okresami remisji [13]. Czynnikiem wyzwalającym rzut choroby mogą być: stres psychiczny, sposób odżywiania, leki przeciwbólowe, zwłaszcza z grupy NLPZ, infekcje jelitowe (*Clostridioides difficile*, CMV), stosowana antybiotykoterapia. W wielu przypadkach nie udaje się wykazać czynnika wyzwalającego rzut choroby [10].

1.3. Diagnostyka

1.3.1. Badania laboratoryjne

Nie stwierdza się typowych nieprawidłowości swoistych dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jednakże w fazie zaostrzenia choroby można wykazać [14 - 16]:

- A) wzrost wykładników stanu zapalnego (wzrost CRP i OB, nadpłytkowość, leukocytozę);
- B) niedokrwistość, najczęściej z niedoboru żelaza, rzadziej niedokrwistość mieszaną z niedoboru żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂;
- C) zaburzenia gospodarki proteinowej (hipoalbuminemia, obniżenie stężenia białka całkowitego);
- D) zaburzenia elektrolitowe (hiponatremia, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia);
- E) obecność autoprzeciwciał przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (pANCA);
- F) wzrost stężenia kalprotektyny w kale.

1.3.2. Badanie endoskopowe

Badanie endoskopowe jelita grubego wraz z oceną histopatologiczną pobranych bioptatów stanowi podstawę diagnostyki wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ocena endoskopowa jelita grubego pozwala ponadto ocenić aktywność choroby oraz jej zasięg. Zmiany typowe w obrazie endoskopowym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego to przekrwienie błony śluzowej, obrzęk błony śluzowej, zatarcie siatki naczyniowej, krwawienie kontaktowe, zmiany o typie aft, nadżerek, owrzodzeń, w stadium zaawansowania choroby zanik haustracji jelitowej oraz powikłania procesu zapalnego: blizny, pseudopolipy (polipy rzekome) oraz zwężenie jelita grubego [17].

Pomocne w ocenie endoskopowej zmian typowych dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego są skale przedstawione w Tab. 12- 15 [18].

- 1) Zmodyfikowana klasyfikacja Barona oceniająca stopień aktywności WZJG w obrazie endoskopowym

Tabela 12. Zmodyfikowana skala Barona.

0- Prawidłowa	Matowa śluzówka, zarys siatki naczyniowej łatwo widoczny, bez krwawienia samoistnego i kontaktowego.
1- Zmieniona	Nie prawidłowa, nie krwawiąca śluzówka (wygląd między 0 i 2).
2- Umiarkowane krwawienie	Krwawienie przy lekkim dotyku endoskopu, ale bez samoistnego krwawienia.
3- Silne krwawienie	Samoistne krwawienie i krwawienie kontaktowe.

- 2) Endoskopowy Indeks Rachmilewicza

Tabela 13. Endoskopowy Indeks Rachmilewicza.

Zmiana	Punktacja			
	0	1	2	3
Ziarnina rozpraszająca odbicie światła	Nie		Tak	
Zarys siatki naczyniowej	Prawidłowy/normalny	Zanikający/naruszony	Całkowicie nieobecna	
Podatność śluzówki na uszkodzenie	Brak		Nieco zwiększona (krwawienie kontaktowe)	Bardzo zwiększona (samoistna krwawienie)
Zmiany/uszkodzenia śluzówkowe (śluz, włóknik, wysięk, nadżerki i owrzodzenia)	Brak		Niewielkie	Wyraźne

3) Endoskopowa skala nasilenia WZJG – UCEIS

Tabela 14. Endoskopowa skala nasilenia WZJG – UCEIS.

Punktowe najcięższe zmiany	Skala Liker Points	Definicja
Siatka naczyniowa	Prawidłowa (1)	Prawidłowy rysunek naczyniowy
	Lekko zatarta (2)	Pstre zatarcie siatki naczyniowej
	Całkiem zatarta (3)	Całkowite zatarcie siatki naczyniowej
Krwawienie	Brak (1)	Bez widocznej krwi
	Błony śluzowej (2)	Drobne punktowe lub drobne pasma skrzepniętej krwi
	Łagodne w świetle (3)	Świeża krew w świetle
	W świetle umiarkowane lub ciężkie (4)	Obecność krwi w świetle przed endoskopem lub widoczne broczenie z krwawiącej błony śluzowej
Nadżerki i owrzodzenia	Brak (1)	Prawidłowa błona śluzowa, bez nadżerek i owrzodzeń
	Nadżerki (2)	Drobne (<5 mm) ubytki błony śluzowej z płaskim brzegiem
	Powierzchnowe owrzodzenia (3)	Duże (>5 mm) ubytki błony śluzowej, które są owrzodzeniami pokrytymi włóknikiem, ale pozostają powierzchniowe
	Głębokie owrzodzenia (4)	Głębokie ubytki błony śluzowej z podniesionym brzegiem

4) Klasyfikacja Mayo (zmodyfikowana według Lewis i wsp.)

Tabela 15. Klasyfikacja Mayo (zmodyfikowana według Lewis i wsp.).

Obraz endoskopowy	Punktacja
Prawidłowy obraz endoskopowy	0- norma lub choroba nieaktywna
Rumień, zatarty rysunek naczyniowy, niewielka kruchość błony śluzowej	1- lekki rzut choroby
Wyraźny rumień, zatarcie rysunku naczyniowego, kruchość błony śluzowej, nadżerki	2- średnio ciężki rzut choroby
Samoistna krwawliwość, owrzodzenia	3- ciężki rzut choroby

1.3.3. Diagnostyka radiologiczna

W diagnostyce radiologicznej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wykorzystuje się badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, RTG przeglądowe jamy brzusznej, badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej, badanie rezonansu magnetycznego jamy brzusznej oraz rzadziej współcześnie wykonywany kontrastowy wlew doodbytniczy.

1.4. Leczenie

Celem leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest osiągnięcie stadium głębokiej remisji (*ang. deep remission*) obejmującej remisję kliniczną, endoskopową oraz histopatologiczną [19]. Leczenie zależy od ciężkości rzutu choroby oraz umiejscowienia zmian zapalnych.

1.4.1. Rzut łagodny i umiarkowany

Zapalenie odbytnicy

Postępowaniem z wyboru jest stosowanie leków w formie czopków doodbytniczych. Lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna. W razie nieskuteczności mesalazyny w formie czopka doodbytniczego lub w przypadku cięższego przebiegu choroby, należy obok terapii miejscowej zastosować preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) w postaci doustnej. Wobec nieskuteczności tej terapii lekami alternatywnymi są steroidy stosowane doodbytniczo (czopki, pianki doodbytnicze) w połączeniu z doustnymi preparatami 5-ASA [20, 21].

Postać zapalenia lewostronna

Postępowaniem z wyboru jest łączona terapia miejscowa i doustna preparatami mesalazyny i sulfasalazyny. W razie braku skuteczności należy zastosować steroidy o działaniu miejscowym w jelicie grubym (budezonid MMX *Multi Matrix System*) lub steroidoterapię układową [20]. W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego preparatem sulfasalazyny lub mesalazyny terapią drugiego wyboru są pochodne tiopuryn (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna). Pochodne tiopuryn mają również zastosowanie w przypadku wystąpienia zjawiska steroidooporności lub steroidozależności.

Postać z zajęciem całego jelita grubego

Lekami pierwszego wyboru są doustne preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce co najmniej 2 g/dobę oraz w formie miejscowej w dawce co najmniej 1 g/dobę. W przypadku braku poprawy zaleca się dodanie budezonidu MMX lub steroidoterapii ogólnoustrojowej (metyloprednizolon lub hydrokortyzon) [22]. W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego preparatem sulfasalazyny lub mesalazyny terapią drugiego wyboru są pochodne tiopuryn (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna), które również mają zastosowanie w przypadku wystąpienia zjawiska steroidooporności lub steroidozależności

[20 – 23]. W przypadku braku remisji klinicznej u chorych leczonych steroidoterapią i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii biologicznej przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF (infliksymb, adalimumab i golimumab), przeciwciałem przeciwko integrynie alfa4 (wedolizumab), przeciwciałem monoklonalnym IgG1k przeciwko interleukinie (IL)- 12/23 (ustekinumab), modulatorem receptorów sfingozyno-1-fosforanowych (ozanimod) lub selektywnym inhibitorem z rodziny JAK (tofacytynib, upadacytynib, filgotynib) [20].

1.4.2. Rzut ciężki

W leczeniu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego należy pamiętać o leczeniu dodatkowym (wyrównaniu ewentualnych niedoborów wodno-elektrolitowych, leczeniu żywieniowym, leczeniu niedokrwistości, profilaktyce powikłań zakrzepowozatorowych) [22]. Wobec nieskuteczności steroidoterapii po trzech- czterech dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową preparatem cyklosporyny lub infliksymbem. Nieskuteczność powyższego leczenia jest wskazaniem do konsultacji chirurgicznej i rozważenia wskazań do ewentualnego zabiegu kolektomii [22].

W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (preparaty tiopuryn, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności preparat cyklosporyny) lub infliksymb w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym [22].

Leczenie chirurgiczne powinno być rozważane w każdym przypadku ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Wskazaniem do pilnego leczenia operacyjnego jest: perforacja, toksyczne rozdęcie okrężnicy (*megacolon toxicum*), masywne krwawienie z przewodu pokarmowego [22].

2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

2.1. Definicja, epidemiologia i etiopatogeneza

Choroba Leśniowskiego-Crohna to choroba zaliczana do kręgu nieswoistych zapaleń jelit, która może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Zmiany zapalne w chorobie Leśniowskiego-Crohna mają charakter pełnościennego zapalenia, przeważnie o typie ziarniniakowatym [24, 25].

Choroba najczęściej dotyczy młodych ludzi, zaś szczyt zachorowań przypada między 16. a 30. rokiem życia [24]. Obecnie zauważyć można trend występowania drugiego szczytu choroby – pomiędzy 5. a 7. dekadą życia. Częstość występowania choroby u obu płci jest porównywalna [24]. Choroba występuje głównie w krajach rozwiniętych Europy Zachodniej i Ameryki Północnej.

Etiologia choroby jest nieznana. Podobnie jak we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w etiopatogenezie choroby rolę odgrywają czynniki środowiskowe, immunologiczne, mikrobiologiczne oraz genetyczne [26].

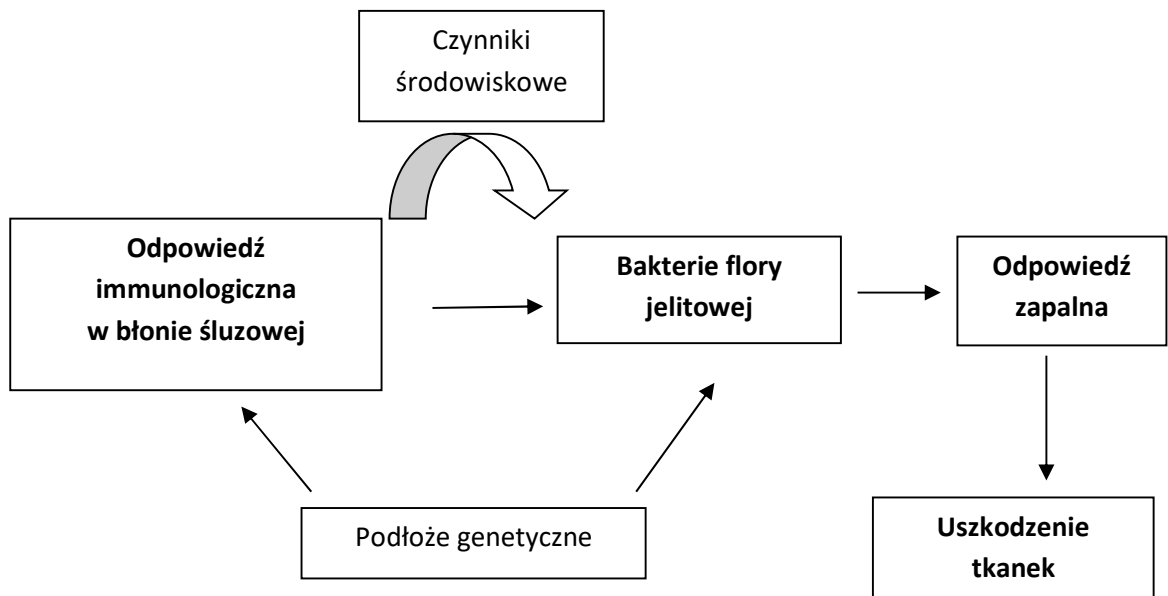
Podłoże genetyczne choroby Leśniowskiego-Crohna ma charakter złożony. Do tej pory zidentyfikowano 99 loci związanych ze skłonnością do rozwoju nieswoistych chorób zapalnych jelit, w tym 71 związanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna [27]. Geny te biorą udział w kodowaniu białek uczestniczących w rozpoznawaniu molekularnych wzorców patogenów (NOD2/CARD15, OCTN, TLR), utrzymaniu homeostazy i integralności bariery nabłonkowej jelita (DLG5, ECM1, PTGER4), a także autofagii (ATG16L1, IRGM, LRRK2) i różnicowaniu limfocytów (IL23R, STAT3). [28]. W wyniku prowadzonych badań zauważono związek między występowaniem określonych mutacji a fenotypem i umiejscowieniem zmian chorobowych [28]. W Tab. 16 przedstawiono zestawienie grup genów i ich związek ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nieswoiste choroby zapalne jelit. Na udział czynników genetycznych w etiopatogenezie choroby Leśniowskiego-Crohna wskazuje jej rodzinne występowanie, częstsze współwystępowanie u bliźniąt monozygotycznych niż dizygotycznych oraz zwiększona zachorowalność w grupach etnicznych.

Tabela 16. Grupy genów i ich związek ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nieswoiste choroby zapalne jelit. Opracowanie własne na podst. [28].

Grupa genów	Nazwa genów	Ryzyko zachorowania na ChLC	Ryzyko zachorowania na WZLG	Postać choroby
Geny związane z rozpoznawaniem molekularnych wzorców patogenów	NOD2CARD15	↑	-	- Zajęcie jelita krętego - Postać ze zwężeniami - Wczesny początek choroby
	TLR	↑	↑	- Zwiększone ryzyko <i>pancolitis</i> - Postać ze zwężeniami
	OCTN1/2	↑	-	- Postać okołodobytnicza
Geny związane z autofagią	ATG16L1	↑	↑	- Zajęcie jelita cienkiego i grubego - Wczesny początek choroby
	IRGM	↑	↑	- Postać z przetokami
	LRRK2	↑	-	-
Geny związane z różnicowaniem limfocytów	IL23R	↑/↓	↑/↓	- Zajęcie jelita krętego - Postać ze zwężeniami
	STAT3	↑	↑	- Zajęcie jelita krętego
Geny związane z utrzymaniem homeostazy bariery nabłonkowej	PTGER4	↑	-	- Zajęcie jelita grubego
Geny kodujące interleukiny	IL-16	↑	↑	-

Wśród czynników środowiskowych dużą rolę odgrywa stosowana dieta, zanieczyszczenia środowiska, narażenie na czynniki infekcyjne (w tym stosowana w wieku dziecięcym antybiotykoterapia), leki (zwłaszcza niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz doustne środki antykoncepcyjne) oraz palenie tytoniu.

Dieta bogatowęglowodanowa, zwłaszcza z dużą ilością cukru rafinowanego oraz dieta bogatotłuszczowa są czynnikami, które w sprzężeniu z predyspozycją immunologiczną, mogą aktywować kaskadę zapalenia w przewodzie pokarmowym. Rodzaj stosowanej diety przekłada się na zmiany w składzie ilościowym oraz jakościowym mikrobioty jelitowej. Niedobór inuliny i oligofruktozy hamuje produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych SCFA), a tym samym spowalnia proces wzrostu pałeczek kwasu mlekowego. [29, 30]. Nadmierne spożycie wysoko fermentujących, ale słabo wchłanianych krótkołańcuchowych węglowodanów i polioli (FODMAP) powoduje zmiany troficzne w dystalnej części jelita krętego oraz w jelicie grubym, które prowadzą do zwiększenia przepuszczalności jelita [31]. Powiązanie czynników genetycznych, środowiskowych oraz mikrobiologicznych leży u podstaw dysregulacji układu immunologicznego (Ryc. 2.).



Rycina 2. Mechanizm etiopatogenetyczny nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Nieszczelność bariery śluzówkowej jelit wraz z przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez ekspresję metaloprotein i zwiększoną ekspresję cząsteczek adhezyjnych, takich jak MadCAM- 1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*) sprzyja interakcji z cząstkami integrynowymi błon leukocytów (głównie limfocytów T) prowadząc do aktywacji procesu zapalnego.

To przekształcenie mikrośrodowiska zwiększa migrację leukocytów w rejon zapalenia, promując odpowiedź głównie ze strony limfocytów Th1, pod postacią produkcji cytokin prozapalnych: czynnika martwicy nowotworów (TNF alfa), interferonu gamma (IFN gamma), interleukiny 12 (IL-12) oraz interleukiny 23 (IL-23) [32].

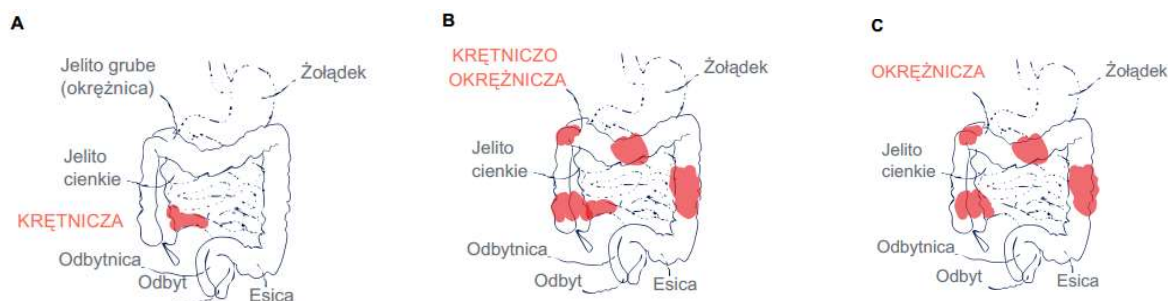
2.2. Obraz kliniczny

Obraz kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna stanowi dominację objawów ze strony przewodu pokarmowego z udziałem objawów pozajelitowych. Jednakże z uwagi na możliwy wieloodcinkowy charakter choroby objawy kliniczne mogą mieć charakter uogólniony, co wskazuje często na ciężki przebieg choroby, możliwość istnienia powikłań metabolicznych oraz całkowitej dysregulacji homeostazy.

Postacie kliniczne choroby:

- 1) Najczęstszą postacią choroby (40-50% chorych) jest klasyczna postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego (łac. *ileitis terminalis*, ang. *Crohn's terminal ileitis*). U 25-30% pacjentów obserwują się zmiany ograniczone wyłącznie do jelita cienkiego (ang. *Crohn's enteritis*), zaś u 30-40% chorych zmiany zapalne mogą być zlokalizowane zarówno w jelicie cienkim, jak i w jelicie grubym. W 20% przypadków rozpoznaje się zmiany zapalne zlokalizowane tylko w jelicie grubym (ang. *Crohn's colitis*) [17].
- 2) Rzadką (0,5-13% chorych) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna jest postać z zajęciem górnego odcinka przewodu pokarmowego - zmiany lokalizują się w jamie ustnej, przełyku, żołądka lub w dwunastnicy [17].
- 3) Zmiany zapalne mogą dotyczyć również okolicy odbytu (35-45% chorych) [17]. W tym przypadku zmiany mogą mieć charakter izolowany lub współwystępować ze zmianami zapalnymi w jelitach. Manifestacją kliniczną tych zmian są: szczeliny odbytu, przetoki oraz ropnie okołoodbytowe.

Podział występowania zmian zapalnych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna przedstawiono na Ryc. 3.



Rycina 3. Podział występowania zmian zapalnych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. [A] Choroba Leśniowskiego-Crohna końcowego odcinka jelita krętego (ang. *terminal ileitis*), [B] Krętniczno-okreźnicza postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *ileocolonic Crohn's disease*), [C] Okreźnicza postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *colonic Crohn's disease*). Opracowanie własne na podst. [17].

Klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna

W praktyce klinicznej celem optymalizacji klasyfikacji oraz leczenia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykorzystuje się następujące klasyfikacje i skale [3, 17] (Tab. 17 - 22):

1) Klasyfikacja wiedeńska choroby Leśniowskiego-Crohna

Tabela 17. Klasyfikacja wiedeńska.

Wiek w chwili rozpoznania	A1 do 40 lat
	A2 powyżej 40 lat
Lokalizacja	L1 jelito kręte
	L2 okrężnica
	L3 jelito kręte i okrężnica
	L4 górny odcinek przewodu pokarmowego
Przebieg	B1 bez zwężeń i przetok
	B2 ze zwężeniami
	B3 z przetokami

2) Klasyfikacja montrealaska choroby Leśniowskiego-Crohna

Tabela 18. Klasyfikacja montrealaska.

Wiek w chwili rozpoznania	A1 do 16 lat
	A2 17-40 lat
	A3 powyżej 40 lat
Lokalizacja	L1 jelito kręte
	L2 okrężnica
	L4 izolowany górny odcinek przewodu pokarmowego
Przebieg	B1 bez zwężeń i przetok
	B2 ze zwężeniami
	B3 z przetokami p zmiany okołodbytowe

3) Skala Oxford

Tabela 19. Skala Oxford.

1 punkt za każdy objaw (jeśli obecny)	
1	Obecność bólu
2	Wypróżnienia- 6+/ dzień lub krew lub śluz
3	Powikłania około odbytnicze
4	Przetoka
5	Inne powikłania
6	Obecność masy/ guza
7	Wyniszczenie/wychudzenie
8	Temperatura powyżej 38 st. C
9	Wrażliwość brzuszna
10	Hemoglobina poniżej 10 mg/100 ml

4) Indeks aktywności choroby Crohna (ang. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI)

Tabela 20. Indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna.

Oceniany parametr	Opis	Punktacja	Współczynnik mnożenia
Liczba płynnych stolców	Suma z 7 dni		x 2
Ból brzucha	Ocena z 7 dni	0- brak 1- lekki 2- umiarkowany 3- ciężki	x 5
Ogólne samopoczucie	Ocena z 7 dni	0- dobre 1- nieco obniżone 2- obniżone 3- znacznie obniżone 4- złe	x 7
Powikłania z poza przewodu pokarmowego	Liczba wymienionych powikłań (1punkt za każde powikłanie)	- zapalenie/ ból stawów -zapalenie tęczówki /naczyniówki oka - rumień guzowaty - zgorzelinowe zapalenie skóry - aftowe zapalenie jamy ustnej - szczelina, przetoka, ropień okołoodbytowy - inny rodzaj przetoki - gorączka > 37,8 st. C	x 20
Zażywanie środków przeciwbiegunkowych	W ciągu ostatnich 7 dni	0- nie 1- tak	x 30
Wyczuwalny opór w jamie brzusznej		0- niewyczuwalny 2- wątpliwy 5- pewny	x 10
Hematokryt	Należy- oceniony hematokryt	Mężczyźni: 47- hematokryt rzeczywisty Kobiety: 42- hematokryt rzeczywisty	x 6
Masa ciała	Należna/ aktualna masa ciała	[1 – (aktualna/ należna masa ciała)] x 100	x 1 (0, jeśli aktualna masa ciała badanego > standardowej masy ciała)

5) Skala Harveya i Bradshawa (*Harvey-Bradshaw Index, HBI*)

Tabela 21. Skala Harveya i Bradshawa.

Oceniane parametry	Punktacja
Ogólne samopoczucie	0- Dobre 1- nieco obniżone 2- obniżone 3- znacznie obniżone 4- złe
Ból brzucha	0- brak 1- lekkie 2- umiarkowany 3- ciężki
Dzienna ilość płynnych stolców	-
Wyczuwalny opór w jamie brzusznej	0- nie 1- wątpliwy 2- pewny 3- pewny z bolesnością uciskową
Powikłania pozajelitowe	- zapalenie/ ból stawów - zapalenie tęczówki/naczyniówki oka - rumień guzowaty/zgorzelinowe zapalenie skóry - aftowe zapalenie jamy ustnej - szczelina/ przetoka/ ropień odbytu

6) Skala Cape Town

Tabela 22. Skala Cape Town.

Zmienna	Punktacja			
	0	1	2	3
Biegunka	-	≤4	5	≥6
Ból brzucha	-	Łagodny	Umiarkowany	Silny
Ogólne samopoczucie	-	Poniżej normy	Niedobre	Fatalne
Powikłania Lokalne	-	Wyrośla skórne	Ropień	Przetoka
Systemowe	-	Zapalenie jamy ustnej	Ból stawów	Zapalenie stawów
Temperatura (st. C)	≤37,0	≤38,0	≤39,0	>39,0
Masa ciała w porównaniu do ostatniej wagi	-	-	<95%	<90%
Dolegliwości brzuszne Opór/ guz Wrażliwość	-	- Łagodna	Wątpliwy Umiarkowana	Pewny Silna
Hemoglobina (g/dl)	≥12,0	<12,0	<11,0	<10,0
OB (mm/godz.)	≤ 15	>15	>25	>40

Objawy wynikające z zajęcia przewodu pokarmowego:

Symptomatyka choroby Leśniowskiego-Crohna jest bogata, ale niejednokrotnie stwarzająca duże trudności diagnostyczne. Najczęstsze objawy to: ból brzucha (zlokalizowany w okolicy prawego dołu biodrowego oraz w okolicy okołopępkowej, zaś w przypadku zajęcia lewostronnego jelita grubego – w okolicy podbrzusza po stronie lewej oraz uczucie parcia na odbytu), osłabienie, stan podgorączkowy lub gorączka, zwiększona potliwość, brak apetytu, utrata masy ciała, zaburzenia rytmu wypróżnień (zaparcie lub biegunka, nierzadko stolec z domieszką krwi), zmiany o charakterze aft w jamie ustnej i dziąsłach, owrzodzenia jamy ustnej [33]. Postać choroby z zajęciem odbytu często powoduje piekący ból w okolicy odbytu, w przypadku istniejącej przetoki okołodobykowej stały lub okresowy wyciek treści ropnej [17].

Objawy wynikające z zajęcia struktur poza przewodem pokarmowym:

Objawy pozajelitowe występują u 6-47% pacjentów, zwłaszcza z zajęciem jelita grubego. Najczęściej stwierdza się objawy stawowe (20-30%), objawy skórne (2-15% chorych, manifestujące się rumieniem guzowatym (*erythema nodosum*) i zgorzeliowym zapaleniem skóry (*pyodermia gangrenosum*) oraz objawy oczne (3-5% zmiany o typie zapalenia nadtwardówki i zapalenia naczyńówki oka) [17]. Do objawów pozajelitowych, podobnie jak we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, należy pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych (PSC- *primary sclerosing cholangitis*), które w chorobie Leśniowskiego-Crohna dotyka głównie pacjentów z zajęciem jelita grubego [17].

W badaniu przedmiotowym chorych stwierdza się bladość powłok skórnych, niedowagę, niejednokrotnie cechy wyniszczenia, bolesność palpacyjną brzucha, wyczuwalny guz przez powłoki brzuszne, w przypadku lokalizacji w jamie ustnej zmiany o typie aft i owrzodzeń, zmiany skórne. W przypadku zwężenia odcinka przewodu pokarmowego można zaobserwować cechy niedrożności wysokiej lub niskiej (wymioty, wstrzymanie gazów i stolca) [17].

Przebieg naturalny

Choroba Leśniowskiego- Crohna ma przebieg przewlekły o zróżnicowanym charakterze. U części pacjentów choroba może przebiegać w sposób bardzo ciężki o agresywnym przebiegu, który prowadzi do znacznego inwalidztwa przewodu pokarmowego z całkowitą jego niewydolnością. U około połowy chorych przebieg choroby ma charakter

łagodny z długimi okresami remisji. Cechą typową choroby są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Duże znaczenie w leczeniu pacjentów odgrywają czynniki predykcyjne ciężkiego przebiegu choroby, na podstawie których można wyselekcjonować grupy chorych obarczonych niekorzystnym przebiegiem choroby oraz niepomyślnym rokowaniem. Do czynników tych zalicza się: wiek poniżej 40 lat w momencie rozpoznania, konieczność stosowania glikokortykosteroidów już przy pierwszym zaostrzeniu, zmiany okołodbytowe, lokalizację w jelicie cienkim i górnym odcinku przewodu pokarmowego, zaawansowane zmiany endoskopowe i palenie tytoniu [34, 35].

2.3. Diagnostyka

2.3.1. Badania laboratoryjne

W diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna można nie wykazać żadnych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych. W fazie zaostrzenia choroby lub istnienia powikłań metabolicznych stwierdza się [14 – 16]:

- A) wzrost wykładników stanu zapalnego (wzrost CRP i OB, nadpłytkowość, leukocytoza);
- B) niedokrwistość, najczęściej z niedoboru żelaza, niedokrwistość mieszaną z niedoboru żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂;
- C) zaburzenia gospodarki białkowej (hipoalbuminemia, obniżenie stężenia białka całkowitego);
- D) zaburzenia elektrolitowe (hiponatremia, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia);
- E) niedobór witaminy D₃;
- F) obecność autoprzeciwciał przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) oraz wzrost stężenia kalprotektyny w kale.

W diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna, podobnie jak w diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, nie wolno zapominać o badaniu mikrobiologicznym stolca (badanie kału na obecność patogenów jelitowych *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridioides difficile*, pasożyty).

2.3.2. Badanie endoskopowe

Złotym standardem diagnostyki jest badanie ileokolonoskopii, które pozwala bezpośrednio zobrazować zmiany w jelicie grubym oraz w końcowym odcinku jelita krętego. Typowe zmiany w obrazie endoskopowym to odcinkowe zajęcie błony śluzowej (ang. *skip lesions*), obrzęk i przekrwienie śluzówki, zanik częściowy siatki naczyńowej, obecność aft, nadżerek i owrzodzeń, które mogą mieć charakter drobnych owrzodzeń aftowych lub przybierać postać nieregularnych, podłużnych, geograficznych lub pierścieniowatych głębokich owrzodzeń drążących w głąb błony śluzowej. Obecność liniowych, podłużnych i porzecznych owrzodzeń nadaje wygląd brukowanej śluzówki (ang. *cobblestone appearance*) [18]. Następstwem procesu zapalnego w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, widocznym w trakcie badania endoskopowego, jest obecność pseudopolipów, mostków śluzówkowych, blizn, przetok oraz zwężenia jelita [18].

W ocenie zaawansowania [3, 18] zmian endoskopowych pomocne są (Tab. 23 – 25):

- 1) Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity - CDEIS*)

Tabela 23. Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

Punktacja	Odbytnica		Esica i zstępnicza		Poprzecznicza		Kątnica i wstępnicza		Jelito kręte		Suma
Głębokie owrzodzenia (12 jeśli obecne, 0 jeśli nieobecne w segmencie)		+		+		+		+		=	Suma 1
Powierzchnowe owrzodzenia (6 jeśli obecne, 0 jeśli nieobecne w segmencie)		+		+		+		+		=	Suma 2
Powierzchnia zajęta chorobowo (cm)		+		+		+		+		=	Suma 3
Powierzchnia zajęta przez owrzodzenia (cm)		+		+		+		+		=	Sum 4
Suma 1+Suma 2+ Suma 3+ Suma 4=										=	Suma A
Ilość segmentów całkowicie lub częściowo uwidoczionych (1-5)										=	N
Suma częściowa A/n =										=	Suma B
Jeżeli zwężenie z owrzodzeniem jest obecne gdziekolwiek dodać 3=										=	C
Jeżeli zwężenie bez owrzodzenia jest obecne gdziekolwiek dodać 3=										=	D
Suma łączna B+C+D=											CDEIS
Rozpiętość punktacji od 0-44 (wyższa punktacja- większe nasilenie choroby)											

2) Prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Crohna (ang. *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – SES-CD*)

Tabela 24. Prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Leśniowskiego-Crohna.

	0	1	2	3
Obecność i rozmiar owrzodzeń	Brak	Aftowe owrzodzenia, <0,5 cm	Duże owrzodzenia, 0,5-2,0 cm	Bardzo duże owrzodzenia, >2,0 cm
Zasięg powierzchni z owrzodzeniem	0%	<10%	13-30%	>30%
Zasięg zmienionej zapalnie powierzchni	0%	<50%	50-75%	>75%
Obecność i rodzaj zwężeń	Brak	Pojedyncze, możliwe do przejścia	Liczne, możliwe do przejścia	Brak możliwości przejścia

3) Skala Rutgeerts

Tabela 25. Skala Rutgeerts.

Stopień	Zmiany endoskopowe
i0	Bez zmian nowej- końcowej części jelita cienkiego
i1	≤5 zmian aftowych
i2	>5 zmian aftowych, z prawidłową błoną śluzową pomiędzy zmianami, lub obszary pomijające lub większe zmiany ograniczone do zespolenia pooperacyjnego
i3	Rozległe aftowe zapalenie jelita krętego, z rozlegle zmienioną zapalnie błoną śluzową
i4	Rozległe zmiany zapalne, duże owrzodzenia, guzki i/lub przewężenia

W diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna zastosowanie ma również gastroscopia (ocena zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego), enteroscopia oraz kapsułka endoskopowa (ocena zmian w jelicie cienkim).

2.3.3. Diagnostyka radiologiczna

Badania radiologiczne odgrywają dużą rolę w diagnostyce oraz ocenie zasięgu zmian zapalnych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. Diagnostyka radiologiczna z użyciem tomografii komputerowej (TK jamy brzusznej, TK- enterografia), rezonansu magnetycznego (MR jamy brzusznej, MR-enterografia), RTG przeglądowe jamy brzusznej oraz USG jamy brzusznej i USG transrektalne umożliwiają ocenę aktywności choroby oraz pozwalają zobrazować powikłania: ropnie, przetoki oraz szczeliny.

2.4. Leczenie

Celem leczenia choroby Leśniowskiego –Crohna jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych, tym samym uzyskanie głębokiej, trwałej remisji bez stosowania glikokortykosteroidów. Wdrażając leczenie farmakologiczne należy pamiętać o postępowaniu ogólnym, które obejmuje: zakaz palenia tytoniu, profilaktykę chorób infekcyjnych, unikanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), unikanie narażenia na czynniki stresogenne oraz leczenie żywieniowe [36].

Podjmując decyzję o leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna należy wziąć pod uwagę czynniki, które pozwalają przewidzieć ciężki przebieg choroby. Czynniki te to palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania, występowanie zmian okołoodbytowych, rozległe zajęcie jelita oraz postać zwężająca i przetokowa choroby [24]. Przed rozpoznaniem i wdrożeniem leczenia w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna należy wykonać diagnostykę eliminacyjną innych chorób o podobnym obrazie klinicznym (diagnostyka w kierunku choroby trzewnej, jersiniozy, gruźlicy, innych infekcji bakteryjnych i wirusowych oraz chorób rozrostowych) [24].

Obecnie nie dysponuje się możliwością leczenia przyczynowego choroby Leśniowskiego-Crohna. Terapia sprowadza się do stosowania leków modulujących aktywność układu odpornościowego w celu uzyskania remisji (leczenie indukcyjne), a następnie jej utrzymania (leczenie podtrzymujące) [24]. Leczenie opiera się na strategii *step-up* (stopniowego stosowania coraz bardziej zaawansowanego leczenia w razie nieskuteczności leków pierwszego wyboru). Jednakże występowanie czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby może wymagać zastosowania agresywnego leczenia (terapia *top-down* lub *accelerated step-up*) [24].

Lekami pierwszego wyboru w leczeniu indukcyjnym choroby Leśniowskiego-Crohna są glikokortykosteroidy. W postaci umiarkowanej do ciężkiej, niezależnie od lokalizacji zmian zapalnych, zastosowanie mają steroidy o działaniu układowym (preparaty doustne: prednizon i metyloprednizolon oraz preparaty dożylne: hydrokortyzon) oraz budezonid (stosowanie budezonidu ogranicza się do postaci łagodnej i umiarkowanej w przypadku zmian umiejscowionych w okolicy krętniczo-kątniczej). Ze względu na poważne, w tym nieodwracalne działania niepożądane steroidoterapii, należy pamiętać, aby leczenie było prowadzone jak najkrócej [24]. Terapia indukcyjna steroidami powinna trwać nie dłużej niż

4 tygodnie, po czym należy rozpocząć stopniową redukcję dawki aż do całkowitego odstawienia leku. Zalecane jest zakończenie leczenia steroidami w ciągu 12 tygodni [24]. W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów, zastosowanie mają leki immunosupresyjne lub leki biologiczne (anty-TNF, wedolizumab, ustekinumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi [24].

W przypadku zjawiska steroidooporności (brak skuteczności glikokortykosteroidów stosowanych przez cztery tygodnie) dalsze postępowanie determinuje ciężkość rzutu choroby. W przypadku aktywności łagodnej do umiarkowanej, do leczenia należy dodatkowo dołączyć leki immunosupresyjne z użyciem tiopuryn (preparat azatiopryny albo preparat 6-merkaptopuryny) lub metotreksat [17]. W przypadku aktywności umiarkowanej do ciężkiej zastosowanie mają leki biologiczne [24].

Postępowanie lecznicze w przypadku steroidozależności (sytuacji, gdy glikokortykosteroidy są skuteczne, jednakże redukcja dawki lub ich odstawienie powoduje szybki nawrót objawów choroby) zależy od ciężkości przebiegu choroby oraz pierwotnego statusu leczniczego pacjenta. Steroidozależność występująca u pacjenta bez dotychczasowego leczenia podtrzymującego, jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego z równoczesnym zwiększaniem dawki glikokortykosteroidu do najmniejszej skutecznej aż do czasu uzyskania efektu terapeutycznego leku immunosupresyjnego. Steroidozależność u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi w optymalnych dawkach, a także brak tolerancji lub działania niepożądane tych leków, nakazują rozpoczęcie leczenia lekiem biologicznym [24, 37].

Podejmując decyzję o leczeniu biologicznym należy wziąć pod uwagę profil kliniczny pacjenta. Wśród leków z tej grupy zastosowanie mają leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab), wedolizumab i ustekinumab [24].

Infliksymab i adalimumab to monoklonalne przeciwciała anty-TNF w klasie IgG1 (infliksymab to ludzko-mysie przeciwciało chimeryczne, zaś adalimumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne). Infliksymab w leczeniu indukującym remisję stosuje się w postaci trzech dawek w schemacie 0–2.–6. tydzień, zaś w terapii podtrzymującej lek podaje się co 8 tygodni. Natomiast adalimumab stosowany jest podskórnie co 2 tygodnie. Leczenie indukujące remisję powinno trwać 12 tygodni [24].

Wedolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące się z integralną $\alpha 4\beta 7$, obecną na błonie komórkowej leukocytów (głównie limfocytów T) blokujące jej

interakcję z cząsteczką MadCAM- 1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*) na komórkach śródbłonna [17]. Wedolizumab w leczeniu indukcyjnym podaje się dożylnie według schematu 0–2.–6. tydzień. Brak remisji w 10. tygodniu leczenia jest wskazaniem do podania dodatkowej dawki indukcyjnej [24]. W leczeniu podtrzymującym stosuje się wlew dożylny podawany co 8 tygodni. Pierwsze dawki leku podaje się zawsze w postaci wlewu dożylnego (po podaniu dwóch wlewów istnieje możliwość przejścia na postać podskórną podawaną co 2 tygodnie) [24, 38]. Selektywność działania wedolizumabu w obrębie przewodu pokarmowego rzutuje na jego profil bezpieczeństwa oraz stosunkową niewielką ilością występowania działań niepożądanych [24].

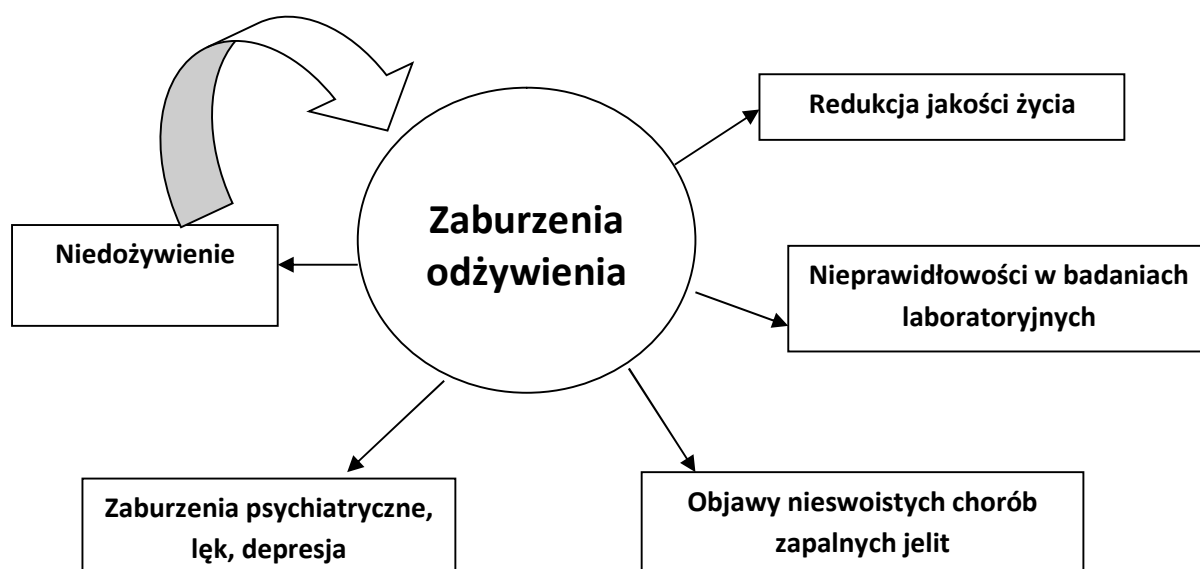
Ustekinumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne łączące się z podjednostką p40 wspólną dla cytokin: IL-12 i IL-23. Leczenie podtrzymujące obejmuje podawanie leku podskórnym co 8 lub 12 tygodni, w zależności od oceny ryzyka ciężkiego przebiegu oraz dotychczasowego leczenia [24, 39].

3. Zaburzenia odżywiania

Zaburzenia stanu odżywiania stanowią cały czas istotny problem kliniczny w grupie chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Dysfunkcja układu pokarmowego oraz wynikające z niej zaburzenia homeostazy pokarmowej dodatkowo, oprócz samego procesu zapalnego, sprzyjają pogłębianiu deficytów energetycznych oraz metabolicznych chorych. Dysfunkcjonalność przewodu pokarmowego cechująca się zarówno cechami niedożywienia, ale także nieprawidłowym rozkładem metabolicznym sprzyjającym otyłości, prowadzi do pogłębiania zmian zapalnych oraz zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu choroby oraz braku skuteczności leczenia. Wiele badań wskazuje na niezaprzeczalny wpływ diety w chorobach zapalnych jelit. Dieta w powiązaniu z czynnikami mikrobiologicznymi, genetycznymi oraz środowiskowymi indukuje aktywację układu immunologicznego, która klinicznie manifestuje się objawami choroby zapalnej jelit. [40]. Ryc. 4 przedstawia następstwa występowania zaburzeń odżywiania u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

W chorobach zapalnych jelit zaburzenia stanu odżywiania dotyczą ok. 20–70% chorych [41]. Wpływ stanu odżywiania ma wielotorowy charakter. Zarówno niedożywienie, jak i otyłość, wywierają wpływ na zaburzenie szlaków metabolicznych, sprzyjają pojawianiu

się powikłań choroby, ale także mogą warunkować interakcje składników pokarmowych ze stosowanymi lekami [41].



Rycina 4. Następstwa występowania zaburzeń odżywienia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

3.1. Niedożywienie

Niedożywienie jest powszechnym problemem zdrowotnym oraz społecznym, jednakże dokładne sprecyzowanie definicyjne oraz metody identyfikacji oraz raportowania niedożywienia nadal stanowią duże wyzwanie [42]. Definicja niedożywienia zaproponowana przez ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) określa niedożywienie jako „stan, który wynika z braku wchłaniania lub braku spożywania substancji żywieniowych, a tym samym prowadzi do zmiany składu ciała, upośledza fizyczne i mentalne funkcje organizmu oraz wpływa niekorzystnie na wynik leczenia choroby podstawowej” [43].

Rada ekspertów ESPEN zaproponowała dwutorową możliwość rozpoznawania niedożywienia. Kryteria diagnostyczne to: wskaźnik masy ciała (BMI) $<18,5 \text{ kg/m}^2$ lub niezamierzona utrata masy ciała (kryterium obowiązkowe) tzn. utrata $> 10\%$ zwykłej masy ciała w nieokreślonym czasie, lub utrata $> 5\%$ zwykłej masy ciała w ciągu 3 miesięcy oraz jedno z poniższych kryteriów:

- obniżony wskaźnik BMI (<20 i $<22 \text{ kg/m}^2$ odpowiednio u osób młodszych i starszych niż 70 lat);

- obniżony wskaźnik beztłuszczowej masy ciała (FFM <15 kg/m² dla kobiet i <17 kg/m² dla mężczyzn) [44].

Z kolei eksperci Amerykańskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego (ASPEN – ang. *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*) oraz Akademii Żywienia i Dietetyki (ang. *Academy of Nutrition and Dietetics*) zasugerowali bardziej szczegółowy sposób diagnostyki niedożywienia, uwzględniający odmienne normy dla ocenianych parametrów w zależności od charakterystyki pacjenta i etiologii niedożywienia. Warunkiem rozpoznania niedożywienia jest spełnienie co najmniej dwóch kryteriów z następujących:

- niedostateczna podaż energii;
- utrata wagi;
- utrata masy mięśniowej;
- utrata podskórnej tkanki tłuszczowej;
- miejscowa lub uogólniona retencja płynów, mogąca maskować rzeczywistą utratę masy ciała;
- upośledzony stan funkcjonalny określony poprzez spadek siły ścisku dłoni [45].

Tradycyjnie niedożywienie dzieli się na trzy typy: niedożywienie typu marasmus (niedożywienie białkowo-kaloryczne), niedożywienie typu kwashiorkor oraz niedożywienie o typie mieszanym [46]. Współcześnie według wytycznych europejskich i światowych towarzystw żywieniowych niedożywienie może podlegać wielorakim podziałom:

1) **Niedożywienie związane z chorobą i współistniejącą reakcją zapalną (ang. *disease-related malnutrition (DRM) with inflammation*)**. Wiąże się z odpowiedzią immunologiczną choroby podstawowej, która wtórnie prowadzi do anoreksji (jadłowstrętu, braku apetytu), nadmiernego katabolizmu, uszkodzenia tkanek i narządów oraz spadku masy ciała. Dzieli się na:

- a. ***niedożywienie w przebiegu chorób przewlekłych (tzw. kacheksja)***, definiowana jako zespół zaburzeń, w którym stwierdza się przetrwałą utratę beztłuszczowej masy ciała, brak odpowiedzi całkowitej na leczenie żywieniowe oraz stopniowe pogorszenie stanu sprawności [47]. Kacheksja jest efektem znacznego zaawansowania choroby podstawowej, wręcz jej stadium

krańcowym, której towarzyszą zmiany biochemiczne (m.in. wzrost wykładników zapalenia oraz obniżone stężenie albumin w osoczu krwi).

b. **niedożywienie w przebiegu chorób o ostrym przebiegu lub urazów**, dotyczy przede wszystkim pacjentów w stanach krytycznych oraz chorych po zabiegach operacyjnych. Aktywacja układu immunologicznego w odpowiedzi na bodziec stresowy prowadzi do wzmożonej produkcji cytokin zapalnych, podwyższonego poziomu kortyzolu oraz katecholamin, pojawienia się zjawiska insulinooporności, co w konsekwencji wzmagają deficyty odżywcze i energetyczne.

- 2) **Niedożywienie związane z chorobą bez reakcji zapalnej (ang. *DRM without inflammation, non-cachectic DRM*)**: jest to częsta forma niedożywienia występująca u pacjentów z zaburzeniami połykania, chorobami neurologicznymi (np. choroba Parkinsona, zmiany o typie otępienia) oraz u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (anoreksja, zaburzenia depresyjne). Ten typ niedożywienia stwierdza się także u osób starszych (ang. *anorexia of ageing*, jadłowstręt związany z wiekiem). W tym typie niedożywienia nie wykazuje się wzrostu parametrów zapalnych.
- 3) **Niedożywienie niezwiązane z chorobą (ang. *non-DRM*)**: - niedożywienie związane z głodzeniem, niedożywienie związane z determinantami socjoekonomicznymi oraz psychologicznymi.

Literatura światowa wiąże obecność niedożywienia z pojęciem sarkopenii oraz zespołu kruchości. Sarkopenia (ang. *sarcopenia*; łac. *sarcopaenia*) to zmniejszenie masy mięśni szkieletowych ze współwystępującym osłabieniem mięśniowym lub obniżoną sprawnością fizyczną [48 - 51]. Ze względu na poziom zaawansowania, wyróżniono trzy stadia sarkopenii:

stadium 1- presarkopenia — izolowane zmniejszenie masy mięśni szkieletowych;

stadium 2 - sarkopenia właściwa — utrata masy mięśniowej w połączeniu z osłabieniem mięśni lub spadkiem sprawności fizycznej;

stadium 3- ciężka postać sarkopenii — u chorego występują wszystkie składowe: spadek masy i siły mięśniowej oraz obniżenie sprawności ruchowej [49, 51].

Analizując zjawisko sarkopenii, należy pamiętać o tzw. zespole kruchości. Zespół kruchości (tzw. zespół słabości, ang. *frailty*, łac. *fragilitas*) to zespół geriatryczny, znacznego stopnia niedyspozycyjności fizycznej i psychicznej, wiążący się z obecnością zaburzeń dotyczących poruszania się, równowagi, sprawności fizycznej, siły mięśniowej, sprawności intelektualnej, odporności oraz stanu odżywienia. Jednym z pierwszych etapów rozwoju zespołu kruchości jest obecność sarkopenii [50, 51].

3.2. Otyłość

Zaburzenia odżywienia związane ze stanem przeżywienia, w tym otyłość, prowadzą do nadmiernej i nieprawidłowej akumulacji tkanki tłuszczowej w organizmie. Klasyfikacja zaburzeń odżywienia pod postacią nadwagi i otyłości w badaniach populacyjnych opiera się na obliczaniu wskaźnika masy ciała –BMI (ang. *body mass index*, inaczej wskaźnik Queteleta II), który liczbowo wyraża się stosunkiem masy ciała (w kilogramach) do kwadratu jego wysokości (w metrach). Osoby z wartością BMI między 25 a 29,9 kg/m² są klasyfikowani jako osoby z nadwagą, zaś BMI ≥ 30 kg/m² określa się jako otyłość [52]. Szczegółowe zakresy wartości BMI oraz ich implikacje kliniczne przedstawiono w Tab.26.

Tabela 26. Skala BMI.

BMI	Rodzaj zaburzenia
< 16,0	Wyglodzenie
16,0-16,99	Wychudzenie
17,0-18,49	Niedowaga
18,5-24,99	Prawidłowa masa ciała
25,0-29,99	Nadwaga
30,0-34,99	Otyłość I stopnia
35,0-39,99	Otyłość II stopnia
$\geq 40,0$	Otyłość III stopnia (olbrzymia)

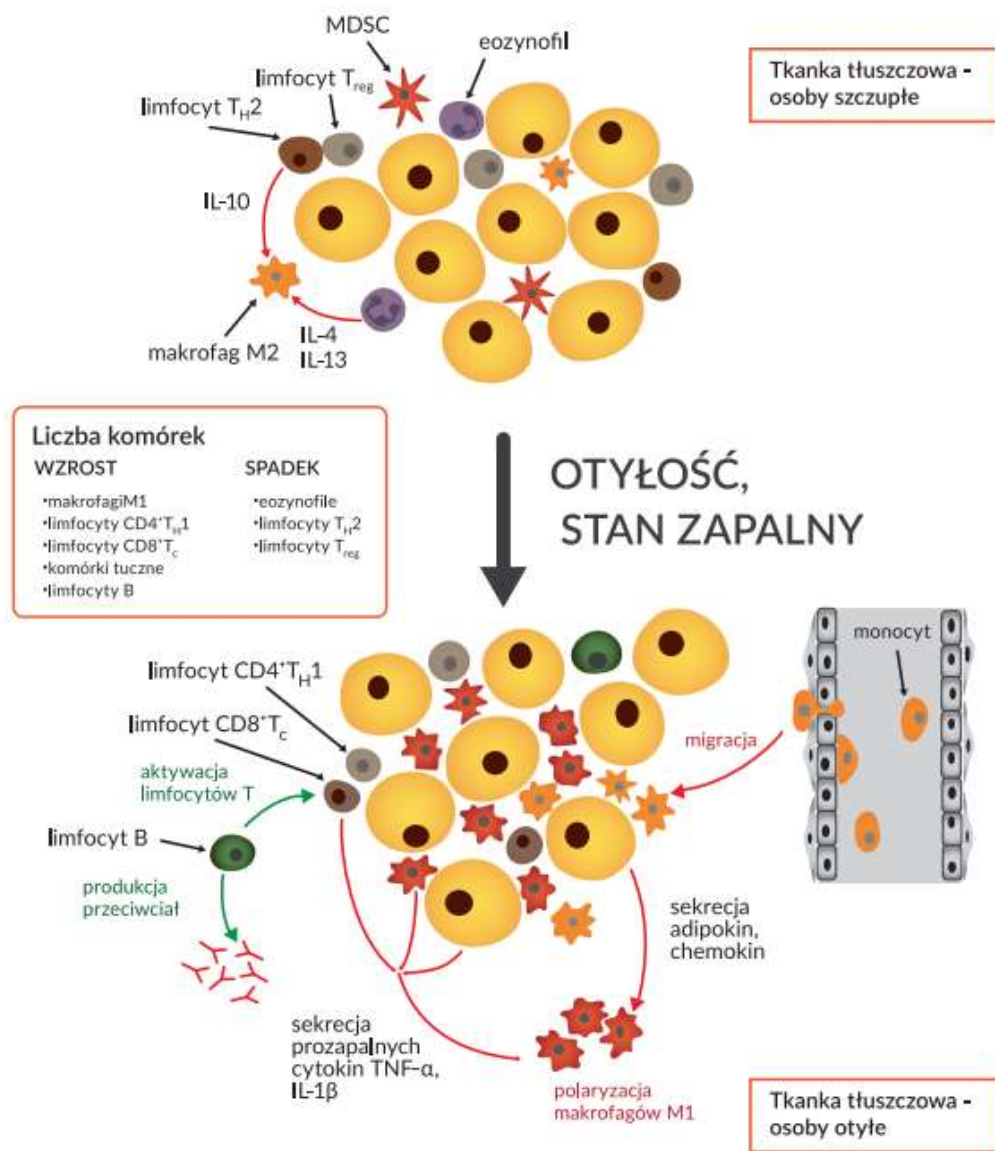
Powszechność wykorzystania wskaźnika BMI oraz jego korelacja z zawartością tkanki tłuszczowej czyni go dobrym narzędziem w diagnostyce otyłości. Jest to metoda oceny nadwagi i otyłości rekomendowana przez WHO (*World Health Organization*) [52]. Jednakże z uwagi na obserwowany współcześnie wysoki odsetek otyłości w populacji światowej, w tym również u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, nie spełnia on w pełni pokładanych w nim nadziei. Zawodność jego wynika z braku informacji o dokładnej ilości i rozkładzie tkanki tłuszczowej w organizmie. Należy mieć na uwadze, że pacjenci kwalifikowani jako otyli mogą wykazywać cechy niedożywienia spowodowane m.in. niską

jakością spożywanych produktów oraz toczącą się chorobą przewlekłą [52]. Złożoność problemu otyłości wymusiła wytworzenie nowego podziału zaburzeń odżywiania związanego z przeżywaniem, który klasyfikuje otyłość na różne typy [52].

Pacjenci kwalifikowani do tej samej kategorii stanu odżywienia według wskaźnika BMI mogą wykazywać znaczące różnice w składzie ciała, w tym w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej, a tym samym ich stan odżywienia może mieć bezpośredni związek ze skutecznością stosowanego leczenia [52]. Korelacja otyłości z zaburzeniami metabolicznymi sprowadza się nie tylko do rezerwuaru tłuszczu w organizmie, ale przede wszystkim nadmiar tkanki tłuszczowej zaczyna pełnić funkcję endokrynną, biorąc udział w wydzielaniu wielu substancji aktywnych biologicznie (adipokin). W świetle najnowszych badań zaburzenia oraz dysregulacja wydzielania adipokin powoduje rozchwianie szlaków metabolicznych oraz przyczynia się do stymulacji odpowiedzi immunologicznej [53 - 56].

Wydzielanie adipokin uzależnione jest między innymi od umiejscowienia tkanki tłuszczowej. Wyróżnia się dwa typy tkanki tłuszczowej: tkankę wewnętrzną (trzewną) oraz podskórną, które cechują się unikalnym składem wydzielanych adipokin. Adipokiny wpływają na funkcję sąsiadujących tkanek i organów, wykazując działanie prozapalne. Czynniki wpływające na dystrybucję tkanki tłuszczowej to wiek, płeć, całkowita ilość tkanki tłuszczowej w organizmie, czynniki genetyczne. [56]. Wpływ komórek układu immunologicznego na rozwój stanu zapalnego w tkance tłuszczowej przedstawiono na Ryc. 5.

U osób szczupłych w tkance tłuszczowej dominują limfocyty Th2, limfocyty Treg, eozynofile i makrofagi typu M2. Komórki Treg wydzielają IL-10 i stymulują makrofagi M2 do uwalniania IL-10. Eozynofile wydzielają IL-4 i IL-13 o działaniu przeciwzapalnym. U osób otyłych obserwuje się napływ komórek układu immunologicznego, co sprzyja rozwojowi stanu zapalnego. Monocyty migrują do tkanki tłuszczowej i ulegają przekształceniu w makrofagi typu M1 o charakterze prozapalnym. Obserwowany jest spadek liczby eozynofilów w tkance tłuszczowej oraz zmiany w populacjach limfocytów T, spada liczba limfocytów Treg, a rośnie liczba komórek CD4+Th1 oraz CD8+Tc, które wydzielają cytokiny prozapalne. Wzrasta liczba limfocytów B, które prezentują antygen limfocytom T, co w konsekwencji wpływa na polaryzację makrofagów w kierunku typu M1 (Ryc. 5) [54].



Rycina 5. Wpływ komórek układu immunologicznego na rozwój stanu zapalnego w tkance tłuszczowej. Opracowanie własne na podstawie [54]. Opis w tekście.

3.2.1. Fenotypy otyłości

Wyróżnia się kilka typów otyłości. Charakterystyka różnych typów otyłości pozostaje w zależności od składu ciała, BMI, profilu metabolicznego oraz wydolności fizycznej pacjenta. Klasyfikację typów otyłości przedstawia Tab. 27.

Tabela 27. Typy otyłości.

	Metabolicznie zdrowy otyły (MHO)	Metabolicznie otyły z prawidłową wagą (MONW)	Otyły z prawidłową wagą (NWO)	Otyłość sarkopeniczna (SO)
Beztłuszczowa masa ciała	Wysoka	Prawidłowa	Prawidłowa	Niska
Zawartość VAT/FT	Niska VAT	Wysoka VAT	>30% FT	Wysoka VAT
BMI (kg/m ²)	≥ 30	18,5-24,9	18,5-24,9	≥ 30
Zaburzenia metaboliczne	Brak	Obecne	Brak	Obecne

METABOLICZNIE ZDROWY OTYŁY (ang. *Metabolically Healthy Obesity, MHO*)

Grupa ta obejmuje pacjentów zakwalifikowanych jako otyłych według wskaźnika BMI (≥ 30 kg/m²), bez nieprawidłowości metabolicznych (z prawidłowym profilem lipidowym, niskim poziomem cytokin prozapalnych z zachowaną insulinowrażliwością). Chorzy ci cechują się niską zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej, co przekłada się na śmiertelność porównywalną do pacjentów z prawidłowymi wartościami BMI [55]. Na podstawie przeprowadzonych badań populacyjnych stwierdzono, że przynależność do grupy osób otyłych zdrowych metabolicznie (MHO) wiąże się z większym ryzykiem względnym zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z osobami zdrowymi metabolicznie o prawidłowej masie ciała (MHNW), jednakże nie wykazuje istotnej różnicy w zakresie całkowitej śmiertelności [56]. Do genów, które mogą warunkować większą predyspozycję do przynależności do grupy otyłych zdrowych metabolicznie należą IRS1, PEPD, ARL15, PDGFC, PPARG, LYPLAL1, RSPO3, ANKRD55/MAP3K1, GRB14, TET2 oraz FAM13A [56]. Według statystyk około 10-30% populacji otyłych w Europie reprezentuje fenotyp MHO [55].

METABOLICZNIE OTYŁY PACJENT Z PRAWIDŁOWĄ MASĄ CIAŁA (ang. *Metabolically Obese Normal Weight phenotype, MONW*)

Ten fenotyp otyłości obejmuje pacjentów, którzy pomimo kwalifikacji według BMI do osób z prawidłową masą ciała (BMI 18,5-24,9 kg/m²), w rzeczywistości cechują się takim samym rokowaniem i ryzykiem sercowo-naczyniowym jak pacjenci otyli. Chorzy ci posiadają zwiększoną ilość wisceralnej tkanki tłuszczowej (wykazują cechy tzw. otyłości trzewnej), posiadają niekorzystny profil metaboliczny, który obejmuje: dyslipidemię, wzrost cytokin prozapalnych we krwi, insulinooporność). Grupa z tym fenotypem otyłości wykazuje niższą aktywność fizyczną, niższą sprawność, a tym samym jest narażona na większe ryzyko powikłań metabolicznych [57].

OTYŁY PACJENT Z PRAWIDŁOWĄ WAGĄ (ang. *Normal Weight Obese syndrome, NWO*)

Grupa ta składa się z pacjentów, którzy cechują się zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej (>30%), przy zachowanej prawidłowej masie ciała według kryteriów BMI (18,5-24,9 kg/m²). Początkowy brak zaburzeń metabolicznych nie zmniejsza ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Ten fenotyp otyłości wiąże się ze zwiększeniem cytokin prozapalnych, a tym samym warunkuje możliwość pojawienia się zaburzeń metabolicznych w późniejszym okresie [58].

OTYŁOŚĆ SARKOPENICZNA (ang. *sarcopenic obesity, SO*)

To fenotyp otyłości, w którym zanikowi beztłuszczowej masy ciała towarzyszy nadmierny rozwój tkanki tłuszczowej [51]. Ten typ otyłości cechuje się wysokim ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz dużą śmiertelnością. Jego patomechanizm stanowi wspólną ścieżkę otyłości i sarkopenii. Obniżona sprawność ruchowa oraz siedzący tryb życia prowadzą do zaniku tkanki mięśniowej oraz zachwiania równowagi energetycznej organizmu, a tym samym generują nieprawidłowy rozkład tkanki tłuszczowej oraz indukują reakcję z wytwarzaniem nadmiernej ilości adipokinin [55].

4. Przemiany metaboliczne i rola tkanki tłuszczowej

Według najnowszych badań tkanka tłuszczowa nie jest już postrzegana wyłącznie jako rezerwuuar energetyczny, ale stanowi odrębny organ uczestniczący w przemianach metabolicznych ustroju. Poprzez produkcję substancji aktywnych metabolicznie (adipokinin) wykazuje zdolność endokrynną. Skład tkanki tłuszczowej obejmuje nie tylko adipocyty, ale również komórki tworzące podścielisko tkanki tłuszczowej - komórki tkanki łącznej, komórki immunologiczne, komórki nerwowe, komórki śródbłonka oraz subpopulacje komórek macierzystych. Tkanka tłuszczowa bierze udział w regulacji miejscowej oraz ogólnej równowagi steroidowej, stanowi miejsce przemian steroidów. Ponadto stanowi źródło cytokin prozapalnych: czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α), interleukiny 6 (IL-6), czynnika chemotaktycznego monocytów (MCP-1), a także czynników modyfikujących procesy krzepnięcia i fibrynolizy - inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1).

Różnice między czynnością wydzielniczą trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej oraz różne ich efekty wątrobowe mają bezpośredni wpływ na stan metaboliczny ustroju [59]. Za

prawidłowy odsetek tkanki tłuszczowej w ustroju uznaje się 12-20% u mężczyzn i 20-30% u kobiet, a za wartość krytyczną przyjmuje się > 25% u mężczyzn oraz >35% u kobiet [60].

4.1. Podział tkanki tłuszczowej

W organizmie człowieka wyróżnia się dwa rodzaje tkanki tłuszczowej:

- 1) adipocyty białe, budujące białą tkankę tłuszczową (WAT, *white adipose tissue*), tzw. tkanka żółta;
- 2) adipocyty brązowe (brązowe), budujące brązową tkankę tłuszczową (BAT, *brown adipose tissue*).

Ponadto wyróżnia się adipocyty beżowe (*beige*), powstające w wyniku transdiferencjacji adipocytów, które są uważane za postać pośrednią między komórkami białej i brązowej tkanki tłuszczowej.

Według najnowszych badań wynika, że oprócz białych i brązowych istnieje trzeci rodzaj adipocytów określanych mianem różowych (*pink*). Ten rodzaj adipocytów powstaje z podskórnej tkanki tłuszczowej u kobiet w czasie ciąży i w okresie laktacji [60].

Brunatna tkanka tłuszczowa umiejscowiona jest głównie w okolicy karku i okolicy nadobojczykowej, ale również wzdłuż rdzenia kręgowego, w śródpiersiu (zwłaszcza w okolicy przyaortalnej), dookoła serca (w okolicy koniuszka serca), zaś rzadziej podprzeponowo w okolicy nadnerczowej [60, 61]. Ta tkanka tłuszczowa to wyspecjalizowany rodzaj tkanki, której głównym zadaniem jest utrzymanie stałej temperatury ciała i rozpraszanie nadmiaru energii dostarczanej z pożywieniem. Tkanka brązowa, oprócz udziału w termoregulacji, wykazuje także ekspresję czynników transkrypcyjnych regulujących aktywność enzymów związanych z β -oksydacją lipidów (m.in. PPAR- α). Jest miejscem syntezy czynników stymulujących proces angiogenezy, np. VEGF, HIF-1, IL-8, a także tlenku azotu (NO) [60, 62]. Stymulacja układu współczulnego i aktywacja układu PPARy sprzyja procesom transdiferencjacji tkanki tłuszczowej białej w brązową. Zaburzenia funkcji tkanki brązowej mogą indukować otyłość, co skutkuje uniewrażliwieniem receptorów β -adrenergicznych, upośledzeniem termogenezy i gromadzeniem tkanki tłuszczowej [60, 63].

Biała tkanka tłuszczowa obejmuje tkankę tłuszczową podskórną (ang. *subcutaneous adipose tissue*, SAT) oraz trzewną (tzw. wisceralną, ang. *visceral adipose tissue*, VAT). Biała

tkanka tłuszczowa jest odpowiedzialna za kumulowanie energii w postaci kropli tłuszczu, wypełniającej wnętrze komórki, uwalnianie substratów energetycznych oraz wydzielanie substancji o charakterze hormonów zwanych adipokinami (adipocytokinami), wykazujących działanie autokryne, parakryne i endokryne. Tkanka ta cechuje się znaczną plastycznością, zależną od stanu energetycznego organizmu. Odbiór informacji pomiędzy adipocytami jest możliwy dzięki ekspresji na ich powierzchni licznych receptorów. Wzajemna komunikacja biochemiczna oraz wydzielanie adipokin powoduje, że biała tkanka tłuszczowa jest miejscem integracji i interakcji z układem dokrewnym, nerwowym, mięśniowym, immunologicznym, krwionośnym, rozrodczym. Na podstawie dotychczasowych badań wykryto następujące receptory:

- 1) receptory hormonów: insuliny, glukagonu, GH, TSH, gastryny, cholecystokininy-B (CCK-B), peptydu glukagonopodobnego (GLP-1), GIP, NPY-Y1, ANP, EGF, PDGF, FGF, TGF- β ;
- 2) receptory angiotensyny II (AT1 i AT2);
- 3) receptory jądrowe: T3, glikokortykoidów, witaminy D androgenów, estrogenów, progesteronu, PPARy, RAR/RXR;
- 4) receptory cytokin IL-6, TNF- α , leptyny;
- 5) receptory katecholamin: β 1, β 2, β 3, α 1, α 2;
- 6) receptor adiponektyny;
- 7) receptor rezystyny;
- 8) receptor ASP;
- 9) receptor adenozyny;
- 10) receptory prostaglandyn (zwłaszcza PGE2);
- 11) receptory lipoprotein: VLDL, LDL, HDL;
- 12) receptory nikotynowe, muskarynowe.

Anatomiczne umiejscowienie ma wpływ na aktywnością metaboliczną tkanki. Tkanka podskórna wykazuje mniejszą aktywność metaboliczną niż wisceralna. Jednoznacznie dowodzi to, że nie tylko wielkość depozytów, ale także ich rozmieszczenie ma znaczenie zdrowotne [59, 60, 64].

4.2. Aktywność wydzielnicza adipocytów

Substancje wydzielane przez adipocyty mają różną budowę strukturalną oraz wykazują różną funkcję. Substancje biologicznie czynne wydzielane przez adipocyty to: cytokiny i czynniki wzrostu (TNF-alfa, TGF-beta, IL-6), czynniki uczestniczące w hemostazie (PAI), czynniki naczynioaktywne (angiotensynogen/angiotensyna II, przedsionkowy peptyd natriuretyczny, prostaglandyna I2) czy adipokiny (leptyna, rezystyna, apelina, wisfatyna).

Związki te pełnią różnorodną rolę biologiczną. Nadmierna zawartość tkanki tłuszczowej ma niekorzystny wpływ na ich wydzielanie, powodując rozwój wielu zaburzeń przyczyniających się do manifestacji klinicznej choroby [60]. Adipokiny wykazują działanie wielokierunkowe [60]:

- odgrywają rolę w homeostazie energetycznej ustroju;
- biorą udział w regulacji apetytu, wpływając na procesy łaknienia i sytości;
- wpływają na procesy reprodukcji;
- regulują procesy hematopoezy i angiogenezy, czynność układu sercowo-naczyniowego, układu nerwowego, endokrynnego;
- modulują reakcję zapalną;
- uczestniczą w metabolizmie węglowodanowym i lipidowym;

Funkcje wybranych adipokin przedstawiono w Tab. 28.

Tabela 28. Funkcje wybranych adipokin.

Cecha	Leptyna	Adiponektyna	TNF- alfa
Ogólne działanie	Adipohormon, Regulacja podaży pokarmu	Adipohormon	Adiopocytokina tzw. „kachektyna”
Układ immunologiczny	Aktywność prozapalna, aktywacja makrofagów, prolifracja limfocytów	Aktywność przeciwzapalna	Aktywność immunomodulacyjna, wzrost syntezy białek ostrej fazy

4.3. Wpływ adipokin na układ pokarmowy

Tkanka tłuszczowa stanowi rezerwuar energii, ale również jest miejscem syntezy hormonów o działaniu prozapalnym i przeciwzapalnym. Sugeruje się istnienie związku między adipokinami a reakcjami autoimmunologicznymi zachodzącymi w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Adiponektyna to białko syntezowane przez adipocyty, wchodzące w złożone interakcje z wieloma szlakami zapalnymi, w tym wykazujące pewien stopień

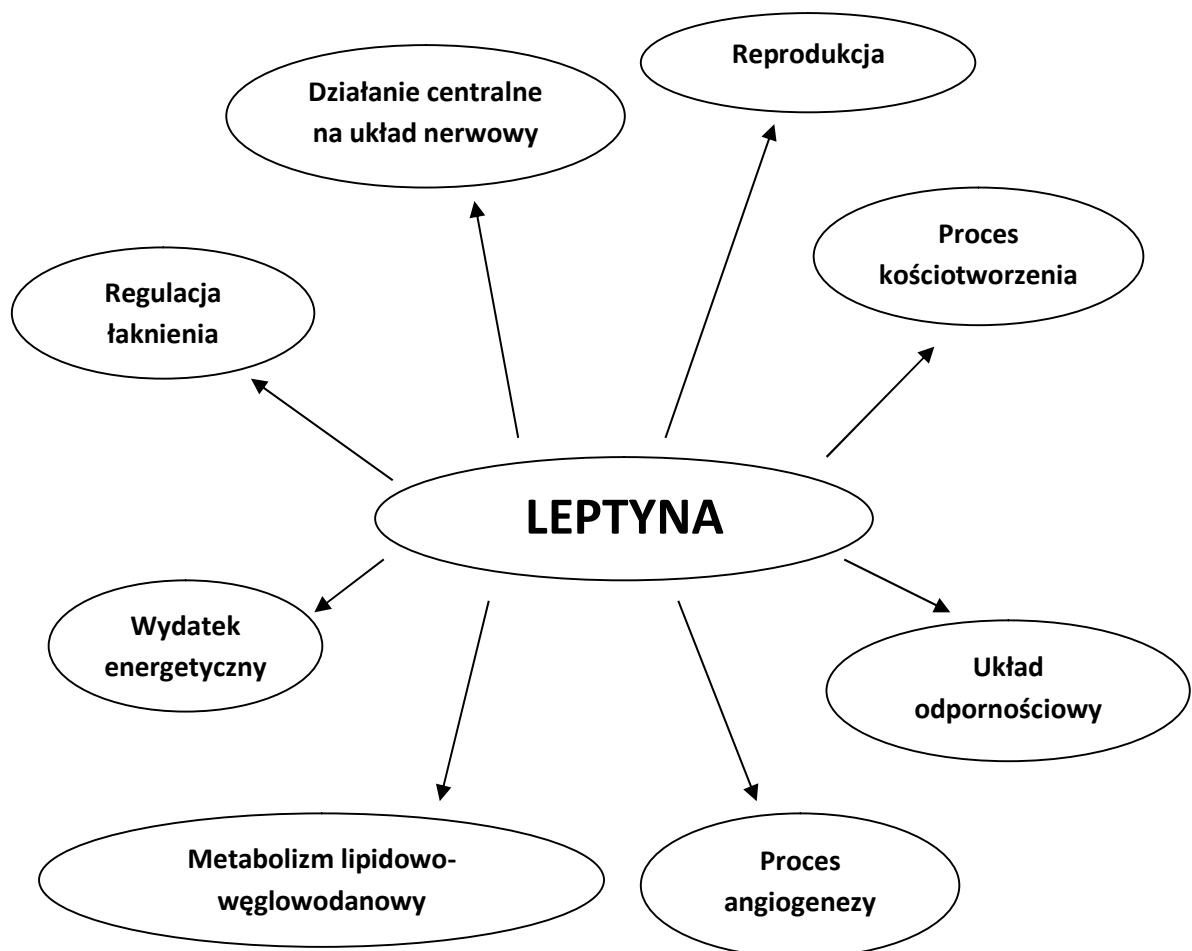
strukturalnej homologii z czynnikiem martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa). Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano zwiększoną ekspresję adiponektyny w tkance tłuszczowej u chorych z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, w porównaniu z ekspresją w tkance tłuszczowej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, czy rakiem jelita grubego [65].

Adipocytokiny i białka odgrywające znaczącą rolę w regulacji procesów zapalnych produkowane przez tkankę tłuszczową to:

- 1) Leptyna – produkt genu zlokalizowanego w chromosomie 7q31.3. Białko to wykazuje wielokierunkowe działanie - neurohormonalne, metaboliczne, immunomodulatorowe. Syntezę i sekrecję leptyny reguluje szereg czynników: hormonalnych, antropometrycznych, typ stosowanej diety oraz przyjmowane leki [66, 67]. Leptyna wywiera wpływ na funkcjonowanie układu immunologicznego poprzez potęgowanie efektów prozapalnych, wzmożonej aktywacji we krwi limfocytów T, powoduje wzrost syntezy i uwalniania cytokin (IL-6, TNF- α), stymuluje odpowiedź limfocytów Th1, warunkuje wzrost aktywności komórek NK, makrofagów, neutrofilii, nasila chemotaksję makrofagów oraz przyspiesza proces tzw. „wybuchu tlenowego” [66 – 68]. Postuluje się, że podczas ostrego procesu zapalnego leptyna może być traktowana jako białko ostrej fazy pochodzące z tkanki tłuszczowej, wspomagające układ immunologiczny. Udowodniono wysoką ekspresję receptora leptynowego na limfocytach regulatorowych CD4+CD25+Foxp3 (Treg), a tym samym rolę jaką leptyna odgrywa w tłumieniu proliferacji tych komórek. [66, 67]. Efekty plejotropowe działania leptyny ilustruje Ryc. 6.;
- 2) Adiponektyna (ACRP30- *adipocyte complement- related protein of 30kDa*) – antagonistka leptyny w zakresie oddziaływania na układ immunologiczny i naczyniowy. Wiele danych wskazuje, że adiponektyna działa antyzapalnie poprzez hamowanie proliferacji i aktywacji limfocytów T, inhibicję fagocytozy i „wybuchu tlenowego”, oraz nasilenie sekrecji IL-10 [67, 69];
- 3) Rezystyna, tzw. cząsteczka rezystynopodobna (RELM, *resistin - like molecules*) jest syntezowana i wydzielana pod wpływem przewlekłego procesu zapalnego, wykazując właściwości antyoksydacyjne. Rezystyna indukuje translokację czynnika transkrypcji NF- κ B, a tym samym stymuluje uwalnianie cytokin o charakterze prozapalnym – IL-1, IL-

6, IL-12, TNF- α z makrofagów i monocytów oraz zwiększa ekspresję cząstek adhezyjnych VCAM-1 i ICAM-1 w komórkach śródbłonna [40, 67];

- 4) Wisfatyna;
- 5) Apelina;
- 6) Chemeryna;
- 7) PAI-1, inhibitor aktywatora plazminogenu (plazminogen activator inhibitor-1);
- 8) TNF-alfa, IL-6, IL-8;
- 9) MCP-1, czynnik chemotaktyczny monocytów (*monocyte chemoattractant protein*);
- 10) VEGF (*vascular endothelial growth factor*) [67 - 71].



Rycina 6. Efekt plejotropowy leptyny w ustroju człowieka Opracowanie własne na podst. [67].

5. Ocena stanu odżywienia i ocena składu ciała

5.1. Ocena stanu odżywienia

Właściwa ocena stanu odżywienia obejmuje analizę wszystkich komponentów składu ciała zarówno masę tłuszczową (ang. *fat mass*, FM), jak i ocenę beztłuszczowej masy ciała (ang. *free-fat mass*, FFM, *lean body mass*, LBM). Masa tłuszczowa obejmuje zawartość tłuszczu w organizmie, zaś skład beztłuszczowej masy ciała obejmuje: mięśnie, kości, narządy wewnętrzne i płyny ustrojowe (odzwierciedla m.in. zawartość wody w organizmie). Wpływ na beztłuszczową masę ciała osiąga się głównie przez wzrost lub redukcję masy mięśniowej.

Parametry antropometryczne ogólne

Najpowszechniej stosowanymi pomiarami antropometrycznymi są: pomiar masy ciała oraz pomiar wzrostu. Dokonując pomiaru masy ciała należy uwzględnić jego zmiany zachodzące w czasie, związane z aktualną sytuacją zdrowotną pacjenta. Szczególnie należy zwracać uwagę na zmiany masy ciała związane z jego niezamierzonym spadkiem. Zgodnie z definicją według ESPEN niezamierzony spadek masy ciała obejmuje dwa warianty: utratę > 10% zwykłej masy ciała w nieokreślonym czasie, lub utratę > 5% zwykłej masy ciała w ciągu 3 miesięcy. Wyliczenie odsetka zmian masy ciała możliwe jest na podstawie poniższego wzoru:
$$\text{ubytek m.c. [\%]} = \frac{[(\text{zwykajowa m.c.} - \text{aktualna m.c.}) / \text{zwykajowa m.c.}] \times 100\%}{1}$$
 [52, 72].

Parametry antropometryczne dotyczące tkanki tłuszczowej

Wskaźnikiem wykorzystującym podstawowe pomiary antropometryczne jest wskaźnik BMI (*Body Mass Index*, tzw. wskaźnik Queteleta II), który według niektórych autorów jest skorelowany z zawartością tkanki tłuszczowej. Należy zaznaczyć, że współczynnik korelacji, choćby i bardzo wysoki, nie może być wskazaniem do oceny zawartości tłuszczu, a tym samym wydaje się niewłaściwe przypisywanie wskaźnikowi BMI możliwości oszacowania zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie [73]. Wskaźnik BMI nie uwzględnia wielu ważnych czynników, w tym masy mięśniowej, gęstości kości czy rzeczywistej zawartości tkanki tłuszczowej.

Pomiary obwodów ciała

- 1) Obwód talii (ang. *waist circumference*, WC) – pomiar należy wykonać w kierunku równoległym do poziomu podłogi, w połowie odległości między najwyższym punktem

grzebienia kości biodrowej a najniższą częścią łuku żebrowego, w linii pachowej środkowej. W praktyce klinicznej pomiar obwodu talii ma za zadanie odzwierciedlić zawartość tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej. Według interpretacji WHO oraz rekomendacji europejskich, wartości większe niż 94 cm u mężczyzn i 80 cm u kobiet charakteryzują otyłość brzuszną ze znacznym ryzykiem powikłań metabolicznych [74]. Zgodnie z wytycznymi amerykańskimi wartości większe niż 102 cm u mężczyzn i 88 cm dla kobiet spełniają kryterium otyłości brzusznej.

- 2) Obwód bioder – pomiaru dokonujemy przez największą wypukłość mięśni pośladkowych poniżej talerzy biodrowych w kierunku równoległym do poziomu podłogi. [74].

W oparciu o dokonanie pomiaru obwodu talii i bioder wylicza się wskaźnik WHR (ang. *waist-to-hip ratio* lub *waist-hip ratio*). WHR to stosunek obwodu talii do obwodu bioder. Jest on wskaźnikiem dystrybucji tkanki tłuszczowej w ciele człowieka. Ponadto uwzględniając obwód talii i wzrost można wyliczyć wskaźnik WHtR (ang. *waist to height ratio*, wskaźnik talia-wzrost, czyli stosunek obwodu talii do wzrostu).

Wykorzystując powyższe wskaźniki można dokonać wstępnej analizy tkanki tłuszczowej w organizmie oraz oszacować typ otyłości brzusznej. Wskaźnik WHR wynoszący 1 lub więcej u mężczyzn i 0,85 lub więcej u kobiet, oznacza otyłość anerooidalną (tzw. otyłość brzuszną, inaczej zwaną otyłością centralną, typu „jabłko”, typu męskiego) cechującą się umiejscowieniem tkanki tłuszczowej w centralnym partiach ciała. W przypadku wskaźnika WHR wynoszącego mniej niż 1 u mężczyzn i poniżej 0,8 u kobiet rozpoznaje się otyłość gynoidalną (otyłość pośladkowo-udowa, inaczej zwaną otyłością obwodową, typu „gruszka”, typu żeńskiego), przeważającą u kobiet z nagromadzeniem nadmiaru tkanki tłuszczowej w dolnych partiach ciała – w pośladkach oraz udach. W Tab. 29 przedstawiono sposoby określania otyłości brzusznej.

Tabela 29. Zestawienie różnych sposobów określania otyłości brzusznej.

Otyłość brzuszna		
Parametr	Płeć żeńska	Płeć męska
WHtR	≥ 0,58	≥ 0,63
WHR	≥ 0,8	≥ 1
WC (Europa)	≥ 80 cm	≥ 94 cm
WC (Ameryka)	≥ 88 cm	≥ 102 cm

Większą dokładnością w ocenie zaburzeń odżywiania cechuje się wskaźnik ABSI (ang. *Abody Shape Index*), który służy ocenie ryzyka wystąpienia chorób związanych z nieprawidłową masą ciała. Wyliczając wartość wskaźnika bierze się pod uwagę nie tylko wagę i wzrost, ale także wiek, płeć oraz obwód talii. Wykorzystanie tak wielu zmiennych powoduje, że wskaźnik ABSI jest znacznie bardziej precyzyjny. Wylicza się go według następującego wzoru: $ABSI = WC[m] / (BMI [kg/m^2]^{2/3} \times wzrost[m]^{1/2})$

Ponadto wskaźnik ABSI jest coraz częściej wykorzystywany do oceny ryzyka zgonu. Na podstawie przeprowadzonych badań wynika, że analizowany parametr wykazał większą stratyfikację ryzyka zgonu niż alternatywne wskaźniki otyłości brzusznej. Jednocześnie Biolo i wsp. odnotowali związek wskaźnika ABSI ze stężeniem insuliny i białka C-reaktywnego w grupie mężczyzn [75 – 77].

- 3) Obwody kończyn- najczęściej wykonuje się pomiary obwodu nadgarstka i obwodu ramienia w połowie długości (ang. *mid-upper arm circumference*, MUAC), zaś na jego podstawie wylicza się: obwód mięśni ramienia (ang. *mid-arm muscle circumference*, MAMC) oraz powierzchnię mięśni ramienia (ang. *arm muscle area*, AMA) i powierzchnię tłuszczową ramienia (ang. *arm fat area*, AFA) [78]. Parametrem wykorzystywanym w ocenie zaburzeń odżywiania, zwłaszcza w stanach niedożywienia jest pomiar obwodu łydki. Parametr ten często jako pierwszy ulega zmianom, zwłaszcza w sytuacjach zaniku tkanki mięśniowej spowodowanego chorobą przewlekłą lub procesem fizjologicznego starzenia. Dokonując pomiaru obwodu łydki należy uwzględniać inne zmienne zakłócające pomiar, takie jak obrzęk kończyn dolnych wynikający z chorób przewlekłych, niedobór białka czy cechy przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych.
- 4) Pomiary grubości fałdów skórnych pozwalają wstępnie ocenić zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie oraz ilość tkanki mięśniowej. Pomiarów dokonuje się w następujących lokalizacjach: pomiar nad mięśniem trójgłowym ramienia (tricepsem), pomiar nad mięśniem dwugłowym ramienia (bicepsem), pomiar pod dolnym kątem łopatki (*subscapula*), pomiar nad grzebieniem kości biodrowej (*suprailiac*) oraz pomiar fałdu skórno na brzuchu [74, 78].

5.2. Ocena składu ciała

Dokonując oceny składu ciała można posłużyć się wieloma metodami. Jednakże każda z tych metod ma określone ograniczenia. Pierwszą metodą jest badanie metodą impedancji bioelektrycznej (BIA, *bioelectrical impedance analysis*). Badanie metodą BIA polega na pomiarze różnicy przewodzenia prądu w kompartmentcie wodnym i tłuszczowym ustroju. Wykorzystywany jest pomiar impedancji, czyli rodzaju oporu elektrycznego tkanek (złożonego z rezystancji i reaktancji), przez które przepuszczany jest prąd o niskim natężeniu (1mA). Pomiar całkowitej impedancji umożliwia nie tylko ocenę zawartości wody w organizmie, ale także daje możliwość szczegółowego określenia poszczególnych składowych masy ciała. Jest to metoda bezpieczna, nieinwazyjna, łatwa w użytkowaniu oraz generująca stosunkowo niewielkie koszty. Ograniczeniem metody jest mała powtarzalność i niewielka dokładność badania, która zależy od osoby badanej (wiek, zaburzenia wodno-elektrolitowe, stosowane leki oraz dieta, wysiłek fizyczny, skrajne BMI czy temperatura ciała). Należy pamiętać o ograniczeniach technicznych metody związanych z samym urządzeniem [72, 79, 80].

Kolejną metodą oceny składu ciała jest metoda z użyciem promieniowania X (absorpcjometria promieniowania X (DXA)). Metoda ta wykorzystuje zjawisko osłabiania wiązki promieniowania jonizującego przechodzącego przez tkanki o różnej gęstości. Pozwala ona określić gęstość mineralną kości, zawartość procentową tłuszczu, ilość tkanki beztłuszczowej oraz masę ciała. Metoda ta odnosi wyniki pomiaru do wyników populacyjnych. Dokładność pomiaru metody maleje wraz ze wzrostem masy ciała badanego (powyżej 100 kg). Jest to metoda prosta, dokładna i nieinwazyjna, wykorzystująca niską dawkę promieniowania rentgenowskiego, z możliwością powtarzania pomiarów. Znajduje ona zastosowanie zwłaszcza w ocenie sarkopenii. Ograniczeniem metody jest narażenie na promieniowanie rentgenowskie, możliwość uzyskania wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych związana z retencją płynów lub znaczną ilością tkanki tłuszczowej [72, 79, 80].

Do oceny składu ciała wykorzystywane są również tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny. Dzięki tym badaniom można uzyskać dokładną i precyzyjną ocenę tkanek, w tym ocenę tkanki mięśniowej oraz tłuszczowej z podziałem na tkankę podskórną, trzewną oraz wewnątrzmięśniową. Ograniczeniem tych metod jest czas badania,

konieczność posiadania doświadczenia przez osobę wykonującą badanie oraz, w przypadku badania z użyciem tomografii komputerowej, wykorzystywanie promieniowania jonizującego. Inne wykorzystywane metody oceny składu ciała to: pletyzmografia (ADP), densytometria oraz badanie z użyciem ultrasonografu [80].

5.3. Metody oceny składu ciała

W ocenie składu ciała wykorzystuje się wiele różnych metod, z których każda ma swoje ograniczenia. Dokładna analiza składu ciała z użyciem kilku metod stanowi wiarygodny obraz odzwierciedlający stan metaboliczny organizmu. W ocenie składu ciała zastosowanie mają [81 – 88]:

- 1) BIA (metoda bioelektrycznej impedancji, ang. *Bioelectrical Impedance Analysis*)
- 2) DXA (metoda absorcjometrii rentgenowskiej, ang. *Dual Energy X-ray Absorptiometry*)
- 3) MRI (rezonans magnetyczny)
- 4) TK (tomografia komputerowa)
- 5) Densytometria
- 6) Pletyzmografia (ADP, ang. *air displacement plethysmography*) – pletyzmografia woporowa
- 7) Usg (badanie ultrasonograficzne)

5.4. Metody oceny stanu odżywienia

W ocenie stanu odżywienia zastosowanie mają kwestionariusze: kwestionariusz NRS-2002 (ang. *Nutritional Risk Screening-2002*), kwestionariusz MUST (ang. *Malnutrition Universal Screening Tool*), oraz kwestionariusz „Minimalnej oceny stanu odżywienia” MNA (ang. *Mini Nutritional Assessment*), zarówno jego skrócona jak i pełna wersja, które stosowane są zwłaszcza w populacji osób starszych. Kwestionariusze obejmują pytania dotyczące utraty wagi ciała, nawyki i zwyczaje żywieniowe respondentów, wiek, aktywność choroby oraz pomiar BMI. Są to narzędzia pozwalające na szybką i dość prostą identyfikację pacjentów z grupy ryzyka niedożywienia. Następnym etapem oceny jest pogłębiona analiza stanu odżywienia, w oparciu o szczegółowe parametry: kliniczne (badanie podmiotowe i przedmiotowe), antropometryczne i biochemiczne. W badaniu podmiotowym oceniane są: stan funkcjonalny pacjenta, jego samodzielność oraz sprawność i siła fizyczna (np. poprzez ocenę siły ścisku dłoni) [72,87].

Badania biochemiczne stanowią obiektywną ocenę stanu odżywienia, zaś możliwość ich powtarzalności ma zastosowanie w monitorowaniu i ewentualnej modyfikacji strategii żywieniowych. Na podstawie badań biochemicznych można wykazać określone niedobory, ale również zobrazować nieprawidłowości wynikające z nadmiaru masy ciała. W praktyce zastosowanie ma oznaczanie:

- stężenie albumin, prealbumin, transferyny- ocena deficytu białkowego;
- całkowita liczba limfocytów (TLC – *Total Lymphocyte Mount*)- ocena układu immunologicznego;
- zawartość cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów w surowicy krwi- ocena stanu gospodarki lipidowej [72,87].

W ocenie stanu metabolicznego chorych z chorobami zapalnymi jelit wykorzystuje się również:

- stężenie żelaza, ferrytyny;
- stężenie fosfatazy zasadowej, magnezu, wapnia i fosforanów;
- stężenie witaminy B₁₂, witaminy D₃ i kwasu foliowego.

W ocenie stanu odżywienia zastosowanie mają również wskaźniki uwzględniając pomiary biochemiczne. Do powyższych wskaźników należą: wskaźnik NRI (ang. *Nutritional Risk Index*), geriatryczny wskaźnik ryzyka niedożywienia - GNRI (ang. *Geriatric Nutritional Risk Index*), CONUT (ang. *CONtrolling NUTritional Status Score*), INA (ang. *Instant Nutritional Assessment*) oraz CART-NS (ang. *Classification and Regression Tree For Nutritional Status*). [89, 90].

6. Zaburzenia stanu odżywienia w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Choroby zapalne jelit sprzyjają zaburzeniom odżywienia. Przewlekły proces zapalny w obrębie przewodu pokarmowego sprzyja nie tylko deficytom energetycznym, ale generuje jakościowe i ilościowe zaburzenia odżywienia. Zaburzenie procesu wchłaniania substratów energetycznych, witaminowych oraz mineralnych prowadzi do zaburzeń homeostazy energetycznej i metabolicznej ustroju. Dlatego tak ważna jest ocena stanu odżywienia w tej populacji chorych, gdyż jej właściwa interpretacja pozwala zapobiegać pogłębianiu się deficytów pokarmowych, ale również umożliwia zastosowanie odpowiednich interwencji żywieniowych, mających bezpośredni wpływ na skuteczność stosowanej terapii. Ryzyko

zaburzeń stanu odżywienia w chorobach zapalnych jelita jest szacowane na poziomie od 20% do 70% [41, 91, 92].

Niedożywienie osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna ma podłoże wielotorowe. Jednym z mechanizmów jest niedostateczna podaż składników pokarmowych, wynikająca ze spadku apetytu oraz lęku przed spożywaniem posiłków, które mogą zwiększać manifestację kliniczną choroby. Inne przyczyny zaburzeń stanu odżywienia w chorobach zapalnych jelit to: zaburzenia wchłaniania, zwiększenie utraty składników odżywczych ze stolcem, wzrost zapotrzebowania organizmu na energię w chorobach przewlekłych oraz różnego typu interakcje leków ze składnikami odżywczymi.

Zgodnie z wytycznymi ACG (*The American College of Gastroenterology*) z 2009 roku, dotyczących leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów dorosłych, w przypadku rzutu choroby od umiarkowanego do ciężkiego postępowanie żywieniowe pełni rolę terapii wspomagającej. Pacjenci nie zdolni do zaspokojenia wymagań żywieniowych w sposób fizjologiczny mogą wymagać wsparcia żywieniowego, diety elementarnej lub całkowitego żywienia pozajelitowego. Istotnym elementem terapii żywieniowej jest również korygowanie zaburzeń gospodarki wodno-mineralnej (uzupełnianie niedoborów wapnia, sodu, potasu, magnezu i fosforanów, odpowiednia modyfikacja diety pod kątem mikroelementów i makroelementów). Pacjenci bez objawów niedrożności oraz w stabilnym stanie klinicznym mogą kontynuować żywienie w formie doustnej, zaś chorzy w ciężkim stanie, z objawami podniedrożności lub niedrożności przewodu pokarmowego, ze znacznego stopnia zaawansowaniem zmian zapalnych będą wymagać terapii oszczędzającej jelito (ang. *bowel rest*). Niedobory pokarmowe różnią się w zależności od stwierdzonej nieswoistej choroby zapalnej jelit oraz stopnia i piętra uszkodzenia przewodu pokarmowego. U chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna obserwuje się większe ryzyko wystąpienia niedoboru witamin oraz minerałów z powodu rozległości stanu zapalnego lub resekcji części przewodu pokarmowego. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego występuje skłonność do utraty żelaza, płynów i elektrolitów, której podłożem jest krwawienie oraz biegunka. Niedobór kwasu foliowego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit wiąże się z przyjmowaniem sulfasalazyny oraz przewlekłym stanem zapalnym, obejmującym jelito czcze lub resekcją jelita krętego. Zmiany zapalne w jelicie czczym lub jelicie krętym są również przyczyną niedoboru witaminy B₁₂, niedoborów witamin D, E i K, zaś zajęcie

dwunastnicy sprzyja niedoborom witaminy A. Stosowanie niektórych leków (na przykład steroidoterapia) warunkuje powstawanie hipokaliemii. Niedobór składników odżywczych przyczynia się do ujawniania się pozajelitowych powikłań nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz warunkuje pogłębianie się już istniejących zaburzeń metabolicznych. Do objawów tych należą: zaburzenia w układzie kostnym o typie osteopenii i osteoporozy, uogólniony zanik mięśni, niedowidzenie o zmiernym, zaburzenia smaku, hiperkeratoza i niedokrwistość. Niedobór białka sprzyja pojawieniu się obrzęków, ogólnemu osłabieniu, utracie masy ciała, osłabia funkcje układu odpornościowego. Niedobór kwasów żółciowych sprzyja kamicy żółciowej, zaś przewlekła biegunka tłuszczowa, wtórnie zwiększając stężenie kwasu szczawiowego we krwi, potęguje ryzyko wystąpienia kamicy nerkowej. [41, 91 – 93]. W Tab. 30 zestawiono przyczyny niedoboru wybranych składników odżywczych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.

Istotną rolę w zaburzeniach odżywiania u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit odgrywają prebiotyki. Prebiotyki to substancje, które nie ulegają trawieniu w jelicie cienkim. Należą do nich: błonnik, włóknik, inulina, fruktooligosacharydy, polisacharydy. Substancje te ulegają fermentacji bakteryjnej w jelicie grubym, stanowią pożywkę dla prawidłowej flory jelitowej. W tym mechanizmie prebiotyki korzystnie regulują florę jelitową (stymulacja namnażania bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*), tym samym hamują wzrost chorobotwórczych szczepów bakteryjnych i grzybów, modulują układ immunologiczny oraz wpływają na integralność ścian przewodu pokarmowego. O dużym wpływie mikrobioty jelitowej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit świadczy choćby postulat obserwowanego zjawiska braku tolerancji w stosunku do własnej flory, znajdującej się w przewodzie pokarmowym. Teza ta stanowi jeden z mechanizmów patofizjologii rozwoju nieswoistych chorób zapalnych jelit [41, 94].

Tabela 30. Przyczyny niedoboru wybranych składników odżywczych w ChLC i WZJG [92,93].

Składniki odżywcze	Zmniejszona podaż w diecie		Zaburzenia trawienia		Zaburzenia wchłaniania		Utrata ze stolcem	
	ChLC	WZJG	ChLC	WZJG	ChLC	WZJG	ChLC	WZJG
Węglowodany	+	+	+++	+++				
Tłuszcze	++	++	+++	(+)	(+)	+	+++	+++
Białko	++	++	++	++	+++	++	+++	+++
Wapń	+++	+++			+++	+++	+++	+++
Magnez	++	++			+++	+++	++	++
Kwas foliowy	++	++			+++	+		
Żelazo						+		+++
Witamina B₁₂	++	+			+++			
Witamina D₃	++				+++			

Postawienie właściwej diagnozy żywieniowej u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit nie zawsze jest proste. Trudności te mogą wynikać ze zmian patofizjologicznych zachodzących u chorych, które obejmują spadek stężenia białka całkowitego oraz albuminy, wahania masy ciała wynikające ze stosowania steroidoterapii (efekt retencji płynów, obrzęk kończyn, obrzęk tkanki podskórnej). Wiele danych antropometrycznych nie uwzględnia retencji płynów, co w sposób bezpośredni może zaburzać otrzymywane wyniki oraz wpływać na ich niewłaściwą interpretację, a tym samym modyfikować proces terapii. [88, 94 - 96]. Niedożywienie pogarsza rokowanie pacjentów, albowiem skutkiem niedożywienia jest zwiększona podatność pacjenta na dodatkowe procesy zapalne i zakaźne, co ma związek również ze stosowaniem terapii farmakologicznej (leczenie immunosupresyjne, leczenie steroidami, terapia biologiczna) [97].

7. Powikłania metaboliczne nieswoistych chorób zapalnych jelit

Do powikłań metabolicznych nieswoistych chorób zapalnych jelit należą [97-101]:

- 1) niedobór substratów energetycznych (spowodowany jadłowstrętem wynikającym m.in. z aktywności cytokin prozapalnych (m.in. TNF, IL-1, IL-6), ale także z zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego oraz przeszkód mechanicznych utrudniających pasaż treści pokarmowej (zwężenie jelita, niedrożność jelita, ropnie, przetoki);
- 2) zwiększone zapotrzebowanie energetyczne (przewaga procesów katabolicznych nad działaniami anabolicznymi);
- 3) zaburzenia wchłaniania substratów energetycznych (utrata płynów i elektrolitów z przewodu pokarmowego, prowadząca do niedoborów pierwiastków- cynk, magnez, potas);
- 4) ujemny bilans azotowy;
- 5) zaburzenia mineralizacji kości (upośledzenie wchłaniania wapnia i fosforanów, wpływ stosowanej farmakoterapii);
- 6) oddziaływanie toksyczne stosowanych leków, np. w przypadku azatiopryny, metotreksatu czy 6-merkaptopuryny: supresja szpiku kostnego, toksyczne uszkodzenie wątroby lub ostre zapalenie trzustki;

- 7) powikłania infekcyjne – zakażenia wirusowe (wirus EBV *Epstein-Barr*, cytomegalowirus *CMV*, wirus opryszczki pospolitej *HSV*), zakażenia bakteryjne (*Clostridioides difficile*, *Campylobacter*, zakażenia patogennymi szczepami *E. coli*);
- 8) niedobór witaminy B₁, B₆, B₁₂, beta-karotenu, selenu;
- 9) niedokrwistość wieloniedoborowa;
- 10) zjawisko wtórnej amyloidozy – synteza i gromadzenie w utkaniu jelit nierozpuszczalnych białek włókienkowych jako następstwo przewlekłego stanu zapalnego;
- 11) wzrost ryzyka kamicy żółciowej, moczanowej i szczawianowej,
- 12) wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo – zatorowych, wynikający z zakłóconej syntezy białek zaangażowanych w proces hemostazy osoczowej oraz wzrost stężenia fibrynogenu i białek ostrej fazy.

8. Nadmierne odżywienie jako czynnik przebiegu nieswoistej choroby zapalnej jelit

Według badań w ostatnich latach obserwuje się wzrost wskaźnika otyłości w populacji chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Wskaźnik otyłości może obejmować nawet 40% pacjentów. Otyłość ściśle wiąże się z przewlekłym stanem zapalnym, dysfunkcją bariery śluzowej, translokacją bakterii oraz utratą homeostazy immunologicznej jelit. Główną przyczyną otyłości jest nieprawidłowa dieta. Szybki wzrost częstości występowania nieswoistych chorób zapalnych jelit w ciągu ostatnich 10 lat wskazuje na wpływ czynników środowiskowych ze szczególnym uwzględnieniem tzw. „diety typu zachodniego”. Dieta oparta na mięsie czerwonym i przetworzonym, nabiale o wysokiej zawartości tłuszczu, rafinowanych olejach roślinnych niekorzystnie wpływa na indeks glikemiczny, skład kwasów tłuszczowych i profil mikrobioty jelitowej oraz wykazuje korelację z wyższą aktywacją procesu zapalnego. W badaniu przeprowadzonym przez Herberta i wsp. wykazano, że „dieta zachodnia” wiąże się z większym ryzykiem rozwoju wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Udowodniono także, że otyłość istniejąca przed ujawnieniem się objawów nieswoistej choroby zapalnej jelit (tzw. otyłość przedchorobowa), zwłaszcza otyłość trzewna, może zwiększać ryzyko rozwoju *de novo* choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [102,103].

Otyłość współcześnie jest interpretowana jako przewlekły stan zapalny organizmu, w którym dochodzi do nadekspresji różnych adipokina w trzewnej tkance tłuszczowej. Podobne mechanizmy dysregulacji trzewnej wykazano u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. U pacjentów otyłych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit otyłość może nasilać kaskadę zapalną.

Badania oceniające wpływ otyłości na przebieg biologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit są rozbieżne. Badacze w części prowadzonych badań sugerują istnienie związku między wskaźnikiem BMI w momencie rozpoznania nieswoistej choroby zapalnej jelit i późniejszymi powikłaniami związanymi z chorobą. W badaniu [104] wykazano, że z każdym przyrostem wskaźnika BMI o 1 kg/m², wzrasta ryzyko hospitalizacji i operacji (odpowiednio o 3,4% i 5%). Wyniki innego badania z udziałem pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego sugerują, że chorzy z nadwagą i otyłością cechują się niższym ryzykiem powikłań [105 - 107].

Współcześnie postuluje się, że otyłość może być negatywnym czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na stosowane leczenie. Otyłość może modyfikować efekt terapeutyczny stosowanych leków, w tym leków biologicznych i immunomodulatorów. Zjawisko „*TNF sink*” jest obrazem zmian klirensu przeciwciał monoklonalnych w związku z obciążeniem przewlekłym procesem zapalnym wynikającym z otyłości [106, 107]. Pomimo istnienia biologicznych mechanizmów wspierających związek między otyłością i nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, dane epidemiologiczne są sprzeczne w odniesieniu do jakiegokolwiek roli otyłości w patogenezie lub historii naturalnej choroby. Rozbieżności te mogą wynikać z ograniczeń w projektowaniu badań, w tym w wykorzystywaniu wskaźnika BMI jako miary zastępczej. Związek otyłości trzewnej z promowaniem kaskady zapalnej potwierdza wpływ na proces zapalny w chorobach jelitowych, jednakże słabo on koreluje ze wskaźnikiem BMI [107].

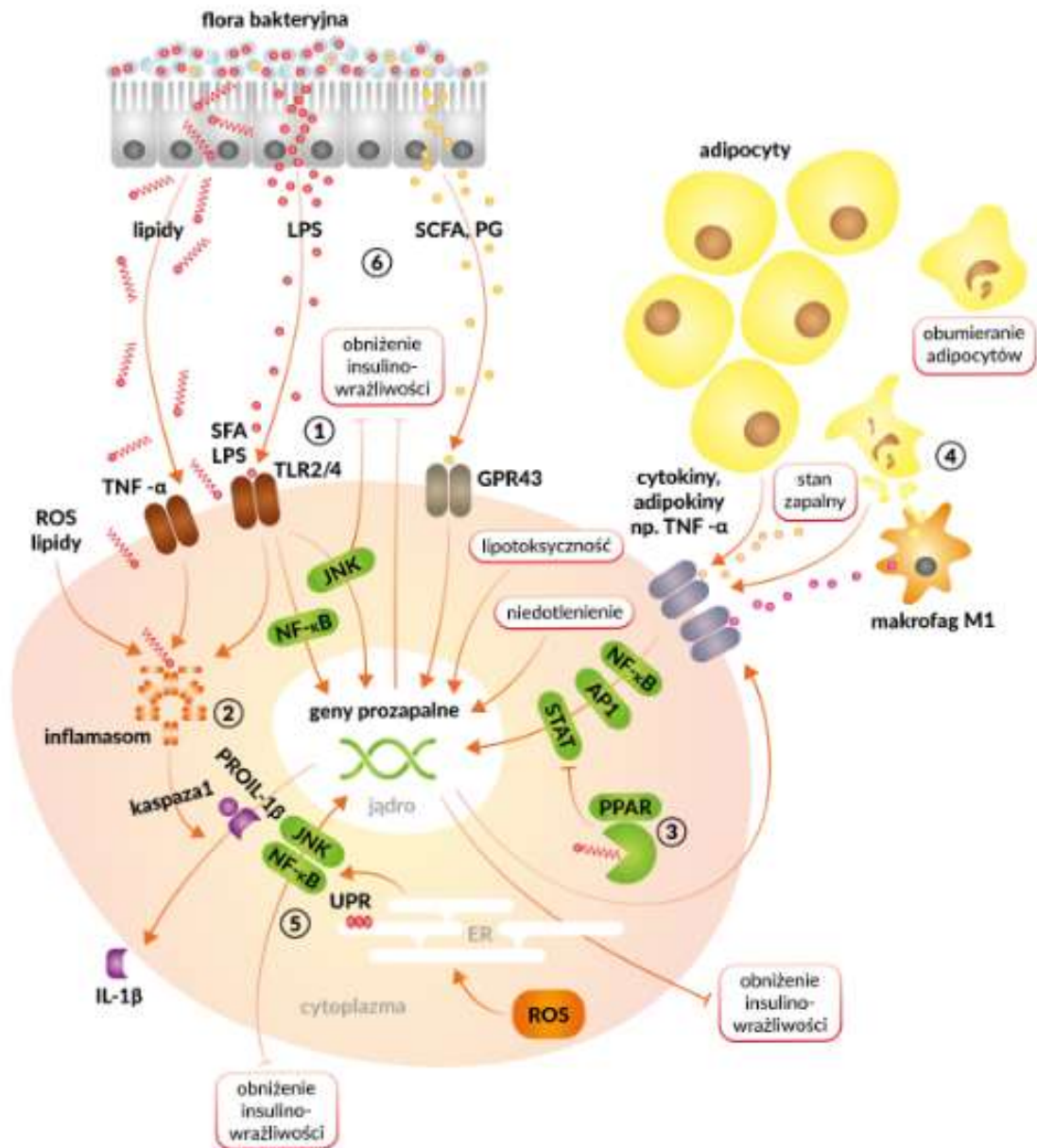
Przewód pokarmowy stanowi swoiste centrum dowodzenia immunologicznego, obejmujące tkankę limfatyczną związaną z błonami śluzowymi (MALT, ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*) oraz jej składową tkankę limfatyczną związaną z jelitem (GALT, ang. *gut-associated lymphoid tissue*). Rola tkanki GALT sprowadza się do regulacji odporności miejscowej i uogólnionej organizmu, poprzez jej komórki rozproszone w nabłonku jelita (IEC, ang. *intestinal epithelial cells*), tworzące limfocyty śród nabłonkowe (IEL, ang. *intraepithelial lymphocytes*) oraz w obrębie blaszki właściwej śluzówki (LP, łac. *lamina propria*), w postaci

grudek chłonnych, kępek Peyera czy węzłów chłonnych krezkowych. Za stabilność bariery jelitowej odpowiadają również inne czynniki jak: niskie pH soku żołądkowego, enzymy proteolityczne oraz lizozym i substancje antybakteryjne – defensyny, laktoferyna oraz skład naturalnej mikrobioty jelitowej.

Nieszczelność bariery jelitowej sprzyja przenikaniu przez nią substancji toksycznych, w tym lipopolisacharydu (LPS, ang. *lipopolysaccharide*), a stosowanie diety wysokotłuszczowej wiąże się ze znacznym wzrostem stężenia LPS w osoczu. Zjawisko to określono mianem „endotoksemii metabolicznej”. Lipopolisacharyd indukuje przewlekły stan zapalny oraz nasila sekrecję cytokin prozapalnych. Konsekwencją tego może być rozwój otyłości. Dieta bogatotłuszczowa poprzez zwiększenie stosunku liczby bakterii Gram-ujemnych do Gram-dodatnich powoduje wzrost stężenia lipopolisacharydu, co z kolei indukuje otyłość. [108 – 111]. Model opisujący mechanizmy wpływające na rozwój procesu zapalnego towarzyszącego otyłości przedstawiono na Ryc. 7.

Związek otyłości z dysfunkcją przewodu pokarmowego potwierdza dodatnia korelacja między poziomem zonuliny w surowicy (będącej markerem szczelności bariery jelitowej) a BMI, obwodem talii i bioder oraz masą tkanki tłuszczowej. W badaniach zaobserwowano również zmiany w zakresie mikrobioty jelitowej. Pacjentki, u których wykazano niski poziom zonuliny (poniżej 54 ng/ml), pełniący rolę protekcyjną, cechowały się większą liczebnością bakterii należących do rodzaju *Faecalibacterium*, wytwarzających SCFA (*short-chain fatty acids*) [108, 110].

Zaburzenia bariery jelitowej u pacjentów z otyłością wraz ze współistnieniem przewlekłego procesu zapalnego stanowią ogniwo łączące mechanizmy rozwoju nieswoistych chorób zapalnych jelit. Otyłość modyfikując układ immunologiczny wpływa na procesy regulacji szczelności jelitowej, a tym samym może modyfikować przebieg leczenia oraz skuteczność stosowanych terapii w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Wpływ otyłości na historię naturalną nieswoistych chorób zapalnych jelit może przejawiać się zarówno w skuteczności leczenia (modyfikacja na poziomie immunologicznym, wpływ na wydzielanie cytokin prozapalnych, w tym TNF alfa, interleukiny 6, reaktywnych form tlenu-ROS), zwiększaniu ryzyka potencjalnych powikłań operacyjnych, ale również powodować wzrost ryzyka ponownej hospitalizacji [112].



Rycina 7. Rozwój stanu zapalnego w otyłości. Hipotetyczne modele ukazujące jakie mechanizmy wpływają na rozwój stanu zapalnego w otyłości. Czynniki stresogenne mogą aktywować receptory TLR (1) lub inflamasomy (2) co aktywuje szlak zapalny i powoduje obniżenie insulino-wrażliwości. Niektóre lipidy mogą hamować stan zapalny z udziałem aktywacji receptora PPAR (3). W otyłości obserwuje się naciek komórek układu immunologicznego oraz sekrecję adipokiny i cytokin (4). Nadmiar lipidów indukuje stres w ER co wpływa na uwalnianie czynników transkrypcyjnych związanych z indukcją stanu zapalnego (5). Mikrobiota jelitowa może wywierać wpływ na odpowiedź zapalną poprzez uwalniania m.in. LPS (6). TLR- receptory Toll-podobne, PPAR- receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów, UPR- odpowiedź na nieprawidłowo złożone białka, JNK- kinaza białkowa c-Jun, NF-κB czynnik jądrowy κB, LPS- lipopolisacharyd, PG- peptydoglikan, SCFA- krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, SFA- nasycone kwasy tłuszczowe, ROS- reaktywne formy tlenu, GPR43- receptor 43 sprzężony z białkiem G. Opracowanie własne na podst. [54].

Wzrost częstości występowania nadwagi i otyłości, w tym również u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, zmusza naukowców do poszerzania zagadnienia koincydencji otyłości w chorobach zapalnych jelit. Niektóre przeprowadzane badania wykazują dodatnią korelację otyłości i jej wpływu na aktywację oraz przebieg naturalny choroby jelitowej. Jednakże część badań przeczy powyższym stwierdzeniom. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie prospektywnych badań nad otyłością i ryzykiem nieswoistych chorób zapalnych jelit z 2021 roku wykazano, że u osób otyłych ryzyko wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest niższe niż u osób z BMI mieszczącym się w zakresie normy. Nie znaleziono istotnego związku między otyłością a ryzykiem wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Mechanizm powyższej zależności nie został jeszcze do końca wyjaśniony. Wpływ na to mogą mieć różnice w składzie mikrobioty jelitowej, ale także rozkład tkanki tłuszczowej w organizmie oraz wynikająca z tego funkcja endokrynną [113].

9. Interwencja żywieniowa w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Interwencja żywieniowa w nieswoistych chorobach zapalnych jelit jest istotna z uwagi na udowodnioną poprawę odległego rokowania, umożliwia optymalizację wyników stosowanej terapii farmakologicznej oraz wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chirurgicznego. Interwencje żywieniowe obejmują edukację i wsparcie żywieniowe, leczenie żywieniowe w sytuacji niedożywienia oraz redukcję masy ciała oraz poprawę profilu metabolicznego w przypadku otyłości. Metody wykorzystywane w terapii żywieniowej to żywienie drogą przewodu pokarmowego z włączeniem żywienia drogą doustną (ang. *oral nutrition*) i dojelitową (ang. *enteral nutrition*) oraz żywienie pozajelitowe (ang. *parenteral nutrition*). Leczenie żywieniowe drogą przewodu pokarmowego wykazuje pozytywny wpływ na przebieg nieswoistych chorób zapalnych jelit, zwłaszcza choroby Leśniowskiego-Crohna. Ten typ żywienia obniża obciążenie jelitowego układu immunologicznego obcymi antygenami, a tym samym redukuje liczbę komórek immunokompetentnych, wydzielających cytokiny oraz w sposób korzystny modyfikuje florę jelitową [114 - 117].

Żywienie pozajelitowe zarezerwowane jest dla chorych, którzy w sposób fizjologiczny nie są w stanie sprostać wymaganiom energetycznym oraz dla chorych z powikłaniami

nieswoistych chorób zapalnych jelit (zwężenie przewodu pokarmowego, przetoki, zespół krótkiego jelita). Głównym założeniem żywienia pozajelitowego jest wyrównanie istniejących już niedoborów witamin, białek, tłuszczów i pierwiastków śladowych oraz zapobieganie dalszej utracie masy ciała. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że stosowanie żywienia pozajelitowego przez 10-14 dni powoduje przyspieszenie procesu gojenia ran oraz zmniejsza ryzyko tworzenia się przetok. Odpowiedzialne za to jest zjawisko tzw. odpoczynku jelit (ang. *bowel rest*), w którym zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego następuje przez eliminację antygenów potencjalnie pobudzających układ immunologiczny. [116, 117]. Pozytywne skutki żywienia enteralnego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit obejmują [117]:

- Poprawa stanu odżywienia;
- Efekt przeciwzapalny;
- Aktywacja gojenia nabłonka;
- Zmniejszenie przepuszczalności bariery jelitowej;
- Modyfikacja flory bakteryjnej jelita;
- Zmniejszenie interakcji antygenów pokarmowych;
- Obniżenie stężenia cytokin prozapalnych.

10. Cele pracy

Celem badania było określenie wpływu zaburzeń stanu odżywienia, ze szczególnym uwzględnieniem otyłości, na przebieg kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analizując poszczególne składowe badania klinicznego i antropometrycznego, oceniające stan odżywienia chorych, spodziewano się wykazać zależności pomiędzy dysfunkcją metaboliczną a przebiegiem klinicznym nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Powyższe przesłanki stały się podstawą podjęcia tematu poniższej pracy oraz postawienia następujących hipotez badawczych:

1. Stan odżywienia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna różni się w stosunku do stanu odżywienia chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
2. Pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit cechują się dysregulacją metaboliczną.
3. Stopień zaawansowania choroby, oceniany zarówno klinicznie (stratyfikacja zaawansowania za pomocą skal klinicznych) oraz endoskopowo, a także stopień nasilenia objawów, mają związek ze stanem odżywienia, składem ciała i profilem metabolicznym pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.
4. Stan odżywienia determinuje rokowanie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, zaś jego ocena może wpływać na skuteczność stosowanego leczenia.
5. Ocena stanu odżywienia pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit oraz jej korekcja poprzez interwencję żywieniową może wpływać na dalszy przebieg kliniczny choroby.

Celem pracy było wyjaśnienie przedstawionych powyżej hipotez.

Za **cel główny** przyjęto ocenę stanu odżywienia i profilu metabolicznego oraz określenie ich wartości prognostycznej i wpływu na skuteczność stosowanego leczenia w półrocznej i rocznej obserwacji pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Weryfikację hipotez badawczych oparto o następujące **cele szczegółowe**:

1. Porównanie klinicznych, antropometrycznych i biochemicznych wskaźników oceny stanu odżywienia, parametrów analizy składu ciała przy pomocy bioelektrycznej

impedancji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

2. Ocenę związku wartości badanych parametrów ze stopniem zaawansowania klinicznego i endoskopowego oraz nasileniem objawów u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.
3. Ocenę wartości rokowniczej badanych parametrów stanu odżywienia w obserwacji półrocznej i rocznej u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.
4. Ocenę zależności pomiędzy wyjściowym stanem odżywienia a skutecznością stosowanego leczenia w obserwacji półrocznej i rocznej u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Wyniki badania mają służyć optymalizacji procesu diagnostycznego i terapeutycznego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, ponadto wnoszą innowacyjną opcję badawczą, analizującą znaczenie zaburzeń stanu odżywienia w przebiegu klinicznym chorób zapalnych jelit. Prowadzone badania nie mają w założeniu wnosić bezpośredniej korzyści dla zdrowia badanego, jednak, w przypadku uzyskania określonych informacji diagnostycznych, wyniki mogą korzystnie wpływać na prowadzony proces diagnostyczno-terapeutyczny konkretnego chorego oraz w całej populacji pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Ocena stanu odżywienia w aspekcie właściwej terapii u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit jest niedoceniana w praktyce klinicznej i mało publikacji dotyczy tego ważnego problemu. Brakuje obiektywnych publikacji, w których oceniano zależność pomiędzy stanem odżywienia pacjentów a efektywnością terapii, w tym doborem najwłaściwszych metod terapeutycznych w zależności od stanu odżywienia.

11. Materiał i metody

Badanie zostało przeprowadzone w oparciu o zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszcz nr KB 280/2021. Wszyscy uczestnicy badania wyrazili dobrowolnie zgodę na udział w projekcie badawczym, podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu.

11.1. Materiał badawczy

Badanie przeprowadzono na grupie 65 pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit: chorobą Leśniowskiego-Crohna albo wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Grupa badana - 65 kolejnych pacjentów hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy oraz pozostających w opiece ambulatoryjnej Poradni Chorób Jelitowych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna albo wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

11.2. Kryteria udziału w badaniu

Grupa badana: do badania zakwalifikowano chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Kryteria wykluczenia:

- choroba nowotworowa (aktualna oraz w wywiadzie);
- istotna choroba upośledzająca stan funkcjonalny pacjenta, w tym ciężka choroba wymagająca intensywnej terapii;
- brak możliwości współpracy z pacjentem;
- brak świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu;
- wiek chorych poniżej 18 roku życia;
- kobiety będące w ciąży oraz w okresie laktacji;
- hospitalizacja z powodu zaburzeń odżywienia.

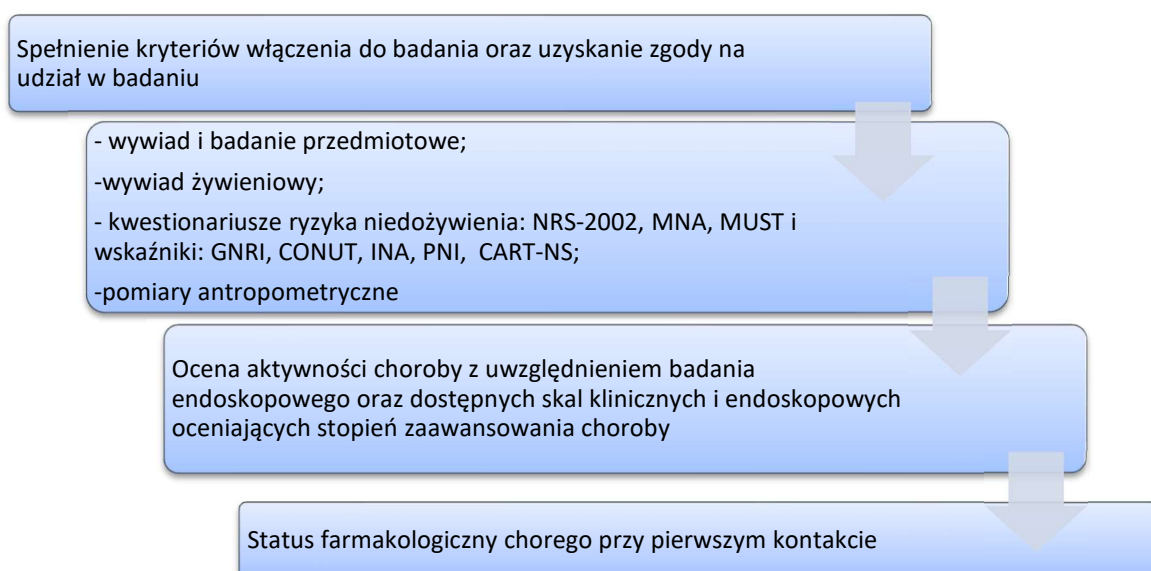
11.3. Etapy badania

Badanie zostało przeprowadzone w modelu badania klinicznego z sześciomiesięczną i roczną obserwacją. Po zakwalifikowaniu pacjentów do badania, spełniających kryteria kwalifikacji oraz uzyskaniu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu, zostało przeprowadzone badanie podmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu żywieniowego. Oceniono stopień odżywienia chorych za pomocą dostępnych skal, w tym skal niedożywienia. Następnie przeprowadzono badanie przedmiotowe.

W kolejnym etapie dokonano szczegółowej oceny stanu odżywienia pacjentów z wykorzystaniem pomiarów parametrów antropometrycznych (masa ciała, wzrost, grubość fałdów skórnych, standardowe obwody) oraz biochemicznych (w tym opartych na nich wskaźników żywieniowych).

Analiza wskaźników żywieniowych została dokonana poprzez oznaczenie w surowicy krwi pobranej od chorego parametrów określających stan metaboliczny chorego. Dokonano pomiaru masy ciała oraz ilościowej analizy składników ciała metodą bioelektrycznej impedancji (BIA) – analizator składu ciała, TANITA BC- 420 MA.

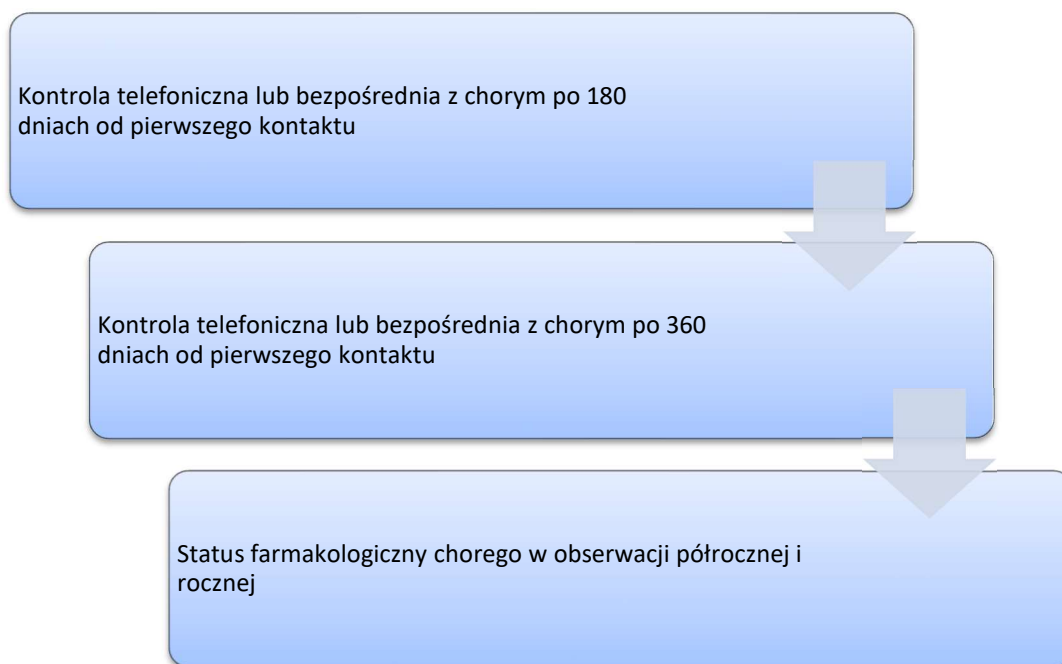
Dokonano jednokrotnego pomiaru masy ciała, wzrostu, BMI, obwodu łydki, obwodu talii, obwodu bioder, obwodu ramienia, siły ścisku dłoni, grubości fałdów skórnych oraz analizy składu ciała (Ryc. 8).



Rycina 8. Schemat postępowania badawczego przy pierwszym kontakcie z chorym.

Mierzone punkty końcowe: status farmakologiczny chorego przy pierwszym kontakcie

Obserwacja odległa Kontrola telefoniczna lub bezpośrednia z chorym po 180 dniach oraz 360 dniach od pierwszego kontaktu (Ryc. 9).



Rycina 9. Schemat postępowania badawczego w obserwacji 6- i 12-miesięcznej.

Mierzone punkty końcowe: status farmakologiczny chorego w obserwacji półrocznej i rocznej.

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Ocena uwzględniała wywiad lekarski, ze zwróceniem uwagi na wywiad żywieniowy oraz nawyki żywieniowe chorego oraz badanie fizykalne (dokładna analiza pod kątem niedożywienia: zaniki mięśniowe, obrzęki, ubytki tkanki podskórnej oraz nadwagi i otyłości). Oceniono stan odżywienia chorego wykorzystując standardowe kwestionariusze: NRS 2002, MUST i MNA.

Antropometryczna ocena stanu odżywienia:

Dokonano pomiarów niżej wymienionych parametrów:

- Masa ciała (aktualna masa ciała, dwukrotny pomiar metodą BIA [kg]), wzrost [cm], zwykła masa ciała, idealna masa ciała wyliczona według wzoru Lorentza: dla kobiet =

$(\text{wzrost [cm]} - 100) - \{(\text{wzrost [cm]} - 150)/2\}$ a dla mężczyzn = $(\text{wzrost [cm]} - 100) - \{(\text{wzrost [cm]} - 150)/4\}$ [153].

- Grubość fałdów skórnych [mm] nad mięśniem trójgłowym i dwugłowym ramienia, pod łopatką, na brzuchu oraz biodrze. Wykorzystano fałdomierz *Harpenden Skinfold Caliper* HSB-BI CE 0120 (*Baty International Ltd, UK*). Pomiary były dokonywane przez tę samą osobę, z dokładnością do 0,2 mm, wyliczano wartość średnią z dwóch następujących po sobie pomiarów.
- Obwód (cm) ramienia w połowie długości (MUAC), obwód (cm) nadgarstka, obwód (cm) bioder, obwód (cm) talii oraz obwód (cm) łydki.

Na podstawie dokonanych pomiarów wyliczono wskaźniki antropometryczne: wskaźnik masy ciała BMI, wskaźniki dystrybucji tkanki tłuszczowej: WHR, WHtR, ABSI, wskaźnik obwodu mięśni ramienia (MAMC = MUAC [cm] - π x grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF) [cm]).

Dokonano pomiarów siły mięśniowej ścisku dłoni za pomocą dynamometru (ang. *handgrip strength, HGS*) ręki dominującej. Zastosowano dynamometr *Kern Map Version 1.2* (*Kern Sohn GmbH*). Pomiary dokonano z dokładnością do 0,1 kg. Przyjęto następujące normy: ≥ 30 kg dla mężczyzn i ≥ 20 kg dla kobiet, jako kryterium diagnostyczne sarkopenii. Pomiary dokonano trzykrotnie uwzględniając wartość uśrednioną.

Badanie składu ciała metodą bioelektrycznej impedancji (BIA)

Przeprowadzono analizę składu ciała w oparciu o metodę bioelektrycznej impedancji w grupie badanej. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem urządzenia TANITA BC 420 MA (*TANITA Corporation, Japan*), składającego się z 4 elektrod (analiza tetrapolarna), generującego prąd o natężeniu 1.5A i częstotliwości 50Hz. Badanie było przeprowadzone o zbliżonych porach dnia (rano i przedpołudniem), po odpoczynku (z zaleceniem nie wykonywania intensywnych wysiłków bezpośrednio przed badaniem oraz nie spożywania obfitych posiłków). Pomiaru dokonywano w pozycji pionowej pacjenta- chory stawał na urządzeniu bosymi stopami ustawionymi równolegle, z rękami opuszczonymi w dół, urządzenie znajdowało się na stabilnej i poziomej nawierzchni.

Pomiary z wykorzystaniem powyższej metody pozwoliły uzyskać następujące parametry: BMI (kg/m^2), masa tłuszczowa (ang. *fat mass, FM*; % i kg), poziom /wskaźnik

tłuszczu trzewnego (VAS, ang. *visceral adiposity score*) – w przedziale 1-59, gdzie wg producenta urządzenia, poziom >12 wskazuje na nadmierną kumulację tłuszczu w okolicach brzusznych; beztłuszczowa masa ciała (ang. *fat-free mass*, FFM; kg), masa tkanki mięśniowej (ang. *predicted muscle mass*, PMM; kg), która zawiera masę mięśni gładkich i szkieletowych; masa mięśni szkieletowych (ang. *skeletal muscle mass*, SMM; % i kg), masa kości (ang. *bone mass*, BM; kg); zawartość wody całkowitej (ang. *total body water*, TBW; kg), podstawowa przemiana materii (ang. *basal metabolic rate*, BMR; kcal, kJ) i wiek metaboliczny (ang. *metabolic age*, MA; lata).

Dokonano ponadto obliczenia różnicy między wiekiem metrykalnym a wiekiem metabolicznym. [118 - 120].

Parametry biochemiczne

Wykonano badania biochemiczne z próbki krwi żyłnej pobranej od pacjenta.

Oznaczono poniższe parametry biochemiczne:

- 1) morfologia z rozmazem (ocena m.in. całkowitej liczby leukocytów- *Total Lymphocyte Count*, TLC oraz hemoglobiny- Hgb);
- 2) stężenie albuminy;
- 3) stężenie glukozy;
- 4) białko C-reaktywne (CRP);
- 5) stężenie kreatyniny oraz wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR);
- 6) fosfataza zasadowa (ALP);
- 7) wapń całkowity;
- 8) magnez;
- 9) witamina D₃;
- 10) witamina B₁₂;
- 11) kwas foliowy;
- 12) żelazo;
- 13) ferrytyna;
- 14) cholesterol całkowity.

Pomiary były wykonywane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy.

Wskaźniki oceny stanu odżywienia

Uzyskane parametry biochemiczne i antropometryczne posłużyły do wyliczenia wskaźników stanu odżywienia:

- **wskaźnik CONUT** – (ang. *CONtrolling NUTritional status*), wskaźnik będący wypadkową oceny stężenia albuminy, całkowitej liczby limfocytów oraz cholesterolu całkowitego. Kategorie oceny stanu odżywienia na podstawie wskaźnika CONUT przedstawiono w Tab. 31 [121].

Tabela 31. Kategorie oceny stanu odżywienia na podstawie wskaźnika CONUT.

Stan odżywienia				
Parametr	Prawidłowy	Niedożywienie		
		Lekkie	Umiarkowane	Ciężkie
Albumina (g/dl)	≥3,5	3-3,49	2,5-2,99	<2,5
Liczba punktów	0	2	4	6
Cholesterol całkowity (mg/dl)	>180	140-180	100-139	<100
Liczba punktów	0	1	2	3
Liczba limfocytów (/ml)	≥1600	1200-1599	800-1199	<800
Liczba punktów	0	1	2	3
Liczba punktów i kategoria	0-1	2-4	5-8	9-12

- **wskaźnik GNRI** – geriatryczny wskaźnik ryzyka niedożywienia (ang. *Geriatric Nutritional Risk Index*), wyliczany ze wzoru : $(1,519 \times \text{albumina [g/l]}) + (41,7 \times \text{aktualna masa ciała [kg]}/\text{idealna masa ciała według wzoru Lorentza [kg]})$. Interpretując wskaźnik GNRI wyodrębniono 4 grupy. Kategorie ryzyka stanu niedożywienia na podstawie wskaźnika GNRI przedstawiono w Tab. 32.

Tabela 32. Kategorie ryzyka stanu niedożywienia na podstawie wskaźnika GNRI.

Wskaźnik GNRI	Ocena niedożywienia
GNRI>98	Bez ryzyka niedożywienia
GNRI 92-98	Niskie ryzyko niedożywienia
GNRI 82- <92	Umiarkowane ryzyko niedożywienia
GNRI <82	Wysokie ryzyko niedożywienia

- **PNI** – prognostyczny wskaźnik ryzyka niedożywienia (ang. *Prognostic Nutritional Index*), wyliczany zgodnie ze wzorem: $(10 \times \text{albumina [g/dl]}) + (0,005 \times \text{całkowita liczba limfocytów/mm}^3)$. Interpretując wskaźnik PNI wyodrębniono 4 grupy. Kategorie oceny stanu odżywienia na podstawie wskaźnika PNI przedstawiono w Tab. 33. Wartość < 45 wskaźnika PNI to istotny punkt odcięcia dla oceny zwiększonego ryzyka powikłań związanych z niedożywieniem. [122].

Tabela 33. Kategorie oceny stanu odżywienia na podstawie wskaźnika PNI.

Wskaźnik PNI	Stan odżywienia
PNI \geq 50	Prawidłowa wartość
PNI 45-49	Łagodne niedożywienie
PNI 40-44	Umiarkowane niedożywienie
PNI < 40	Ciężkie niedożywienie

- **Wskaźnik CART –NS** – (ang. *Classification And Regression Tree for Nutritional Status*), to wskaźnik oceniający liczbę limfocytów we krwi (z punktem odcięcia \geq i < 963/mm³) oraz stężenie albuminy (\geq i < 3,5 g/dl). Na podstawie wskaźnika CART-NS wyodrębnia się następujące grupy ryzyka:
 - ryzyko niskie –liczba limfocytów \geq 963/mm³ bez względu na stężenie albuminy;
 - ryzyko pośrednie –liczba limfocytów < 963/mm³ i stężenie albuminy \geq 3,5 g/dl;
 - ryzyko wysokie –liczba limfocytów < 963/mm³ i stężenie albuminy < 3,5 g/dl.
- **wskaźnik INA** – (ang. *Instant Nutritional Assessment*), pozwalający rozróżnić cztery klasy stanu odżywienia:
 - 1 klasa – to stężenie albumin \geq 3,5 g/dl i liczba limfocytów \geq 1,5 G/l;
 - 2 klasa – to stężenie albumin \geq 3,5 g/dl i liczba limfocytów < 1,5 G/l;
 - 3 klasa – to stężenie albumin < 3,5 g/dl i liczba limfocytów \geq 1,5 G/l;
 - 4 klasa – to stężenie albumin < 3,5 g/dl i liczba limfocytów < 1,5 G/l.

Ocena aktywności choroby z uwzględnieniem badania endoskopowego oraz wybranych skal klinicznych i endoskopowych oceniających stopień zaawansowania choroby.

Wykorzystano w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego- Crohna endoskopową skalę SES- CD oraz kliniczne skale: Klasyfikację Wiedeńską Choroby Leśniowskiego-Crohna, Klasyfikację Montrealską Choroby Leśniowskiego-Crohna, Indeks Aktywności Choroby Crohna (ang. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) oraz Skalę Harveya i Bradshawa (ang. *Harvey-Bradshaw Index*, HBI).

Posłużono się w ocenie aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego następującymi klinicznymi klasyfikacjami i skalami: Klasyfikacją Montrealską Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego, Skalę Powella i Tucka, Zmodyfikowaną Skalę Mayo oraz Klasyfikacją Kliniczną Ciężkości Rzutów Choroby według Truelove'a i Wittsa. Wykorzystano również skale endoskopowe oceniające aktywność choroby: Endoskopową Skali Nasilenia Choroby – UCEIS oraz Endoskopową Klasyfikację Mayo.

Mierzone punkty końcowe

Mierzonymi punktami końcowymi dla analizy danych wyjściowych były uzyskane wartości ocenianych parametrów stanu odżywienia, ocena aktywności choroby oraz wyjściowy status farmakologiczny chorego.

Mierzonym punktem końcowym w obserwacji półrocznej i rocznej był status farmakologiczny chorego. W jednorocznej obserwacji po pierwszym kontakcie z chorym oceniano następującą zmienną: status farmakologiczny chorego lub jego zmiana, konieczność konwersji leczenia farmakologicznego konwencjonalnego do leczenia biologicznego. Pomiaru końcowego punktu dokonywano na podstawie wywiadu osobistego lub telefonicznego z chorym.

11.4. Oprogramowania

- Cabinet
- Microsoft Excel
- SPSSv25
- STATISTICA

11.5. Analiza statystyczna

Analizę uzyskanych wyników przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego SPSSv25. Przed przystąpieniem do właściwych analiz sprawdzono rozkład zmiennych (test Kolmogorova-Smirnova) oraz sprawdzono pomiary pod kątem wartości odstających. W trakcie analiz skorzystano z testów Manna-Whitney'a (porównanie średnich), chi-kwadrat (porównanie proporcji) oraz korelację Spearmana (analiza związku). Wyniki przedstawiono w postaci wartości parametrów OR z 95-procentowym przedziałem ufności.

W analizie przyjęto poziom istotności 0,05.

12. Wyniki

12.1. Charakterystyka pacjentów

Badanie zostało przeprowadzone na grupie chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Populacja chorych ogółem obejmowała 65 osób. Wiek chorych w zakresie choroby Leśniowskiego-Crohna średnio oscylował wokół 35 lat, dla populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego około 45 lat. W grupie badanej uzyskano następujący podział pod względem płci: w zakresie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego 50% osób to byli mężczyźni i 50% osób stanowiły kobiety, zaś w chorobie Leśniowskiego-Crohna ponad 39% stanowiły kobiety, a populacja męska obejmowała ponad 60%. W zakresie oceny obejmującej chorobę współistniejącą u ponad 36% procent badanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna stwierdzono obecność chorób towarzyszących, zaś dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zależność ta stanowiła ponad 46%. Oceniając wywiad chorobowy pacjentów pod kątem przebytych zabiegów operacyjnych (zarówno w przebiegu nieswoistej choroby zapalnej jelita, ale także z innych wskazań medycznych) uzyskano odsetek dodatni u 24,2% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz tylko 3,1% u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Tym samym pod kątem oceny powyższego parametru stwierdzono znaczną przewagę w grupie chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dokonano również analizy chorych pod kątem wyjściowego statusu farmakologicznego.

Badaną populację podzielono na kategorie. Kategoria 1. obejmowała chorych z zastosowaniem farmakologicznego leczenia konwencjonalnego, które obejmowało preparaty mesalazyny i sulfasalazyny, steroidoterapię (zarówno miejscową, jak i systemową- zastosowanie miały preparaty budezonidu, metyloprednizolonu, prednizonu i hydrokortyzonu). Kategoria 2. stanowiła populację chorych leczonych preparatami immunosupresyjnymi (leczenie z zastosowaniem analogów puryn: azatiopryna i 6-merkaptopuryna). W kategorii 3. wyodrębniono chorych, u których stosowano leczenie biologiczne (zastosowanie miały następujące preparaty: wedolizumab, infliksymab, adalimumab, ustekinumab). Analizując kategorię leczenia wzięto pod uwagę również możliwość nie uzyskania wystarczających danych dotyczących formy leczenia (dotyczyło to oceny profilu farmakologicznego w obserwacji 6- miesięcznej i 12-miesięcznej), pozostawianie pacjenta pod opieką medyczną bez zastosowania jakiegokolwiek formy leczenia

farmakologicznego, przebycie przez chorego leczenia operacyjnego z powodu nieswoistej choroby zapalnej jelit (m.in. kolektomia lub resekcja jelita z wyłonieniem lub bez wyłonienia stomii). Analizując pozyskane dane wzięto pod uwagę również możliwość niekorzystnego przebiegu choroby ze zgonem włącznie. Z uzyskanych danych zaobserwowano możliwość grupowania chorych do kilku kategorii jednocześnie.

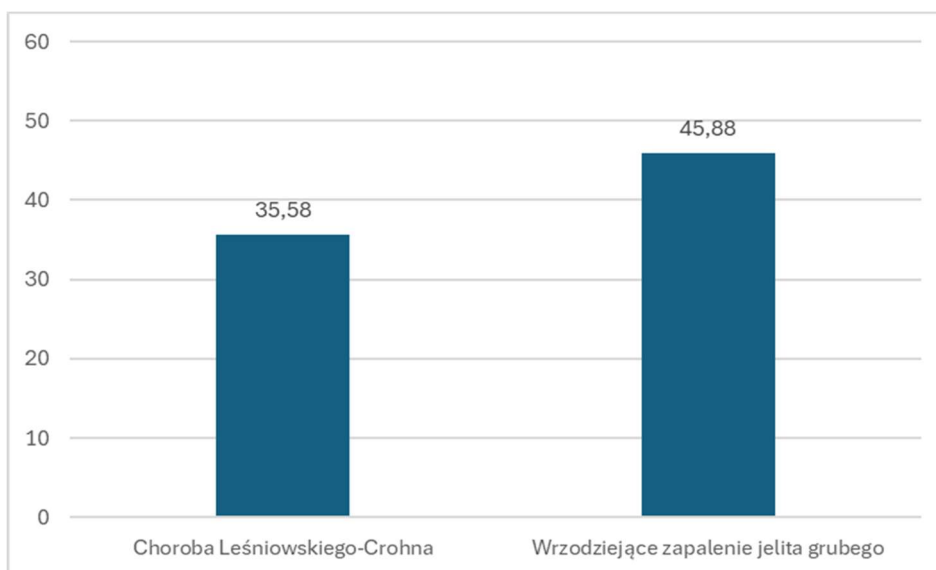
W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna populacja chorych pozostających w zakresie leczenia farmakologicznego w kategorii 1. stanowiła ponad 48%, jednocześnie w kategorii 1. i 2. ponad 42%, w kategorii 1. ,2. i 3. jednocześnie 3%, zaś kryteria przynależności do jednocześnie kategorii 1. i 3. stanowił odsetek ponad 6% chorych. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego kategoria 1. obejmowała ponad 43% pacjentów, jednocześnie kategoria 1. i 2. prawie 47%, zaś jednocześnie kategoria 1. ,2. i 3. przeszło 9% chorych. W kategorii grupującej chorych z jednocześnie zastosowaniem leczenia konwencjonalnego i biologicznego uzyskano odsetek 0%. Powyższe dane zaprezentowano w Tab. 34.

Tabela 34. Charakterystyka pacjentów z WZJG i ChLC.

Parametr	Poziom parametru	Choroba Leśniowskiego-Crohna (n=33)	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (n=32)	p
Wiek	M	35,58	45,88	p<0,05
	SD	14,12	17,63	
Płeć	Kobieta	39,4%	50,0%	p = 0,459
	Mężczyzna	60,6%	50,0%	
Choroby współistniejące	Nie	63,6%	53,1%	p = 0,455
	Tak	36,4%	46,9%	
Status farmakologiczny	kategoria 1	48,5%	43,8%	p = 0,369
	kategoria 1, 2	42,4%	46,9%	
	kategoria 1, 2, 3	3,0%	9,4%	
	kategoria 1, 3	6,1%	0,0%	
Przebyte zabiegi operacyjne z powodu nieswoistej choroby zapalnej jelit	Nie	75,80%	96,90%	p = 0,455
	Tak	24,20%	3,10%	

Wykazano, że pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna byli średnio istotnie statystycznie młodsi (Wykres 1) niż pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ($p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących płci, częstości chorób

współistniejących, statusu farmakologicznego oraz przebytych zabiegów operacyjnych z powodu nieswoistej choroby zapalnej jelit.



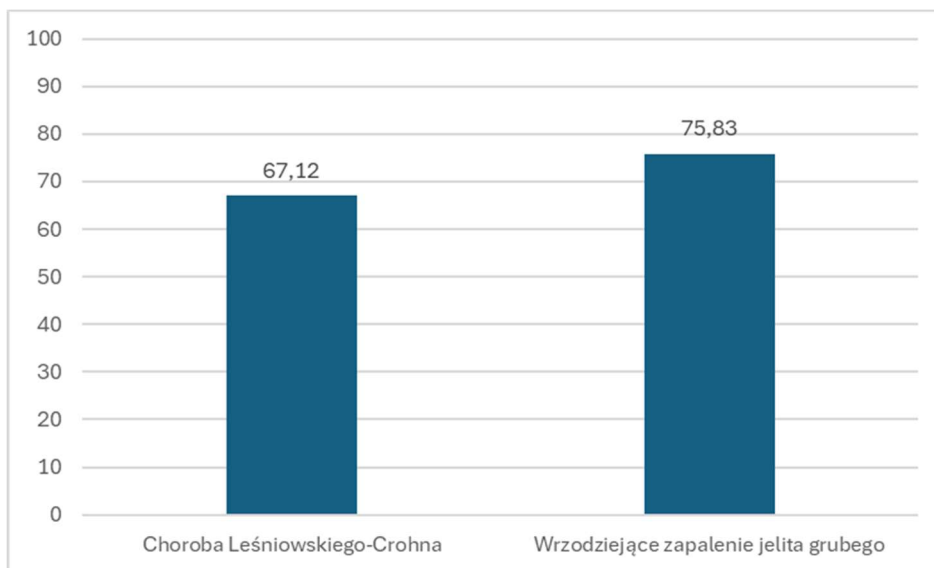
Wykres 1. Wiek pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

12.2. Parametry antropometryczne stanu odżywienia

W analizie brano pod uwagę następujące parametry: masa ciała (kg), wzrost (m), wskaźnik BMI (kg/m^2), obwód talii (cm), obwód bioder (cm), obwód łydki (cm), wskaźnik WHR (wskaźnik talia-biodra), wskaźnik WHtR (wskaźnik talia-wzrost), wskaźnik ABSI, grubość fałdu nad mięśniem dwugłowym ramienia (mm), grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym ramienia (mm), grubość fałdu pod łopatką (mm), grubość fałdu na brzuchu i na biodrze (mm), obwód ramienia w połowie długości (cm), obwód mięśni ramienia (cm).

W zakresie masy ciała uzyskano średnią wartość 67 kg dla populacji chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz 75 kg dla pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Średnie wartości wzrostu pacjentów oscylowały wokół 1,71-1,72 m, zarówno dla choroby Leśniowskiego-Crohna jak i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Średni wskaźnik BMI wynosił $22,65 \text{ kg}/\text{m}^2$ u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz $26,01 \text{ kg}/\text{m}^2$ dla chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Oceniając parametry obwodów bioder, talii i łydki uzyskano następujące wartości średnie dla choroby Leśniowskiego-Crohna- w zakresie obwodu talii 82,88 cm, obwodu bioder 95,55 cm oraz obwodu łydki 33,91 cm. Dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego analizowane parametry to obwód talii 90,72 cm, obwód bioder 100,06 cm, obwód łydki 35,16 cm. Ocenione

wskaźniki antropometryczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna kształtowały się w zakresie wartości średnich: wskaźnik ABSI 1,08, wskaźnik WHR 0,86 oraz wskaźnik WHtR 0,48. W populacji pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego uzyskano średnie wartości: wskaźnik ABSI 0,94, wskaźnik WHR 0,90 oraz wskaźnik WHtR 0,53. Uzyskane dane z pomiarów grubości fałdów skórnych dla choroby Leśniowskiego-Crohna przedstawiały następujące średnie wartości: grubość fałdu nad mięśniem dwugłowym ramienia 14,25 mm, grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym ramienia 17,48 mm, grubość fałdu pod łopatką 15,41 mm, grubość fałdu na brzuchu 14,98, grubość fałdu na biodrze 12,77 mm. Analizując powyższe dane dla populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego uzyskano średnie wartości: grubość fałdu nad mięśniem dwugłowym ramienia 15,80 mm, grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym ramienia 19,15 mm, grubość fałdu pod łopatką 18,86 mm, grubość fałdu na brzuchu 18,89 mm, grubość fałdu na biodrze 14,35 mm. Średnie uzyskane wartości dla oceny obwodu ramienia w połowie długości oraz obwodu mięśni ramienia dla choroby Leśniowskiego-Crohna to 25,18 cm i 23,91 cm, zaś dla chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 27,97 cm oraz 25,72 cm. Parametry antropometryczne stanu odżywienia w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przedstawiono w Tab. 35 i Wykresach 2 - 6.

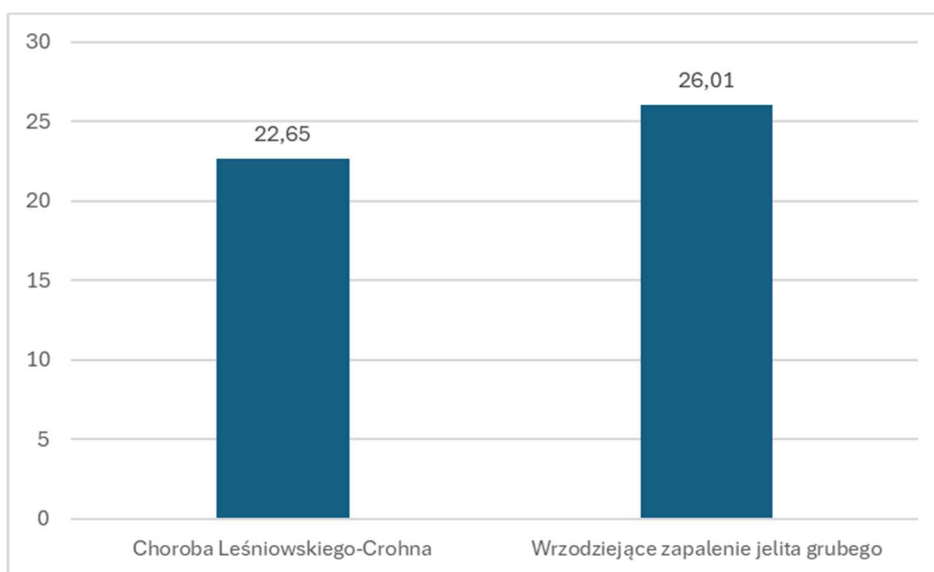


Wykres 2. Masa ciała pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

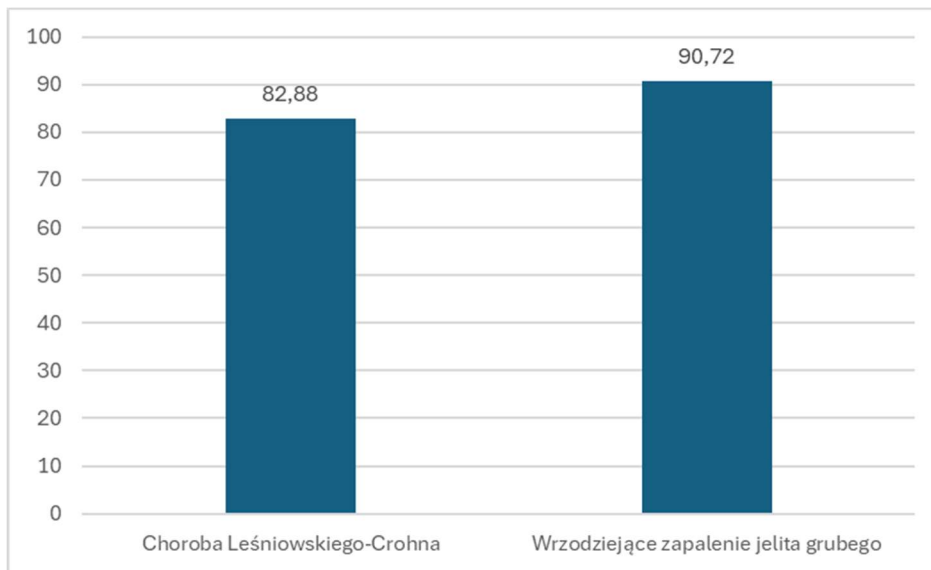
Tabela 35. Parametry antropometryczne stanu odżywienia.

Parametr	Choroba Leśniowskiego-Crohna (n=33)		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (n=32)		P
	M	SD	M	SD	
masa ciała (kg)	67,12	12,94	75,83	17,68	p<0,05
wzrost (m)	1,72	0,10	1,71	0,10	0,720
BMI (body mass index) (kg/m ²)	22,65	4,49	26,01	6,17	p<0,05
obwód talii WC (cm)	82,88	13,06	90,72	16,49	p<0,05
obwód bioder (cm)	95,55	9,58	100,06	11,95	0,097
WHR (wskaźnik talia-biodra)	0,86	0,07	0,90	0,07	p<0,05
WHtR (wskaźnik talia-wzrost)	0,48	0,08	0,53	0,11	0,064
ABSI	1,08	0,41	0,94	0,24	0,079
MUAC obwód ramienia w połowie długości (cm)	25,18	3,40	27,97	6,11	p<0,05
MAMC obwód mięśni ramienia (cm)	23,91	3,46	25,72	5,84	0,132
obwód łydki (cm)	33,91	5,01	35,16	4,44	0,293
TSF grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym (mm)	17,48	8,98	19,15	8,49	0,446
grubość fałdu nad mięśniem dwugłowym (mm)	14,25	8,34	15,80	8,79	0,468
grubość fałdu nad łopatką (mm)	15,41	7,32	18,86	7,33	0,062
grubość fałdu na brzuchu (mm)	14,98	8,51	18,89	8,62	0,071
grubość fałdu na biodrze (mm)	12,77	7,35	14,35	7,59	0,398

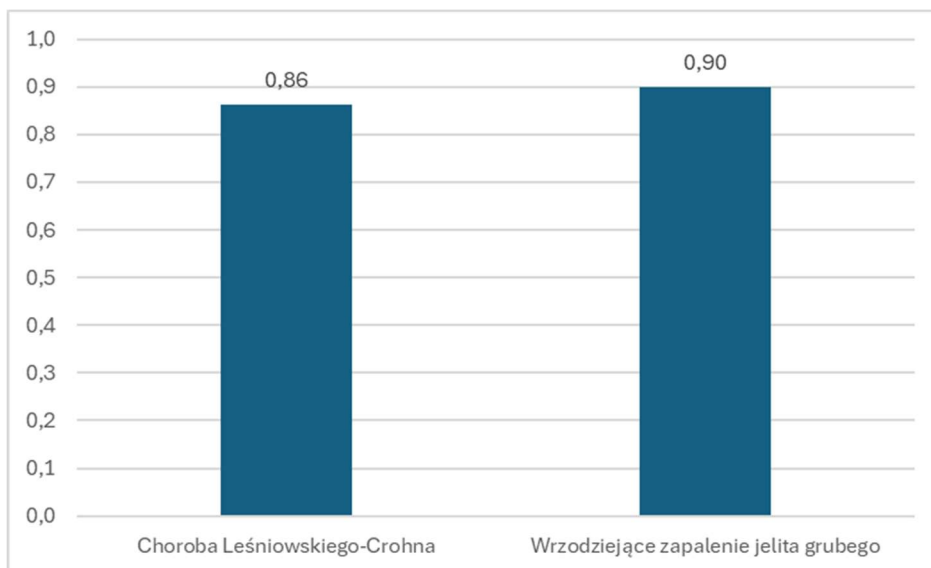
Wykazano, że pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechują się w stosunku do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego istotnie statystycznie niższą masą ciała, BMI, obwodem talii, wskaźnikiem WHR oraz parametrem MUAC.



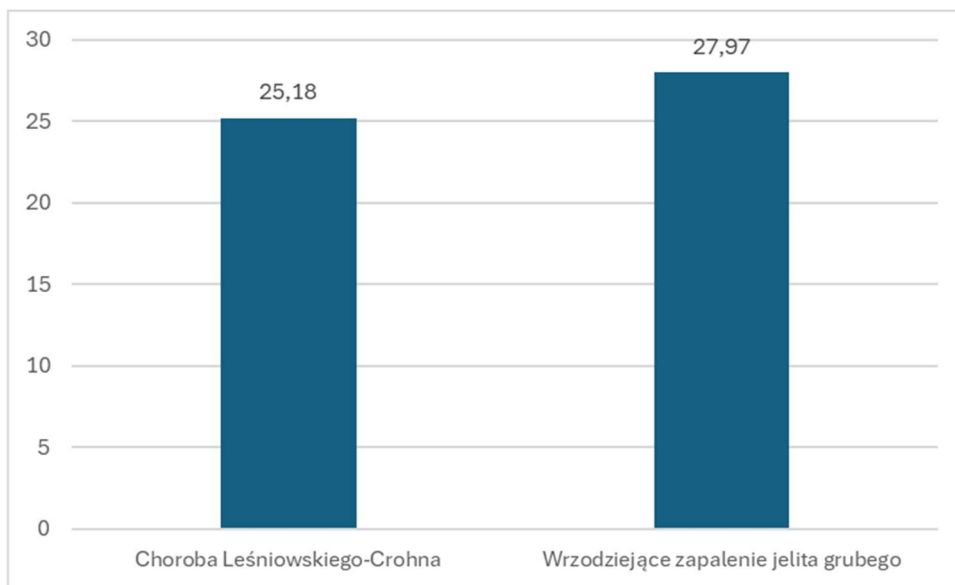
Wykres 3. BMI pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.



Wykres 4. Obwód talii (cm) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego



Wykres 5. WHR pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego



Wykres 6. MUAC (cm) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

12.3. Wskaźniki ryzyka związanego z niedożywieniem

Dokonano analizy wskaźników oraz parametrów oceniających ryzyko zaburzeń odżywienia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Analizę przeprowadzono z użyciem kwestionariuszy i wskaźników niedożywienia: NRS 2002, MUST, MNA, MNA-SF, GNRI, INA, CART-NS, PNI i CONUT.

W zakresie kwestionariusza NRS 2002 uzyskano średnią wartość 2,33 dla choroby Leśniowskiego-Crohna oraz 2,50 dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W chorobie Leśniowskiego-Crohna pozostałe oceniany parametry kształtowały się w zakresie średnich wartości: MUST 2,39, MNA-SF 9,12, MNA 18,83, GNRI 49,45, CONUT 4,03. Dla chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego uzyskano średnie wartości: MUST 2,50, MNA-SF 9,63, MNA 19,48, GNRI 54,21, CONUT 3,59 (Tab. 36).

Tabela 36. Porównanie wartości kwestionariuszy i wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem.

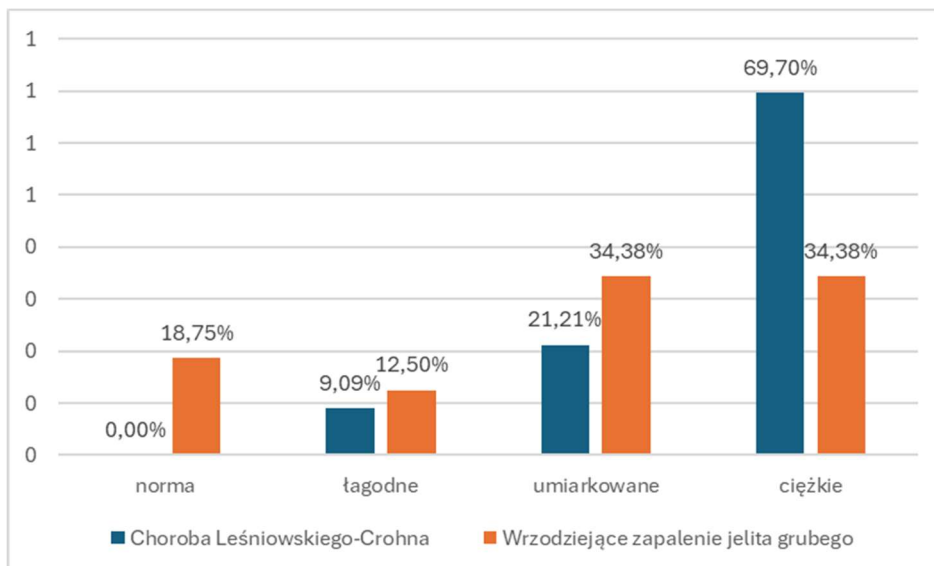
Parametr	Choroba Leśniowskiego-Crohna (n=33)		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (n=32)		P
	M	SD	M	SD	
NRS 2002	2,33	0,479	2,50	0,508	0,178
MUST	2,39	0,496	2,50	0,803	0,523
MNA-SF	9,12	1,386	9,63	2,600	0,331
MNA	18,83	3,697	19,48	2,977	0,438
GNRI	49,45	11,951	54,21	11,694	0,109
CONUT	4,03	2,878	3,59	3,546	0,587

Oceniając wskaźnik ryzyka niedożywienia INA dokonano podziału według klas (wyodrębniono klasy od 1. do 4.). W zakresie klasy 1. uzyskano średnie wartości 21,21% dla chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz 43,75% dla pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Analogicznie klasa 2. obejmowała 24,24% dla choroby Leśniowskiego-Crohna oraz 18,75% dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W populacji chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zakresie klasy 3. uzyskano średnią wartość 21,21%, zaś w klasie 4 33,33%. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego klasa 3. to średnia wartość 21,88%, zaś klasa 4 15,63%. Oceniając parametr CART-NS dokonano podziału ryzyka niedożywienia na niskie, pośrednie i wysokie uzyskując średnie wartości odpowiednio 66,70%, 6,10% i 27,30% dla choroby Leśniowskiego-Crohna oraz 78,10%, 9,40% i 12,50% dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Wskaźnik PNI podzielono na stopnie niedożywienia (norma, łagodne, umiarkowane i ciężkie). Uzyskano następujące średnie wartości w grupie chorych z normą- z chorobą Leśniowskiego-Crohna nikt nie spełniał kryterium rozpoznania, zaś w grupie chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego uzyskano wynik 18,75%. Wskaźnik PNI w chorobie Leśniowskiego-Crohna w stopniu łagodnym to 9,09%, w stopniu umiarkowanym 21,21% oraz w stopniu ciężkim to 69,70%. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stopień łagodny to 12,50%, stopień umiarkowany 34,38% oraz stopień ciężki wyniósł 34,38% (Tab.37).

Tabela 37. Porównanie wartości wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem.

Parametr	Poziom parametru	Choroba Leśniowskiego-Crohna (n=33)	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (n=32)	P
INA	klasa 1	21,21%	43,75%	p=0,183
	klasa 2	24,24%	18,75%	
	klasa 3	21,21%	21,88%	
	klasa 4	33,33%	15,63%	
CART-NS	niskie	66,70%	78,10%	p=0,309
	pośrednie	6,10%	9,40%	
	wysokie	27,30%	12,50%	
PNI	norma	0,00%	18,75%	p<0,05
	łagodne	9,09%	12,50%	
	umiarkowane	21,21%	34,38%	
	ciężkie	69,70%	34,38%	

Wykazano istotny statystycznie wynik w przypadku parametru PNI. Zaobserwować można, że wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna nie występują pacjenci, dla których PNI mieści się w normie; 69,7% z nich posiada PNI w kategorii „ciężkie” (Wykres 7).



Wykres 7. Wskaźnik PNI pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

12.4. Wybrane parametry biochemiczne

Dokonano analizy statystycznej parametrów biochemicznych odzwierciedlających stan odżywienia chorych oraz profilu metabolicznego. Analizowano: stężenie albuminy, stężenie hemoglobiny, całkowitą liczbę leukocytów, w tym liczbę limfocytów, stężenie kreatyniny, glukozy, cholesterolu całkowitego, ferrytyny, żelaza, witaminy B₁₂, kwasu foliowego, witaminy D₃, magnezu, wapnia całkowitego, fosforanów. Oceniono również poziom CRP, transaminaz, fosfatazy zasadowej oraz obliczono iloraz CRP/albuminy. Wyniki analizy parametrów biochemicznych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przedstawiono w Tab. 38.

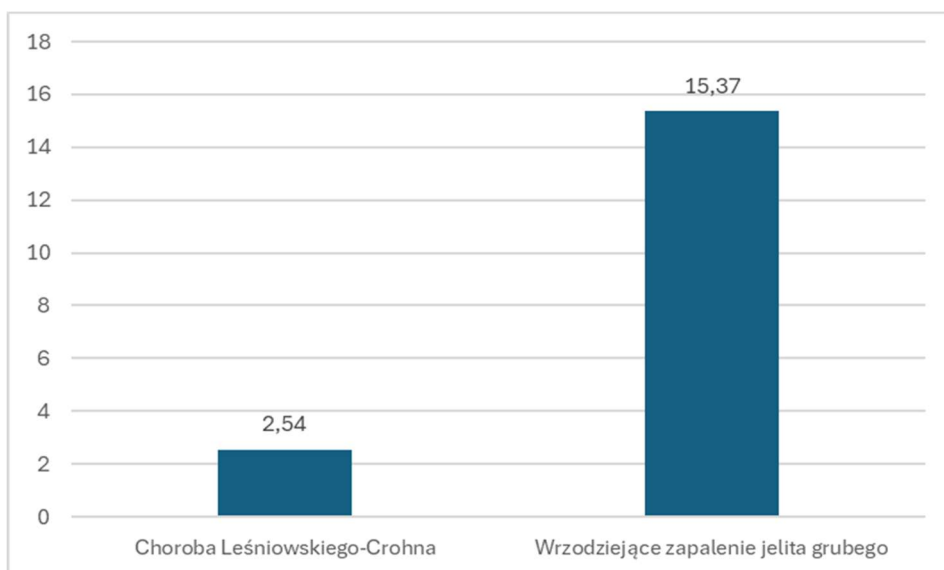
Tabela 38. Wybrane parametry biochemiczne.

Parametr	Choroba Leśniowskiego-Crohna (n=33)		Wrzodzące zapalenie jelita grubego (n=32)		P
	M	SD	M	SD	
Albumina (g/dl)	3,44	0,65	3,62	0,73	0,301
Hgb (g/dl)	10,66	2,28	10,57	2,87	0,891
% limfocytów we krwi	2,54	3,47	15,37	16,56	p<0,001
WBC (G/l)	10,29	4,63	9,68	5,11	0,616
Kreatynina (mg/dl)	0,74	0,20	0,93	0,27	p<0,01
eGFR (ml/min)	113,79	21,21	88,09	25,30	p<0,001
Cholesterol całkowity	169,48	31,05	164,81	32,93	0,558
Glukoza (mg/dl)	97,58	20,33	108,44	25,33	0,061
CRP (mg/l)	53,43	49,81	50,84	71,48	0,865
Iloraz stężeń CRP/albumina	17,02	17,87	17,85	27,94	0,887
Ferrytyna (ng/ml)	135,70	167,46	123,91	174,72	0,782
Magnez (mmol/l)	0,86	0,11	0,84	0,09	0,398
Żelazo (ug/dl)	40,85	34,15	62,19	47,32	p<0,05
Kwas foliowy (ng/ml)	8,86	8,60	7,04	8,35	0,389
Witamina D ₃ (ng/ml)	20,10	11,29	21,80	12,34	0,565
Witamina B ₁₂ (pg/ml)	469,26	366,52	607,17	438,00	0,173
Wapń całkowity (mmol/l)	2,20	0,12	2,16	0,14	0,207
Fosfataza zasadowa (U/l)	80,48	22,87	71,25	36,03	0,220
Fosforany (mmol/l)	0,95	0,25	1,20	0,91	0,132
ASPAT	51,88	14,52	48,94	12,82	0,391
ALAT	54,61	18,11	50,91	14,62	0,369

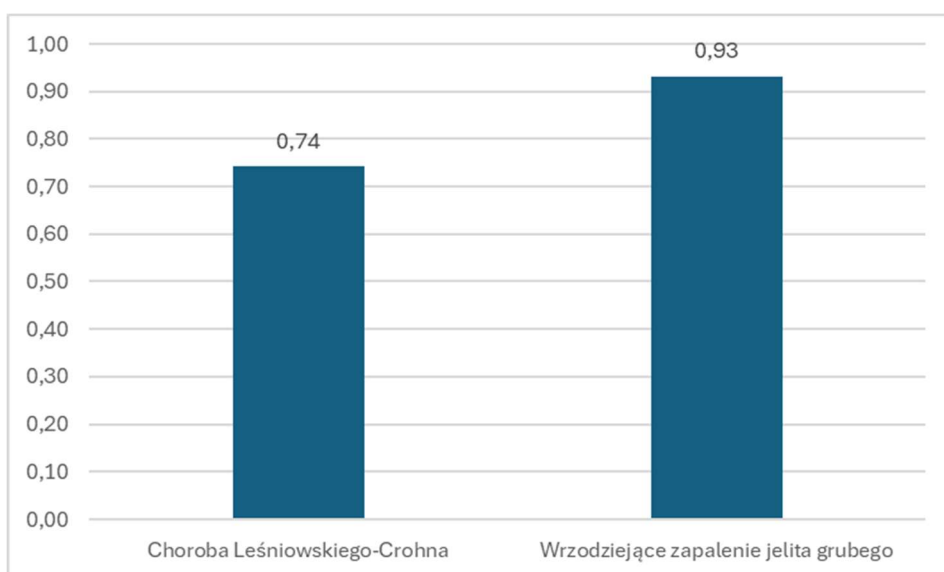
W badanej populacji chorych średnie wartości albuminy, cholesterolu całkowitego, wapnia całkowitego, transaminaz, magnezu, witaminy D₃, hemoglobiny i CRP wykazywały podobne tendencje w chorobie Leśniowskiego- Crohna jak i we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego. Uzyskano zbliżone wartości ilorazu CRP/albumina. Większą rozpiętość wyników między poszczególnymi chorobami uzyskano z pomiarów stężenia żelaza, witaminy B₁₂, kwasu foliowego i ferrytyny. Istotność statystyczna została wykazana dla trzech ocenianych parametrów. Wykazano, że pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechują się w stosunku do pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego istotnie statystycznie

niższą liczbą limfocytów we krwi, wyższym parametrem eGFR oraz niższym poziomem żelaza.

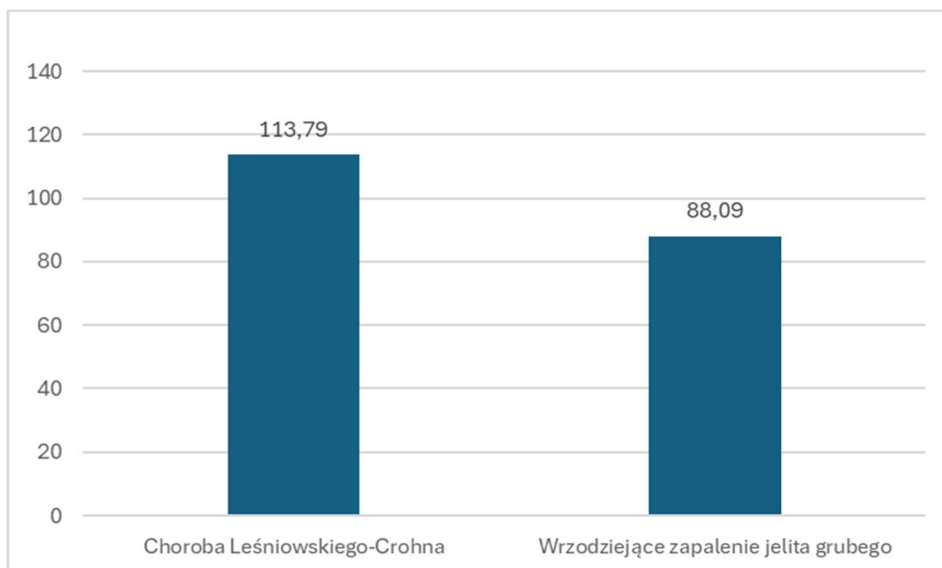
Powyższe zależności przedstawiono na Wykresach 8 – 11.



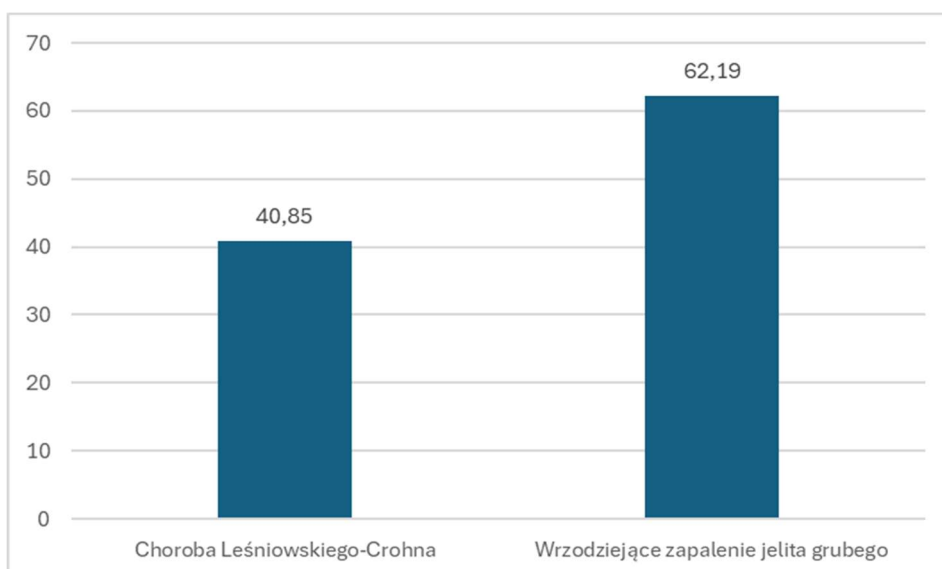
Wykres 8. Odsetek limfocytów we krwi u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.



Wykres 9. Kreatynina (mg/dl) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego



Wykres 10. eGFR (ml/min) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.



Wykres 11. Żelazo (µg/dl) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

12.5. Analiza składu ciała na podstawie bioelektrycznej impedancji

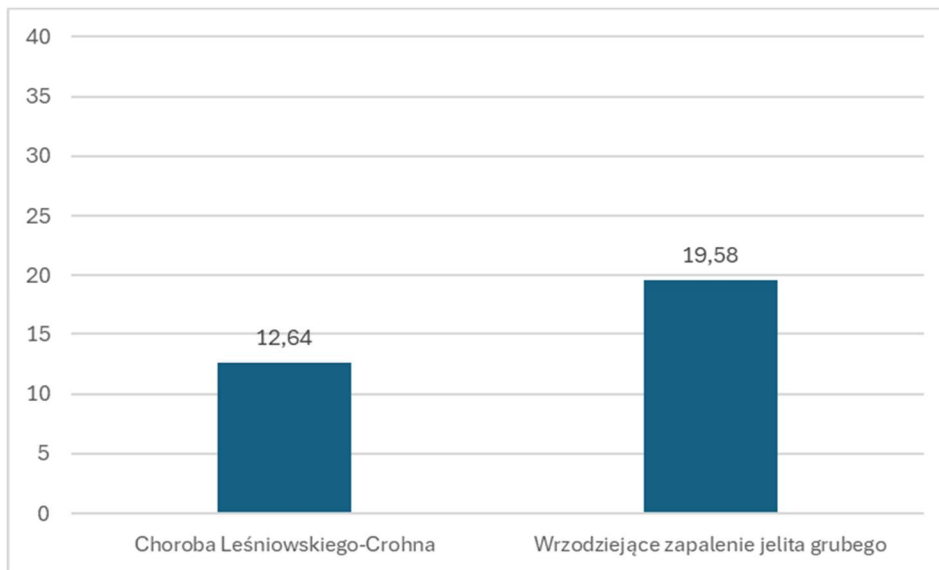
Ocena stanu odżywienia w przeprowadzonym badaniu dotyczyła oceny metabolicznej, podczas której dokonano analizy składu ciała przy pomocy bioelektrycznej impedancji. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano niewielkie różnice w zakresie wskaźnika BMI (kg/m²). W grupie chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna średnie wartości wyniosły 22,65 kg/m², we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego 26,01 kg/m². Zbliżone

wartości uzyskano w zakresie następujących parametrów: masa tłuszczowa (kg/m²) 8,89 vs 9,82, beztłuszczowa masa ciała (kg) 52,93 vs 55,72, zawartość wody całkowitej (kg) 38,42 vs 39,91, masa tkanki mięśniowej (kg) 50,56 vs 51,61, masa kości (kg) 2,72 vs 2,82, odpowiednio w populacji chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Niewielkie różnice, niespełniające kryteriów istotności statystycznej, wykazano w zakresie wskaźnika tłuszczu trzewnego: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, odpowiednio: 3,88 i 4,66 oraz w zakresie różnicy między wiekiem metabolicznym a metrykalnym: 8,33 i 6,68. Część analizowanych parametrów osiągnęła poziom istotności statystycznej pomiędzy badanymi populacjami. Wykazano różnice w zakresie masy tłuszczowej (kg)- w grupie chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna uzyskano średnie wartości 12,64, zaś we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego: 19,58. Różnicę wykazano w zakresie wieku metabolicznego. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna reprezentowali wiek metaboliczny około 27 lat, zaś chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego – 40 lat (Tab. 39).

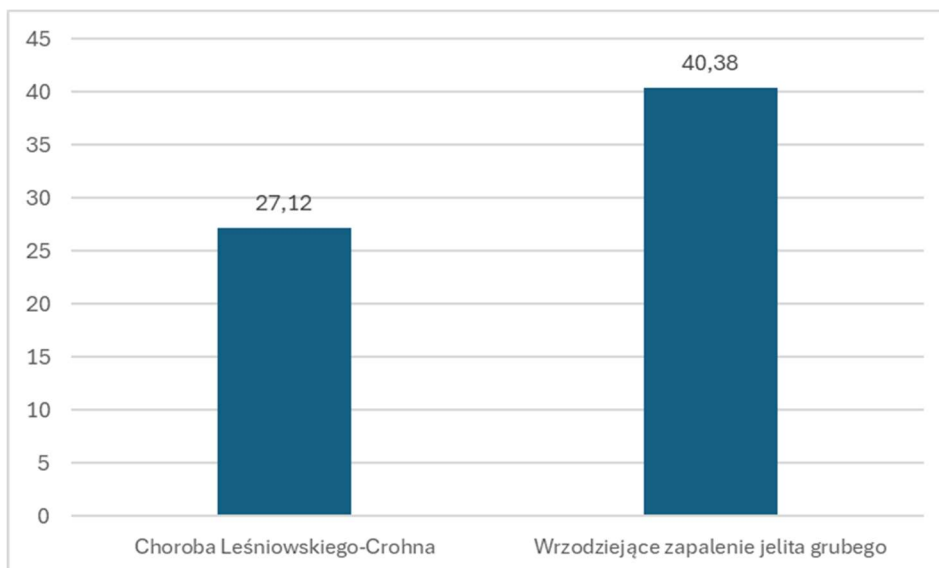
Tabela 39. Parametry analizy składu ciała na podstawie bioelektrycznej impedancji.

Parametr	Choroba Leśniowskiego-Crohna (n=33)		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (n=32)		P
	M	SD	M	SD	
BMI (body mass index) (kg/m ²)	22,65	4,49	26,01	6,17	p<0,05
Masa tłuszczowa (kg/m ²)	8,89	9,17	9,82	7,80	0,662
Masa tłuszczowa FM (kg)	12,64	8,93	19,58	11,48	p<0,01
Beztłuszczowa masa ciała FFM (kg)	52,93	11,96	55,72	11,40	0,340
Zawartość wody całkowitej TBW (kg)	38,42	6,83	39,91	8,53	0,440
Masa tkanki mięśniowej PMM (kg)	50,56	12,58	51,61	13,61	0,747
Wskaźnik tłuszczu trzewnego (VAS)	3,88	3,28	4,66	4,34	0,417
Masa kości BM (kg)	2,72	0,46	2,82	0,53	0,416
Podstawowa przemiana materii BMR (kcal)	1589,91	273,52	1661,44	326,98	0,342
Wiek metaboliczny MA (lata)	27,12	16,15	40,38	21,78	p<0,01
Różnica między wiekiem metabolicznym a metrykalnym	-8,33	8,28	-6,68	11,04	0,497

Wykazano, że pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechują się w stosunku do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego istotnie statystycznie niższym BMI, niższą masą tłuszczową oraz niższym wiekiem metabolicznym (Wykres 12 i 13).



Wykres 12. Masa tłuszczowa (kg) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.



Wykres 13. Wiek metaboliczny pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

12.6. Ocena stanu zaawansowania klinicznego i endoskopowego

Dokonano oceny stanu zaawansowania klinicznego i endoskopowego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna. W zakresie choroby Leśniowskiego-Crohna wykorzystano następujące skale i klasyfikacje: klasyfikację montrealską, klasyfikację wiedeńską, HBI index, indeks CDAI oraz skalę SES-CD. Oceniając zaawansowanie kliniczne i endoskopowe wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wykorzystano skalę UCEIS, skalę Powella i Tucka, endoskopową skalę Mayo, klasyfikację Truelove'a i Wittsa oraz klasyfikację montrealską.

12.6.1. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W zakresie skali UCEIS uzyskano średnie wartości 7,25, w skali Powella i Tucka 10,53, w endoskopowej skali Mayo 2,24 (Tab. 40). W klasyfikacji Truelove'a i Wittsa wykazano, że kryterium rzutu lekkiego spełniało 9 chorych, rzutu średnio-ciężkiego 17 chorych, zaś rzutu ciężkiego 6 chorych. W klasyfikacji montrealskiej 4 chorych pozostawało w stopniu E1, 18 chorych w stopniu E2, 10 chorych spełniało kryterium stopnia E3 (Tab. 41).

Tabela 40. Ocena zaawansowania klinicznego i endoskopowego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (n=32).

Parametr	M	SD
Skala UCEIS	7,25	2,63
Skala Powella i Tucka	10,53	5,35
Skala endoskopowa Mayo	2,24	0,83

Tabela 41. Ocena zaawansowania klinicznego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (n=32).

Parametr	Poziom parametru	N	%
Klasyfikacja Truelove'a i Wittsa	lekki rzut	9	28,1
	średnio-ciężki	17	53,1
	ciężki rzut	6	18,8
Klasyfikacja montrealaska	E1	4	12,5
	E2	18	56,2
	E3	10	31,2

12.6.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

W ocenie zaawansowania klinicznego choroby Leśniowskiego-Crohna wykazano średnie wartości w zakresie indeksu CDAI 327,12, w zakresie skali HBI 8,27. W Tab. 42 zestawiono uzyskane wartości oceny zaawansowania klinicznego i endoskopowego choroby Leśniowskiego-Crohna.

Tabela 42. Ocena zaawansowania klinicznego i endoskopowego choroby Leśniowskiego-Crohna (n=33).

Parametr	M	SD
CDAI	327,12	86,26
HBI Index	8,27	2,73
SES-CD	8,15	2,94

W klasyfikacji wiedeńskiej wykazano następujący stopień zaawansowania: 2 osoby w stopniu A1L1B1, 2 osoby w stopniu A1L1B2, 11 osób w stopniu A1L2B1, 2 osoby w stopniu A1L3B1, 5 osób w stopniu A1L3B2, 1 osoba w stopniu A1L3B3, 4 osoby w stopniu A2L2B1, 1 osoba w stopniu A2L2B3, 2 osoby w stopniu A2L3B1, 2 osoby w stopniu A2L3B3 i 1 osoba w stopniu A2L3B2. W klasyfikacji montrealskiej wykazano, że 2 osoby pozostawały w stopniu zaawansowania A2L1B1, 2 osoby w stopniu A2L1B2, 12 osób w stopniu A2L2B1, 3 osoby w stopniu A2L3B1, 6 osób w stopniu A2L3B2, 1 osoba w stopniu A2L3B3, 3 osoby w stopniu A3L2B1, po 1 osobie w stopniu A3L2B3 i A3L3B1 oraz 2 osoby w stopniu A3L3B3 (Tab. 43).

Tabela 43. Ocena zaawansowania klinicznego choroby Leśniowskiego-Crohna (n=33).

Parametr	Poziom parametru	N	%
Klasyfikacja montrealaska	A2L1B1	2	6,1
	A2L1B2	2	6,1
	A2L2B1	12	36,4
	A2L3B1	3	9,1
	A2L3B2	6	18,2
	A2L3B3	1	3,0
	A3L2B1	3	9,1
	A3L2B3	1	3,0
	A3L3B1	1	3,0
	A3L3B3	2	6,1
Klasyfikacja wiedeńska	A1L1B1	2	6,1
	A1L1B2	2	6,1
	A1L2B1	11	33,3
	A1L3B1	2	6,1
	A1L3B2	5	15,2
	A1L3B3	1	3,0
	A2L2B1	4	12,1
	A2L2B3	1	3,0
	A2L3B1	2	6,1
	A2L3B3	2	6,1
	A2L3B2	1	3,0

12.7. Zmiany statusu farmakologicznego

12.7.1. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Oceniając zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 6-miesięcznej wykazano brak istotnej statystycznie zmiany sposobu leczenia. W zakresie pacjentów pozostających w kategorii 1., 35,7% chorych

nie zmieniło statusu farmakologicznego. Podobną tendencję obserwowano w zakresie kategorii 1., 2. (53,3% pozostało na tym samym etapie leczenia) oraz w zakresie kategorii 1, 2., 3. (uzyskano 33,3%). Zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 6-miesięcznej zestawiono w Tab. 44.

Tabela 44. Zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 6-miesięcznej.

Leczenie wyjściowe	Leczenie obserwacja 6-miesięczna	N	%
kategoria 1	brak danych	1	7,1
	kategoria 1	5	35,7
	kategoria 1, 2	4	28,6
	kategoria 1, 2, 3	1	7,1
	kategoria 1, 3	3	21,4
kategoria 1, 2	kategoria 1	5	33,3
	kategoria 1, 2	8	53,3
	kategoria 1, 2, 3	1	6,7
	kategoria 1, 3	1	6,7
kategoria 1, 2, 3	kategoria 1	1	33,3
	kategoria 1, 2	1	33,3
	kategoria 1, 2, 3	1	33,3

W obserwacji 12-miesięcznej nie wykazano zmian istotnych statystycznie, jednakże na uwagę zasługuje niewielki odsetek zmian w zakresie leczenia farmakologicznego. Pacjenci pozostający w kategorii 1. nie zmienili leczenia (28,6%), tylko u pojedynczych osób (21,4% chorych) zaobserwowano zmianę kategorii leczenia z 1. na 1., 3. W zakresie kategorii 1., 2. tendencja zmiany statusu leczenia farmakologicznego pozostawała na podobnym poziomie: 26,7% chorych pozostało w kategorii 1., 2.; 26,7% chorych konwertowało do kategorii 1., 3. Trzy osoby (20,0%) przeszły do kategorii 1., 2., 3., zaś 26,7% deeskalowało (przejście z kategorii 1., 2. do kategorii 1.). Powyższe zależności przedstawiono w ujęciu tabelarycznym w Tab. 45.

Niska liczebność grup wydzielonych poprzez zmiany statusu leczenia dyskwalifikuje możliwość przeprowadzenia analizy istotności statystycznej uzyskanych na tym etapie wyników.

Tabela 45. Zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12-miesięcznej.

Leczenie wyjściowe	Leczenie obserwacja 12-miesięczna	N	%
kategoria 1	brak danych	1	7,1
	kategoria 1	4	28,6
	kategoria 1, 2	2	14,3
	kategoria 1, 2, 3	2	14,3
	kategoria 1, 3	3	21,4
	kategoria 3	1	7,1
	zgon	1	7,1
kategoria 1, 2	kategoria 1	4	26,7
	kategoria 1, 2	4	26,7
	kategoria 1, 2, 3	3	20,0
	kategoria 1, 3	4	26,7
kategoria 1, 2, 3	kategoria 1 i kolektomia	1	33,3
	kategoria 1, 3	1	33,3
	zgon	1	33,3

12.7.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że największy odsetek konwersji leczenia pomiędzy badanymi kategoriami w chorobie Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 6-miesięcznej uzyskano u chorych w następującej konstelacji: transfer z kategorii 1. do kategorii 1. i 2. (25%), z kategorii 1. i 2. do kategorii 1., 2. i 1., 2., 3. (35,7%). Na uwagę zasługuje również duży odsetek braku zmian w zakresie leczenia farmakologicznego; w kategorii 1. wynoszący 50% oraz w kategorii 1., 3. – 50%. Zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 6-miesięcznej zestawiono w Tab. 46.

Tabela 46. Zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 6-miesięcznej.

Leczenie wyjściowe	Leczenie obserwacja 6-miesięczna	N	%
kategoria 1	kategoria 1	8	50,0
	kategoria 1, 2	4	25,0
	kategoria 1, 3	3	18,8
	kategoria 3	1	6,3
kategoria 1, 2	kategoria 1	4	28,6
	kategoria 1, 2	5	35,7
	kategoria 1, 2, 3	5	35,7
kategoria 1, 2, 3	kategoria 1, 2	1	100,0
kategoria 1, 3	kategoria 1	1	50,0
	kategoria 1, 3	1	50,0

W obserwacji 12-miesięcznej wykazano znaczny odsetek konwersji w zakresie leczenia farmakologicznego z kategorii 1. do kategorii 1., 3. sięgający ponad 43%, z kategorii 1., 2. do kategorii 1., 2., 3. (42,9%). Dane dotyczące zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 12- miesięcznej zestawiono w Tab. 47.

Tabela 47. Zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 12-miesięcznej.

Leczenie wyjściowe	Leczenie obserwacja 12-miesięczna	N	%
kategoria 1	kategoria 1	3	18,8
	kategoria 1, 2	2	12,5
	kategoria 1, 2, 3	1	6,3
	kategoria 1, 3	7	43,8
	kategoria 3	2	12,5
	zabieg operacyjny ileostomia	1	6,3
kategoria 1, 2	kategoria 1	2	14,3
	kategoria 1 i zabieg operacyjny kolektomia	1	7,1
	kategoria 1, 2	3	21,4
	kategoria 1, 2, 3	6	42,9
	kategoria 1, 3	2	14,3
kategoria 1, 2, 3	kategoria 1, 2	1	100,0
kategoria 1, 3	kategoria 1	1	50,0
	Zgon	1	50,0

Z powodu zbyt niskich liczebności w grupach wydzielonych poprzez zmiany statusu leczenia przeprowadzenie analizy na poziomie istotności statystycznej nie było możliwe. Analizując tabelę zauważyć można, że najczęściej występującymi przejściami było przejście z kategorii 1. na kategorię 1. i 3. oraz przejście z kategorii 1. i 2. na kategorię 1., 2. i 3.

12.8. Parametry antropometryczne

12.8.1. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Dokonano porównania wartości antropometrycznych parametrów stanu odżywienia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w zależności od aktywności klinicznej choroby na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo. Podziału aktywności choroby dokonano w zależności od uzyskanego stopnia zaawansowania:

0 - remisja choroby;

1-4 łagodna postać choroby;

5-8 choroba o średniej aktywności;

9-12 ciężki rzut choroby.

W Tab. 48 przedstawiono wiązek wartości antropometrycznych parametrów stanu odżywienia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z aktywnością kliniczną choroby na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo.

Tabela 48. Związek wartości antropometrycznych parametrów stanu odżywienia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z aktywnością kliniczną choroby na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo (n=32).

Parametr	korelacja	P
BMI (body mass index) (kg/m ²)	0,184	0,314
Obwód talii WC (cm)	0,166	0,363
WHR (wskaźnik talia-biodra)	0,037	0,842
WHtR (wskaźnik talia-wzrost)	0,163	0,373
Grubość fałdu na biodrze (mm)	-0,108	0,555
Grubość fałdu na brzuchu (mm)	-0,056	0,759
Grubość fałdu nad mięśniem dwugłowym (mm)	-0,273	0,130
TSF grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym (mm)	-0,136	0,459
Grubość fałdu nad łopatką (mm)	-0,098	0,594
ABSI	0,255	0,159
Obwód łydki (cm)	0,082	0,654
MUAC obwód ramienia w połowie długości (cm)	0,258	0,154

Przeprowadzona analiza korelacji nie wykazała istotnych statystycznie wyników związku wartości antropometrycznych parametrów stanu odżywienia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z aktywnością kliniczną choroby na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo. Oznacza to, że nie ma podstaw do wnioskowania o zależności między tymi parametrami.

12.8.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Dokonano porównania wartości antropometrycznych parametrów stanu odżywienia u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od aktywności klinicznej choroby na podstawie indeksu CDAI. Podziału aktywności choroby dokonano w zależności od wartości indeksu CDAI:

indeks CDAI <150 remisja kliniczna;

indeks CDAI 150-220 łagodne zaostrzenie;

indeks CDAI 220-300 umiarkowane zaostrzenie;

indeks CDAI >300 ciężkie zaostrzenie.

W Tab. 49 przedstawiono wiązek wartości antropometrycznych parametrów stanu odżywienia u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z aktywnością kliniczną choroby na podstawie indeksu CDAI.

Tabela 49 Związek wartości antropometrycznych parametrów stanu odżywienia u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z aktywnością kliniczną choroby na podstawie wskaźnika CDAI (n=33).

Parametr	korelacja	p
BMI (body mass index) (kg/m ²)	-0,133	0,460
Obwód talii WC (cm)	-0,032	0,862
WHR (wskaźnik talia-biodra)	-0,026	0,887
WHtR (wskaźnik talia-wzrost)	-0,021	0,906
Grubość fałdu na biodrze (mm)	-0,096	0,595
Grubość fałdu na brzuchu (mm)	-0,035	0,848
Grubość fałdu nad mięśniem dwugłowym (mm)	-0,297	0,094
TSF grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym (mm)	-0,237	0,184
Grubość fałdu nad łopatką (mm)	-0,184	0,304
ABSI	0,226	0,206
Obwód łydki (cm)	0,161	0,370
MUAC obwód ramienia w połowie długości (cm)	0,206	0,250

Przeprowadzona analiza korelacji nie wykazała istotnych statystycznie związków wartości antropometrycznych parametrów stanu odżywienia u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z aktywnością kliniczną choroby na podstawie indeksu CDAI. Oznacza to, że nie ma podstaw do wnioskowania o zależności między tymi parametrami.

12.9. Bioelektryczna impedancja

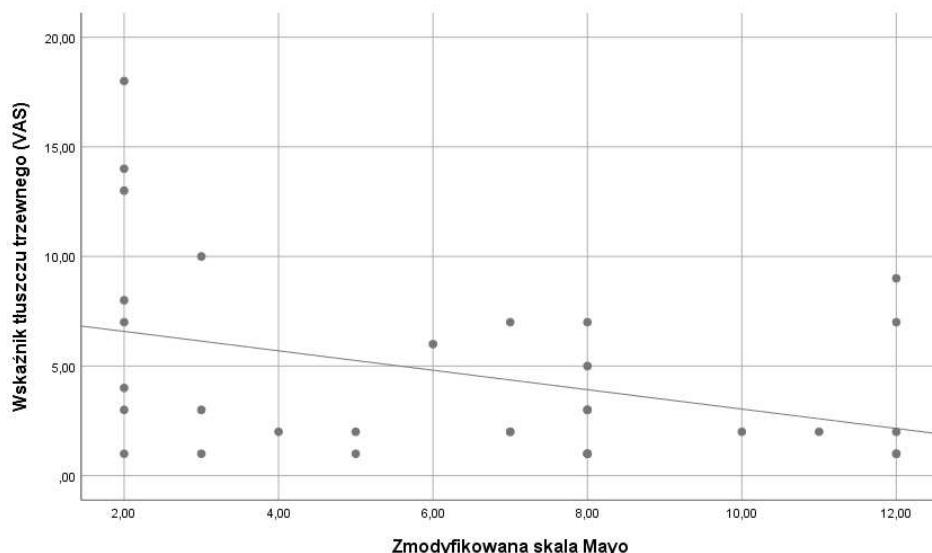
12.9.1. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Porównano parametry bioelektrycznej impedancji u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w zależności od aktywności klinicznej na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo (Tab. 50). Wykazano istotność statyczną dla wskaźnika tłuszczu trzewnego (VAS). Pozostałe badane parametry w zestawieniu z oceną aktywności choroby na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tabela 50. Porównanie parametrów bioelektrycznej impedancji u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w zależności od aktywności klinicznej na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo (n=32).

Parametr	Korelacja	P
BMI (body mass index) (kg/m ²)	0,184	0,314
Masa tłuszczowa FM (kg)	0,003	0,985
Masa tłuszczowa (kg/m ²)	0,101	0,582
Beztłuszczowa masa ciała FFM (kg)	0,242	0,182
Zawartość wody całkowitej TBW (kg)	0,302	0,093
Masa tkanki mięśniowej PMM (kg)	0,149	0,414
Masa kości BM (kg)	0,285	0,114
Podstawowa przemiana materii BMR (kcal)	0,275	0,128
Wiek metaboliczny MA (lata)	-0,190	0,298
Różnica między wiekiem metabolicznym a metrykalnym	0,017	0,926
Wskaźnik tłuszczu trzewnego (VAS)	-0,370	p<0,05

Związek wskaźnika tłuszczu trzewnego ze zmodyfikowaną skalą Mayo u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przedstawiono na Wykresie 14.



Wykres 14. Związek wskaźnika tłuszczu trzewnego ze zmodyfikowaną skalą Mayo u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Przeprowadzona analiza korelacji wykazała istotny statystycznie wynik pomiędzy zmodyfikowaną skalą Mayo a wskaźnikiem tłuszczu trzewnego (VAS). Wykazano, że wraz ze wzrostem wskaźnika tłuszczu trzewnego obserwuje się niższy stopień zaawansowania choroby na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo.

12.9.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Porównano parametry bioelektrycznej impedancji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od aktywności klinicznej na podstawie indeksu CDAI (Tab. 51).

Przeprowadzona analiza korelacji nie wykazała istotnych statystycznie wyników związku parametrów bioelektrycznej impedancji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z aktywnością kliniczną choroby na podstawie indeksu CDAI. Oznacza to, że nie ma podstaw do wnioskowania o zależności między tymi parametrami.

Tabela 51. Porównanie parametrów bioelektrycznej impedancji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od aktywności klinicznej na podstawie wskaźnika CDAI (n=33).

Parametr	Korelacja	P
BMI (body mass index) (kg/m ²)	-0,133	0,460
Masa tłuszczowa FM (kg)	-0,243	0,173
Masa tłuszczowa (kg/m ²)	-0,232	0,195
Beztłuszczowa masa ciała FFM (kg)	0,095	0,600
Zawartość wody całkowitej TBW (kg)	0,115	0,524
Masa tkanki mięśniowej PMM (kg)	0,033	0,853
Masa kości BM (kg)	0,077	0,671
Podstawowa przemiana materii BMR (kcal)	0,050	0,781
Wiek metaboliczny MA (lata)	-0,180	0,316
Różnica między wiekiem metabolicznym a metrykalnym	-0,291	0,100
Wskaźnik tłuszczu trzewnego (VAS)	-0,202	0,260

12.10. Status farmakologiczny wyjściowy

12.10.1. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Celem obiektywnej oceny wyjściowego statusu farmakologicznego chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, jak i celem zestawienia w korelacji ze wskaźnikiem BMI, analizie statystycznej poddano grupy o liczebności przekraczającej 13 chorych. W związku z tym dokonano oceny statusu farmakologicznego chorych pozostających w kategorii 1. i kategorii 1., 2. (Tab. 52).

Tabela 52. Status farmakologiczny wyjściowy chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w zależności od stanu odżywienia na podstawie wskaźnika BMI (kg/m²) (n=32).

Parametr	Kategoria 1 (n=14)		Kategoria 1, 2 (n=15)		P
	M	SD	M	SD	
BMI (body mass index) (kg/m ²)	25,36	7,84	26,87	5,06	0,538

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy BMI między porównywanymi grupami.

12.10.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Dokonano porównania wskaźnika BMI w populacji chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od wyjściowego statusu farmakologicznego. Pacjenci zostali przydzieleni do następujących kategorii w zależności od trybu leczenia i stosowanej farmakoterapii: kategoria 1. obejmowała chorych z zastosowaniem farmakologicznego leczenia konwencjonalnego (preparat mesalazyny i sulfasalazyny, steroidoterapia (zarówno miejscowa, jak i systemowa- preparaty budezonidu, metyloprednizolonu, prednizonu i hydrokortyzonu), kategoria 2. to populacja chorych z zastosowaniem leczenia immunosupresyjnego (leczenie z zastosowaniem analogów puryn- azatiopryna i 6-merkaptopuryna). W kategorii 3. wyodrębniono chorych, u których stosowano leczenie biologiczne (zastosowanie miały następujące preparaty: wedolizumab, infliksymab, adalimumab, ustekinumab).

Celem obiektywizacji wyników analizie statystycznej poddano grupy o liczebności przekraczającej 13 chorych. W związku z tym dokonano oceny statusu farmakologicznego chorych pozostających w kategorii 1. i kategorii 1., 2. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy wskaźnika BMI między porównywanymi grupami. Status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od stanu odżywienia na podstawie wskaźnika BMI (kg/m^2) przedstawiono w Tab. 53.

Tabela 53. Status farmakologiczny wyjściowy chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od stanu odżywienia na podstawie wskaźnika BMI (kg/m^2) (n=33).

Parametr	Kategoria 1 (n=16)		Kategoria 1, 2 (n=14)		p
	M	SD	M	SD	
BMI (body mass index) (kg/m^2)	21,42	3,31	24,34	5,61	0,089

12.11. Status farmakologiczny w obserwacji 12-miesięcznej

12.11.1. Wskaźniki antropometryczne

Analizując zmianę leczenia farmakologicznego chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 12- miesięcznej zauważono największą konwersję w zakresie pacjentów z kategorii 1. i ich przejście do kategorii 1., 3. oraz kategorii 1., 2., 3. W związku z powyższym tę grupę chorych poddano analizie statystycznej i skorelowano ze stanem odżywienia ocenianym w oparciu o wskaźniki antropometryczne. Tab. 54 zestawia status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego- Crohna w obserwacji 12 miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o wskaźniki antropometryczne.

Tabela 54. Status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego- Crohna w obserwacji 12 -miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o wskaźniki antropometryczne.

Parametr	kat1 >> kat1,3 (n=7)		kat1 >> kat1,2,3 (n=6)		P
	M	SD	M	SD	
Obwód talii WC (cm)	74,43	7,98	82,83	13,54	0,192
WHR (wskaźnik talia-biodra)	0,84	0,04	0,89	0,07	0,125
WHtR (wskaźnik talia-wzrost)	0,45	0,04	0,49	0,11	0,358
Grubość fałdu na biodrze (mm)	8,39	4,05	13,93	8,18	0,141
Grubość fałdu na brzuchu (mm)	9,43	4,92	16,75	11,60	0,155
Grubość fałdu nad mięśniem dwugłowym (mm)	10,71	7,14	14,83	9,75	0,398
TSF grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym (mm)	15,56	8,82	20,02	13,47	0,488
Grubość fałdu nad łopatką (mm)	9,94	3,61	15,42	9,89	0,198
ABSI	0,99	0,33	1,20	0,42	0,346
Obwód łydki (cm)	31,86	2,85	34,00	6,69	0,456
MUAC obwód ramienia w połowie długości (cm)	23,29	2,21	26,33	6,02	0,237

W zakresie oceny chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna pod kątem wskaźnika WHtR, wskaźnika ABSI, obwodu łydki oraz grubości fałdu nad mięśniem trójgłowym ramienia, w zestawieniu z konwersją leczenia farmakologicznego, nie wykazano istotnych różnic. Stwierdzono różnicę w zakresie uzyskanych danych, ale bez istotności statystycznej,

dla oceny obwodu talii oraz grubości fałdu na biodrze. Większą różnicę wykazano w zakresie wskaźnika WHR, grubości fałdu na brzuchu oraz grubości fałdu pod łopatką.

Analizując zmianę leczenia farmakologicznego chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12- miesięcznej zauważono największą konwersję w zakresie pacjentów z kategorii 1. i ich przejście do kategorii 1., 2., 3. oraz pacjentów z kategorii 1. ,2. i ich przejście do kategorii 1., 2., 3. i 1., 3. Wykazane różnice w zakresie badanych parametrów były mniejsze w porównaniu z populacją chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

W Tab. 55 zestawiono status farmakologiczny chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12- miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o wskaźniki antropometryczne.

Tabela 55. Status farmakologiczny chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12- miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o wskaźniki antropometryczne.

Parametr	kat1 >> kat1,2,3 + kat1,3 (n=5)		kat1,2 >> kat1,2,3 kat1,3 (n=7)		P
	M	SD	M	SD	
BMI (body mass index) (kg/m ²)	28,48	11,86	26,67	3,72	0,246
Obwód talii WC (cm)	93,40	30,58	94,71	13,30	0,192
WHR (wskaźnik talia-biodra)	0,90	0,09	0,93	0,09	0,125
WHtR (wskaźnik talia-wzrost)	0,55	0,20	0,55	0,08	0,358
Grubość fałdu na biodrze (mm)	14,32	6,88	18,71	9,81	0,141
Grubość fałdu na brzuchu (mm)	19,60	9,76	24,86	10,12	0,155
Grubość fałdu nad mięśniem dwugłowym (mm)	15,78	3,49	18,74	12,09	0,398
TSF grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym (mm)	19,64	4,67	19,09	10,69	0,488
Grubość fałdu nad łopatką (mm)	18,12	7,41	23,24	7,66	0,198
ABSI	0,92	0,18	1,03	0,28	0,346
Obwód łydki (cm)	34,80	4,97	35,71	2,75	0,456
MUAC obwód ramienia w połowie długości (cm)	29,80	11,61	27,71	3,82	0,237

Zarówno wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Chrohna jak i chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego nie wykazano różnic w ocenie stanu odżywienia w oparciu o wskaźniki antropometryczne pomiędzy grupami wyodrębnionymi na podstawie zmian leczenia w ujęciu 12- miesięcznym.

12.11.2. Bioelektryczna impedancja

Przeprowadzono analizę statusu farmakologicznego chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12-miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o parametry analizy składu ciała przy pomocy bioelektrycznej impedancji (BIA). W zakresie choroby Leśniowskiego-Crohna wykazano większą różnicę w zakresie masy tłuszczowej (FM) u chorych z konwersją z kategorii 1. do kategorii 1., 2., 3. Mniejsze różnice wykazano dla parametrów: wieku metabolicznego i wskaźnika tłuszczu trzewnego (VAS).

Status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 12-miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o parametry analizy składu ciała przy pomocy bioelektrycznej impedancji przedstawiono w Tab. 56.

Tabela 56. Status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 12 -miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o parametry analizy składu ciała przy pomocy bioelektrycznej impedancji (BIA).

Parametr	kat1 >> kat1,3 (n=7)		kat1 >> kat1,2,3 (n=6)		P
	M	SD	M	SD	
BMI (body mass index) (kg/m ²)	19,59	2,30	22,72	6,33	0,246
Masa tłuszczowa FM (kg)	7,36	5,56	12,88	9,58	0,221
Masa tłuszczowa (kg/m ²)	10,67	17,19	7,88	6,33	0,716
Beztłuszczowa masa ciała FFM (kg)	45,41	16,18	51,70	6,67	0,395
Zawartość wody całkowitej TBW (kg)	37,34	7,24	36,52	4,91	0,818
Masa tkanki mięśniowej PMM (kg)	50,43	8,60	49,08	6,34	0,758
Wskaźnik tłuszczu trzewnego (VAS)	2,57	2,44	5,67	4,59	0,149
Masa kości BM (kg)	2,56	0,36	2,62	0,33	0,762
Podstawowa przemiana materii BMR (kcal)	1478,43	200,60	1521,17	164,49	0,686
Wiek metaboliczny MA (lata)	20,57	12,08	30,50	21,26	0,313
Różnica między wiekiem metabolicznym a metrykalnym	-11,86	5,24	-9,00	4,00	0,300

W przypadku chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stwierdzono różnicę w zakresie wskaźnika tłuszczu trzewnego (VAS) oraz wieku metabolicznego (MA). Na uwagę zasługuje różnica w zakresie parametru oceniającego różnicę między wiekiem metabolicznym a metrykalnym wynoszące u chorych w kategorii leczenia farmakologicznego 1. i konwersji do kategorii 1., 2., 3. – 2,20 oraz – 6,84 dla pacjentów z kategorii 1., 2. i transformacji do kategorii 1., 2., 3. i 1., 3.

W Tab. 57 zestawiono status farmakologiczny chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i w obserwacji 12- miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu

odżywienia w oparciu o parametry analizy składu ciała przy pomocy bioelektrycznej impedancji (BIA).

Tabela 57. Status farmakologiczny chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 12- miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o parametry analizy składu ciała przy pomocy bioelektrycznej impedancji (BIA).

Parametr	kat1 >> kat1,2,3 + kat1,3 (n=5)		kat1,2 >> kat1,2,3 kat1,3 (n=7)		P
	M	SD	M	SD	
BMI (body mass index) (kg/m ²)	28,48	11,86	26,67	3,72	0,709
Masa tłuszczowa FM (kg)	22,74	20,86	26,03	10,60	0,725
Masa tłuszczowa (kg/m ²)	13,74	13,21	11,28	9,37	0,712
Beztłuszczowa masa ciała FFM (kg)	56,80	12,71	51,49	10,18	0,439
Zawartość wody całkowitej TBW (kg)	40,16	9,43	36,26	7,20	0,433
Masa tkanki mięśniowej PMM (kg)	53,98	12,11	48,89	9,71	0,436
Wskaźnik tłuszczu trzewnego (VAS)	3,20	3,03	5,43	5,83	0,456
Masa kości BM (kg)	2,82	0,61	2,60	0,47	0,496
Podstawowa przemiana materii BMR (kcal)	1702,40	385,78	1548,00	268,64	0,430
Wiek metaboliczny MA (lata)	36,20	28,07	49,00	23,97	0,415
Różnica między wiekiem metabolicznym a metrykalnym	-2,20	14,92	-6,84	13,03	0,579

Zarówno wśród chorych na chorobę Leśniowkiego-Chrohna jak i chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie stanu odżywiania w oparciu o parametry analizy składu ciała przy pomocy bioelektrycznej impedancji (BIA) pomiędzy grupami wyodrębnionymi na podstawie zmian leczenia w ujęciu 12- miesięcznym.

12.11.3. Wskaźniki ryzyka związanego z niedożywieniem

Przeprowadzono analizę statusu farmakologicznego chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12- miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem. Wykazano różnicę dla chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zakresie wskaźnika CONUT (3,00 w kategorii 1. z konwersją do kategorii 1., 3. oraz 5,17 w kategorii 1. i przejściu do kategorii 1., 2., 3.). Ponadto wykazano różnice dla wskaźnika INA w klasie 1. i klasie 4. oraz wskaźnika CART-NS w grupie ryzyka pośredniego i wskaźnika PNI w stopniu łagodnym i umiarkowanym (Tab. 58, 59).

Tabela 58. Status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego- Crohna w obserwacji 12- miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem (I).

Parametr	kat1 >> kat1,3 (n=7)		kat1 >> kat1,2,3 (n=6)		P
	M	SD	M	SD	
NRS 2002	2,29	0,49	2,17	0,41	0,646
MUST	2,29	0,49	2,50	0,55	0,471
MNA-SF	9,57	1,27	8,33	1,21	0,101
MNA	18,71	2,93	17,00	4,00	0,392
GNRI	42,82	4,76	55,62	23,47	0,184
CONUT	3,00	2,89	5,17	2,23	0,164

Tabela 59. Status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego- Crohna w obserwacji 12 -miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem (II).

Parametr	Poziom parametru	kat1 >> kat1,3 (n=7)	kat1 >> kat1,2,3 (n=6)	P
INA	klasa 1	42,9%	0,0%	0,202
	klasa 2	28,6%	16,7%	
	klasa 3	14,3%	33,3%	
	klasa 4	14,3%	50,0%	
CART-NS	niskie	71,4%	66,7%	0,503
	pośrednie	14,3%	0,0%	
	wysokie	14,3%	33,3%	
PNI	ciężkie	57,1%	83,3%	0,131
	łagodne	0,0%	16,7%	
	umiarkowane	42,9%	0,0%	

W przypadku chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wykazano mniejsze różnice. Chorzy w kategorii 1. z konwersją do kategorii 1., 2., 3. i chorzy w kategorii 1., 2. z przejściem do kategorii 1., 2., 3. i 1., 3. wykazali większą różnicę w zakresie wskaźnika CONUT, INA w klasie 1. i 4., CART-NS z ryzykiem pośrednim i wysokim oraz wskaźnika PNI. Uzyskane dane przedstawiono w Tab. 60, 61.

Tabela 60. Status farmakologiczny chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12 -miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem (I).

Parametr	kat1 >> kat1,2,3 + kat1,3 (n=5)		kat1,2 >> kat1,2,3 kat1,3 (n=7)		P
	M	SD	M	SD	
NRS 2002	2,60	0,55	2,29	0,49	0,320
MUST	2,60	0,55	2,14	0,69	0,248
MNA-SF	10,80	1,10	9,57	2,76	0,373
MNA	20,40	1,52	18,93	2,62	0,289
GNRI	59,78	21,88	56,01	7,32	0,676
CONUT	1,60	1,67	4,14	4,10	0,224

Tabela 61. Status farmakologiczny chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12-miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem (II).

Parametr	Poziom parametru	kat1 >> kat1,2,3 + kat1,3 (n=5)	kat1,2 >> kat1,2,3 kat1,3 (n=7)	P
INA	klasa 1	60,0%	28,6%	0,665
	klasa 2	20,0%	28,6%	
	klasa 3	20,0%	28,6%	
	klasa 4	0,0%	14,3%	
CART-NS	niskie	80,0%	85,7%	0,345
	pośrednie	20,0%	0,0%	
	wysokie	0,0%	14,3%	
PNI	ciężkie	40,0%	28,6%	0,379
	łagodne	0,0%	42,9%	
	norma	20,0%	14,3%	
	umiarkowane	40,0%	14,3%	

Wykazane różnice zarówno wśród chorych na chorobę Leśniowkiego-Chrohna jak i chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ocenie stanu odżywiania w oparciu kwestionariusze i wskaźnika niedożywienia pomiędzy grupami wyodrębnionymi na podstawie zmian leczenia w ujęciu 12 miesięcznym nie uzyskały istotności statystycznej.

13. Dyskusja

W niniejszej pracy podjęto próbę analizy stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit celem określenia znaczenia zaburzeń stanu odżywienia oraz jego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii. Ocena stanu odżywienia była przeprowadzona z wykorzystaniem licznych parametrów (w tym parametrów klinicznych, antropometrycznych, biochemicznych) oraz oceny składu ciała (BIA). Ponadto podjęto próbę wyjaśnienia ewentualnej korelacji składowych oceniających stan odżywienia chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz stosowanej farmakoterapii w obserwacji 6- miesięcznej i 12- miesięcznej. W świetle aktualnych danych naukowych powyższa tematyka nie jest w pełni wyczerpana, a jednocześnie niewiele jest doniesień o powiązaniu stanu odżywienia ze skutecznością i oceną profilu bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii. Doniesienia o wpływie stanu odżywienia chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit są nieliczne, choć próbuje się podjąć próby badania wpływu zaburzeń stanu odżywienia na prowadzone leczenie farmakologiczne oraz ocenić wpływ stosowanej farmakoterapii, w tym leków biologicznych na zmiany w stanie metabolicznym chorych [123].

Projektując badanie postawiono pięć hipotez badawczych. W zakresie pierwszej hipotezy wykazano różnice w zakresie stanu odżywienia chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Podjęto próbę oceny profilu metabolicznego chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Ponadto oceniono stopień zaawansowania choroby, a także stopień nasilenia objawów w oparciu o dostępne skale i klasyfikacje kliniczne oraz endoskopowe. Próba powiązania korelacji stanu odżywienia i stosowanej farmakoterapii nie dała jednoznacznej odpowiedzi badawczej, gdyż w analizie statystycznej nie uzyskiwano oczekiwanego efektu istotności.

Na podstawie przeprowadzonego badania porównano dane z wywiadu, oceniono stan kliniczny chorych, przeanalizowano kwestionariusze ryzyka związanego z niedożywieniem, wyniki badania przedmiotowego oraz oceniono i skorelowano pomiary parametrów antropometrycznych, biochemicznych oraz wyniki analizy składu ciała metodą BIA.

W zakresie oceny badanej populacji chorych wykazano, że chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna byli istotnie statystycznie młodsi niż pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Oceniając parametry antropometryczne wykazano istotne

statystycznie różnice w zakresie masy ciała, wskaźnika BMI, obwodu talii, wskaźnika WHR oraz pomiary obwodu ramienia w połowie długości. Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazali niższą masę ciała, niższy obwód talii, niższą wartość pomiaru obwodu ramienia w połowie długości oraz cechowali się niższym wskaźnikiem BMI i WHR w stosunku do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Oceniono stan odżywienia chorych za pomocą kwestionariuszy i wskaźników żywieniowych. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono istotność statystyczną w przypadku oceny wskaźnika PNI. Oceniając populację chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna nie wykazano grupy chorych z prawidłowym wskaźnikiem PNI, a jednocześnie potwierdzono ciężki stopień niedożywienia oceniany w oparciu o wskaźnik PNI aż u 69,7% badanych.

W zakresie analizowanych parametrów biochemicznych wykazano, że pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechują się w stosunku do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego istotnie statystycznie niższą liczbą limfocytów we krwi, wyższym parametrem eGFR oraz niższym poziomem żelaza. Nie wykazano istotności statystycznej dla stężenia albuminy. Zarówno w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jak i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego średnie stężenie albuminy oscylowało wokół wartości 3,4-3,6 g/dl. Nie wykazano również istotności statystycznej między badanymi grupami w zakresie parametru CRP. Jednocześnie obserwowano podwyższone wartości CRP sięgające ponad 50 mg/l. Brak korelacji powyższych wskaźników potwierdzają wcześniej przeprowadzone badania, oceniające zależność korelacji stężenia albuminy ze stanem odżywienia chorych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. W przeprowadzonych dotychczas badaniach wykazano zależność stężenia albuminy jako markera zapalnego, ale podkreślono również małą istotność albuminy jako wskaźnika stanu odżywienia [124].

Wykazanie znamienych zmian w zakresie stężenia CRP także znajduje odzwierciedlenie we wcześniejszych publikacjach. Parametr jakim jest białko C-reaktywne wykazuje wiele ograniczeń. Najważniejszym jest mała swoistość dla nieswoistych chorób zapalnych jelit [125]. Wykazano również większą swoistość oznaczeń CRP dla choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w którym pomimo aktywnych zmian zapalnych w jelicie grubym wartości CRP bywają prawidłowe [125].

Wykazanie różnicy w zakresie stężenia żelaza pomiędzy badanymi z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wpisuje się w doniesienia naukowe dotyczące niedokrwistości w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. W nieswoistych chorobach zapalnych jelit u 49–74% chorych stwierdza się niedokrwistość z niedoboru żelaza [126]. Prawidłowe stężenie hemoglobiny w surowicy krwi nie jest tożsame z uzupełnieniem niedoborów zmagazynowanego żelaza [126]. Poparcie tej tezy odzwierciedla przeprowadzone badanie – wykazanie różnic w zakresie stężenia żelaza, bez istotności statystycznej dla parametru hemoglobiny.

Dotychczas w piśmiennictwie można znaleźć niewiele prac, które oceniają przydatność BIA w ocenie stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit [127]. Jednakże należy pamiętać, że wykorzystanie metody oceny stanu odżywienia jaką jest bioelektryczna impedancja (BIA) pozostaje złotym standardem w nieinwazyjnej ocenie profilu metabolicznego chorych z chorobami przewlekłymi [127]. Oceniając składowe analizy składu ciała metodą bioelektrycznej impedancji (BIA) wykazano, że pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechują się w stosunku do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego istotnie statystycznie niższym BMI, niższą masą tłuszczową oraz niższym wiekiem metabolicznym.

Znajduje to potwierdzenie w badaniach poruszających kwestię niewystarczającej czułości wskaźnika BMI w wychwytywaniu zaburzeń odżywienia w zależności od aktywności choroby w populacji pediatrycznej. Wykazano dowody na ujemną korelację pomiędzy masą beztłuszczową a poziomem aktywności chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna [128]. Jednakże łatwość pomiaru wskaźnika BMI czyni go jedną z podstawowych metod oceny zaburzeń odżywienia, w tym otyłości [129]. Interpretacja pomiarów z wykorzystaniem bioelektrycznej impedancji (BIA) pozwala ocenić zaburzenia odżywienia pod kątem otyłości i odpowiednio sfenotypować chorych [129].

Analizując masę kości w pomiarach z wykorzystaniem bioelektrycznej impedancji (BIA) wykazano oscylowanie średnich wartości w przedziale 2,7-2,8 kg. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy pomiarami chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Według wcześniejszych doniesień zmniejszenie gęstości mineralnej kości stwierdza się u 5–80% osób cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna [130].

Dokonując zestawienia parametrów oceniających skład ciała z wykorzystaniem bioelektrycznej impedancji (BIA) zauważono pewien trend. Wykazano różnicę w wieku metabolicznym chorych. W chorobie Leśniowskiego-Crohna średni wiek metaboliczny wynosił około 27 lat, we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego około 40 lat.

Następnie analizie poddano stopień zaawansowania choroby podstawowej w oparciu o wybrane skale i klasyfikacje, zarówno kliniczne jak i endoskopowe. Analizując populację chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wykazano, że średni stopień zaawansowania choroby w skali endoskopowej Mayo wyniósł 2,24. Oceniając zaawansowanie kliniczne wykazano, że przeważająca liczba chorych pozostawała w stopniu E2 według Klasyfikacji Montrealskiej oraz stwierdzono w ponad 50% średnio-ciężki rzut choroby według klasyfikacji Truelove'a i Wittsa. Natomiast populacja chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechowała się w indeksie CDAI średnim wynikiem 327,12 punktów oraz uzyskała 8,15 punktów w klasyfikacji endoskopowej SES-CD. Oceniając chorych pod kątem Klasyfikacji Montrealskiej większość chorych reprezentowała stopień zaawansowania A2L2B1, zaś w Klasyfikacji Wiedeńskiej obserwowano dominację stopnia A1L2B1.

Wykorzystanie przedstawionych skal w ocenie zaawansowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna znajduje swoje odzwierciedlenie w światowych i polskich rekomendacjach [131,132].

Zestawiając korelację oceny aktywności nieswoistej choroby zapalnej jelit na podstawie wybranych skal oraz wynik wyjściowego statusu antropometrycznego, stanu odżywienia w oparciu o wskaźniki niedożywienia oraz ocenę parametrów uzyskanych z pomiarów bioelektrycznej impedancji (BIA) wykazano zależność tylko u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Stwierdzono, że aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest wyższa u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem tłuszczu trzewnego (VAS). Otrzymany wynik nie do końca pokrywa się z doniesieniami na temat zmiany procentowej zawartości komponentów organizmu. Proces starzenia się organizmu powoduje spadek masy tkanki mięśniowej i wzrost masy tkanki tłuszczowej do około 60-70 roku życia. Poziom tkanki tłuszczowej powyżej szóstej dekady powinien utrzymywać się w granicach 25–35% masy ciała. Zgodnie z wcześniej opublikowanymi badaniami, znaczącym zmianom, warunkowanym wiekiem podlega objętość tłuszczu trzewnego. Objętość tłuszczu trzewnego wzrasta u 70-letnich mężczyzn z przeciętnej wartości $2,1 \pm 1,8$ litra do ponad 4 litrów, zaś u kobiet z $1,4 \pm 1,2$ litra do około 2,5 litra [133, 134]. Badana populacja chorych

z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego była starsza od grupy pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Rozkład wiekowy badanych grup wpisuje się w trend zmian masy tkanki tłuszczowej opisywany w dotychczas przeprowadzonych badaniach [133, 134].

Wpływ masy tkanki tłuszczowej na aktywność lub progresję choroby wykazano w wielu publikacjach. Wzrost depozytu tkanki tłuszczowej wisceralnej (ocenianej klinicznie na podstawie obwodu talii albo wskaźnika WHR) jest istotnym czynnikiem określającym ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego [135]. Czynnikiem, które w znacznym stopniu wpływają na skład tkanki tłuszczowej jest zarówno proces ontogenetyczny, jak również sposób odżywiania się i aktywność fizyczna. Zmienne te powodują przebudowę w składzie tkanki tłuszczowej. Zjawisko tzw. przebudowy tkanki tłuszczowej (tzw. *adipose tissue remodeling*) wiąże się ze zmianą ilościową i jakościową w komórkach tłuszczowych. Zaburzenia odżywiania związane z nadwagą i otyłością wiążą się nie tylko ze zwiększeniem objętości tkanki tłuszczowej, ale wpływają na jej redystrybucję, wielkość adipocytów oraz wydzielanie adipokin [136]. Ocena tkanki tłuszczowej z wykorzystaniem dostępnych aktualnie metod jest istotna, zwłaszcza w chorobach przewlekłych. Dotychczas przeprowadzone badania niejednokrotnie wskazywały na korelację pomiędzy wzorcem otłuszczenia, zwłaszcza podskórnego, a ryzykiem dysfunkcji zdrowotnych [136, 137].

W przeprowadzonym badaniu wykazano różnicę w zakresie oceny tkanki tłuszczowej na podstawie wskaźnika WHR. Wykazanie wyższego wskaźnika WHR w populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z grupą pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna pozostaje w sprzeczności z oceną rozkładu tkanki tłuszczowej. Już Lemieux i in. w 1996 roku dowiedli, że zwiększony wskaźnik WHR to taki, kiedy obserwujemy się zrównanie obwodu pasa i bioder, a tym samym stan ten wiąże się z podwyższonym ryzykiem zdrowotnym [136, 138].

Wyższy wskaźnik WHR, mogący wskazywać na większy depozyt tkanki tłuszczowej, nie jest w tym wypadku skorelowany z aktywnością choroby. Istotność statystyczna dla badanej grupy chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego pod kątem oceny aktywności choroby udowadnia, że im wyższy stopień zaawansowania klinicznego, tym obserwujemy się niższe parametry rozkładu tkanki tłuszczowej oceniane pod postacią wskaźnika tłuszczu trzewnego (VAS). Obserwacja ta jednakże poparta jest małą grupą badaną.

Różnice wykazane w zakresie oceny metabolicznej pod postacią wskaźnika BMI stanowią potwierdzenie we wcześniej opublikowanych wynikach badań. Zgodnie z badaniami

Azcue i wsp. wykazano, że konsekwencją niedożywienia w chorobie Leśniowskiego-Crohna jest spadek masy ciała oraz wyczerpanie rezerwy energetycznej, a także znacznego stopnia spadek masy beztłuszczowej (FFM) [139, 140]. W populacji pediatrycznej w chorobie Leśniowskiego-Crohna niedożywienie szacowane jest na poziomie 32% w momencie rozpoznania choroby oraz u 15% chorych po kilku latach jej trwania [140].

Dokonując oceny stanu odżywienia chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit podjęto próbę weryfikacji otrzymanych wyników pod kątem otyłości. Próba ta wydaje się być uzasadniona, gdyż zgodnie z doniesieniami otyłość zyskuje miano epidemii, ze stopniowym trzykrotnym wzrostem od 1975 roku. Dane dotyczące epidemiologii wskazują, że otyłość jest przyczyną przedwczesnych zgonów (10-13%) oraz generuje wysokie koszty nakładane na ochronę zdrowia, zwłaszcza w krajach zachodnich [141, 142]. Ocena otyłości pod kątem wskaźnika BMI według danych literaturowych wskazuje, że wzrost wskaźnika BMI o 5 jednostek powyżej 25 kg/m² zwiększa śmiertelność ogólną o 29%. Ponadto dane statystyczne wskazują, że nadwaga oraz choroby związane z nadmiarem tkanki tłuszczowej są przyczyną 2,8 miliona zgonów rocznie [142, 143]. Ocena otyłości pod kątem wskaźnika BMI nie zawsze jest miarodajna, gdyż nie ocenia dokładnego składu i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie [142]. Przeprowadzone badanie obejmujące populację chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wykazało różnicę w zakresie wskaźnika BMI w badanych grupach, jednakże nie potwierdzono, aby wskaźnik BMI był czynnikiem różnicującym zmianę leczenia farmakologicznego w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Zgodnie z doniesieniami naukowymi wysokie wartości wskaźnika BMI są czynnikami predykcyjnymi wielu chorób o podłożu metabolicznym. Naukowcy wykazali, że otyłość powoduje wzrost ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe, hiperlipidemię, niealkoholową chorobę stłuszczeniową wątroby (NAFLD) oraz choroby nowotworowe [142, 144 – 146]. W przeprowadzonym badaniu średnie wartości wskaźnika BMI oscylowały wokół 22-26 kg/m². Tym samym badana grupa w większości nie spełniała kryterium rozpoznania otyłości pod kątem oceny wskaźnika BMI. Należy jednak pamiętać o zawodności wykorzystania wskaźnika BMI jako narzędzia oceny profilu metabolicznego. Dokładna analiza składu ciała z wykorzystaniem bioelektrycznej impedancji (BIA) wyłoniła różnice w ocenie pod kątem masy tłuszczowej. W związku z powyższym można wysunąć hipotezę, że ocena metaboliczna chorych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit powinna skłaniać się przede wszystkim ku ocenie

składu ciała i dokładnej analizie kompartmentów tłuszczowych, a nie tylko być wyliczana na podstawie wskaźnika BMI. Przyjęcie powyższego założenia może wykazać, że stopień otyłości u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit jest większy niż wyliczony na podstawie wskaźnika BMI i wpisuje się w doniesienia naukowe o zwiększonym ryzyku wystąpienia chorób przewlekłych na podłożu stwierdzonej otyłości.

W badaniu własnym poddano weryfikacji status farmakologiczny chorych. Pacjentów zgrupowano według rozpoznanej nieswoistej choroby zapalnej jelit do kilku kategorii. Oceniono status farmakologiczny pierwotny oraz w obserwacji 6-miesięcznej i 12-miesięcznej. Z uwagi na małą liczebność badanej grupy analizie poddano głównie dominujące kategorie: kategoria 1. (obejmująca leczenie konwencjonalne – preparaty sulfasalazyny, mesalazyny oraz steroidoterapię), kategoria 2 (stanowiła populację chorych z zastosowaniem leczenia immunosupresyjnego – leczenie z zastosowaniem analogów puryn – azatiopryna i 6-merkaptopuryna), w kategorii 3 wyodrębniono chorych, u których stosowano leczenie biologiczne (zastosowanie miały następujące preparaty: wedolizumab, infliksymab, adalimumab, ustekinumab).

Analizując populację chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego dokonano oceny konwersji leczenia farmakologicznego w obserwacji 6-miesięcznej i 12-miesięcznej. Następnie zestawiono zmianę profilu leczenia farmakologicznego w wyselekcjonowanych grupach w korelacji ze wskaźnikami antropometrycznymi, kwestionariuszami i wskaźnikami niedożywienia oraz parametrami ocenianymi w bioelektrycznej impedancji (BIA). Na podstawie przeprowadzonych badań nie wykazano powyższej korelacji spełniającej kryterium istotności statystycznej. Jednakże obserwowano pewien trend w ocenie parametrów antropometrycznych. Ocena grubości fałdu na biodrze, grubości fałdu na brzuchu oraz wskaźnika WHR zarówno w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w korelacji ze zmianą statusu farmakologicznego wykazywała pewną zmienność. Na podstawie przeprowadzonego badania zauważono, że powyższe parametry wiązały się z eskalacją leczenia farmakologicznego.

Oceniając status chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit w obserwacji 12-miesięcznej wykazano dużą zmienność w zakresie konwersji leczenia do kategorii uwzględniającej leczenie z użyciem leków biologicznych.

W związku ze wzrostem częstości występowania nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz udowodnionym wpływem czynników środowiskowych, immunologicznych, mikrobiologicznych oraz stosowanej diety, w tym tzw. westernizacji diety, na przebieg kliniczny i etiopatogenezę zarówno choroby Leśniowskiego-Crohna jak i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, coraz szersze zastosowanie wykazuje terapia z użyciem leków biologicznych [147]. Uwarunkowane to jest nieskutecznością lub nietolerancją leczenia niższego szczebla. Mało jest publikacji oceniających profil bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii w korelacji ze stanem odżywienia w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Ocena bezpieczeństwa farmakoterapii sprowadza się do oceny działań niepożądanych stosowanych leków. Odnosząc się do tego zagadnienia przeprowadzono liczne badania kliniczne z wykorzystaniem leków biologicznych, w których potwierdzono ich bezpieczeństwo. W wielu publikacjach naukowych ocenia się profil bezpieczeństwa stosowanej terapii w nieswoistych chorobach zapalnych jelit w odniesieniu do populacji osób starszych. [148]. W związku z obserwowanym w ostatnich latach wzrostem częstości występowania nieswoistych chorób zapalnych jelit, a jednocześnie wydłużaniem się życia oraz procesem starzenia się populacji należy spodziewać się przyrostu liczby chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku podeszłym, który wg WHO definiowany jest jako wiek powyżej 65 roku życia [148]. Oceniając bezpieczeństwo farmakoterapii w tej grupie wiekowej należy uwzględnić wiele zmiennych, w tym obecność chorób współistniejących [148]. W badaniu wykazano, że w grupie chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania chorób współistniejących była o ponad 10% wyższa.

Znaczenie profilu bezpieczeństwa stosowanej terapii jest tak samo istotne w każdej grupie lekowej, od leczenia konwencjonalnego (np. potrzeba monitorowania funkcji nerek, ocena gospodarki wodno-elektrolitowej oraz wapniowo-fosforanowej wraz z oznaczeniem stężenia witaminy D₃ w trakcie stosowania steroidoterapii układowej, ocena profilu gospodarki węglowodanowej z wykorzystaniem oznaczenia glikemii, poprzez leczenie immunosupresyjne z użyciem tiopuryn, cyklosporyny lub metotreksatu (w tym np. ocena parametrów wątrobowych oraz morfologii krwi), aż do leczenia z wykorzystaniem leków biologicznych. Ocena bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii jest istotna, gdyż np. zgodnie z dostępnymi publikacjami aż u 40% pacjentów w starszym wieku stwierdza się występowanie niekorzystnych efektów steroidoterapii [148]. W zakresie terapii biologicznej

w retrospektywnych badaniach oceniających profil bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu wykazano, że w populacji chorych powyżej 60 roku życia obserwowano wyższy odsetek zakażeń oraz zgonów. [148]. Korelacja ta była widoczna zwłaszcza w zestawieniu z populacją młodszej wiekowo grupy chorych (odpowiednio 11% vs 0,5% i 10% vs 2%) [148, 149]. W przeprowadzonym badaniu nie wykazano, aby mediana wieku zarówno w populacji chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jak i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniała kryterium wieku podeszłego, jednakże odnosząc dostępne dane literaturowe do uzyskanych wyników, można wysunąć hipotezę o większym bezpieczeństwie stosowanej farmakoterapii w zakresie leczenia z użyciem leków biologicznych w grupie chorych młodszych. Zgodnie z doniesieniami Ananthakrishnani i wsp. ocena profilu bezpieczeństwa w zakresie leczenia preparatem antyintegrynowym- wedolizumabem wydaje się podobna u pacjentów zarówno w wieku poniżej 35 roku życia, jak i u chorych powyżej 55 roku życia [148,150]. Zastosowanie leków biologicznych w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit cechuje się różnym profilem bezpieczeństwa. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań wykazano między innymi, że terapia filgotynibem w przeciwieństwie do tofacytynibu nie powoduje istotnych zmian w ocenie morfologii krwi (na podstawie liczby neutrofilii i limfocytów) [151, 152]. Ocenę profilu bezpieczeństwa w zakresie stosowania ustekinumabu w chorobie Leśniowskiego-Crohna oszacował Forss i wsp [153]. Bezpieczeństwo adalimumabu również zostało zweryfikowane i potwierdzenie w wielu publikacjach [154].

W przeprowadzonym badaniu oceniając pierwotny status leczenia chorych wykazano dominację kategorii 1. i kategorii 1., 2. zarówno w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jak i w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Natomiast analiza parametrów biochemicznych porównująca badane grupy pozwoliła wywnioskować o różnicach w zakresie stężenia żelaza, liczby limfocytów oraz wartości współczynnika eGFR. Zauważyć można, że zastosowanie w kategorii 1. i 1., 2. terapii konwencjonalnej oraz immunosupresyjnej może wykazać pewną zależność ze statusem biochemicznym chorych. Przewaga leczenia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego kategorii 1., 2. oraz niższe średnie wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej eGFR mogą wiązać się ze skutecznością stosowanej farmakoterapii w zakresie wpływu stosowanego leczenia, zwłaszcza preparatów 5-ASA na funkcję nerek. Jednakże w związku z małą liczebnością badanej grupy oraz brakiem

bezpośredniej korelacji i szczegółowego uściślenia kryteriów leczenia, hipoteza ta wymaga dalszych weryfikacji.

Uzyskane w toku badania wyniki pozwalają wysunąć stwierdzenie, że cel pracy został osiągnięty. Jednocześnie należy pamiętać o ocenie krytycznej względem uzyskanych wyników, wynikającej z ograniczeń badania. Jednym z ograniczeniem badania jest mała populacja badanych oraz brak grupy kontrolnej wynikający z założeń i metodologii prowadzonego badania. Ograniczeniem przeprowadzonego badania jest również jego jednośrodkowy charakter, brak analizy czynników immunologicznych, genetycznych i mikrobiologicznych oraz brak zgrupowania populacji chorych spełniających kryteria rozpoznania otyłości względem dostępnych wskaźników, tym wskaźnika BMI.

Przeprowadzone badanie może być pierwszym etapem szerszego badania, mającym na celu optymalizację leczenia pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Poszerzenie badania o zbadanie wpływu czynników genetycznych, immunologicznych oraz mikrobiologicznych oraz korelacja tych czynników z oceną stanu odżywienia chorych mogłaby wykazać pośredni lub bezpośredni wpływ na przebieg naturalny nieswoistych chorób zapalnych jelit, a tym samym pozwolić sformułować wnioski istotne w codziennej praktyce klinicznej.

Podjęcie zaproponowanego tematu badania wydaje się istotne z kilku przyczyn. Po pierwsze daje możliwość badania i weryfikacji istniejących hipotez dotyczących zagadnienia etiopatogenezy choroby (poszukiwanie czynników sprawczych lub wpływających na możliwość zaostrzenia istniejącej już choroby). Po drugie, udowodnienie związku przyczynowo-skutkowego między dysfunkcją metaboliczną, wynikającą z zaburzeń stanu odżywienia, a bezpieczeństwem oraz skutecznością prowadzonej terapii, wskazuje na możliwość podjęcia działań prewencyjnych mających zapobiegać zaostrzeniu przebiegu choroby przewlekłej. Po trzecie, zarówno choroba Leśniowskiego-Crohna, jak i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, to choroby dotyczące w większości populacji osób młodych, które w znacznym stopniu wpływają na jakość życia chorych oraz niejednokrotnie prowadzą do inwalidztwa – zatem podjęcie tematyki badania wydaje się uzasadnione zarówno z punktu widzenia zdrowia publicznego jak i kosztów społeczno-ekonomicznych, jakie ponoszą wszystkie osoby chore, tym samym struktury państwowe, zaangażowane w leczenie tych chorych.

Uznać można, że przeprowadzone badanie odpowiada na kilka zasadniczych pytań, ale równocześnie stawia kolejne pytania dotyczące oceny stanu odżywienia chorych i jego wpływu na profil skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii pacjentów cierpiących na nieswoiste choroby zapalne jelit.

14. Wnioski

1. Stan odżywienia jest czynnikiem różnicującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
2. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechują się w stosunku do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego niższym BMI, niższą masą tłuszczową oraz niższym wiekiem metabolicznym.
3. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechują się w stosunku do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego niższą liczbą limfocytów we krwi, wyższym parametrem eGFR oraz niższym stężeniem żelaza.
4. Parametry bioelektrycznej impedancji (BIA) nie są czynnikiem różnicującym stopień aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna oceniany na podstawie indeksu aktywności CDAI.
5. Według zmodyfikowanej skali Mayo aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest wyższa u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem tłuszczu trzewnego (VAS).
6. Parametry antropometryczne, parametry bioelektrycznej impedancji (BIA) oraz kwestionariusze i wskaźniki ryzyka zaburzeń odżywienia nie są czynnikiem predykcyjnym konwersji leczenia farmakologicznego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.

15. Streszczenie

Nieswoiste choroby zapalne jelit do tej pory stanowią wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne w związku z brakiem dokładnego określenia mechanizmów etiopatogenetycznych leżących u podstaw rozwoju choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W związku z tym poszukiwanie czynników warunkujących przebieg choroby oraz optymalizacja stosowanej terapii farmakologicznej są istotne dla uzyskania remisji choroby, a ocena stanu odżywienia chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit jest kluczowym elementem diagnostyki metabolicznej chorych. Wykazanie zaburzeń odżywienia, zarówno w zakresie niedożywienia, jak i stanu przeżywienia, pod maską różnych fenotypów otyłości, pozwala przyjąć holistyczną postawę w ocenie stanu klinicznego chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna. W tym aspekcie szczególnego znaczenia nabiera problem otyłości, który sprzyja aktywacji wydzielania adipokin i promuje proces zapalny, manifestujący się pod postacią różnych chorób, również w przewodzie pokarmowym.

Celem badań własnych była analiza wpływu zaburzeń stanu odżywienia ze szczególnym uwzględnieniem otyłości na profil bezpieczeństwa oraz skuteczność leczenia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i możliwość wykazania korelacji między badanymi parametrami a skutecznością leczenia w obserwacji 6-miesięcznej i 12-miesięcznej.

Materiał i metody

Badaną populację stanowiło ogółem 65 pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelita grubego: chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Badanie zostało przeprowadzone w modelu badania klinicznego z sześciomiesięczną i roczną obserwacją. Po kwalifikacji chorych przeprowadzono badanie podmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu żywieniowego i badanie przedmiotowe, oceniono stopień odżywienia chorych za pomocą dostępnych kwestionariuszy i skal, w tym skal niedożywienia. W kolejnym etapie dokonano szczegółowej oceny stanu odżywienia pacjentów z wykorzystaniem pomiarów parametrów antropometrycznych (masa ciała, wzrost, grubość fałdów skórnych, standardowe obwody) oraz biochemicznych (w tym opartych na nich wskaźników żywieniowych).

Analiza wskaźników żywieniowych została dokonana poprzez oznaczenie w surowicy krwi pobranej od chorego parametrów określających stan metaboliczny chorego. Dokonano pomiaru masy ciała oraz ilościowej analizy komponentów składu ciała metodą bioelektrycznej impedancji (BIA). Oceniono stopień zaawansowania choroby na podstawie wybranych skal i klasyfikacji oraz określono status farmakologiczny chorych wyjściowy oraz w obserwacji 6-miesięcznej i 12-miesięcznej. Kolejny etap badania polegał na ocenie statystycznej uzyskanych wyników.

Wyniki

Stan odżywienia jest czynnikiem różnicującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W grupie badanej obejmującej populację chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna stwierdzono różnice w stanie odżywienia wyrażające się wskaźnikiem BMI, masą tłuszczową oraz wiekiem metabolicznym. Niższe wartości w zakresie parametrów biochemicznych (stężenia żelaza i liczbą limfocytów) obserwowano w populacji chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wykorzystanie oceny metabolicznej z użyciem bioelektrycznej impedancji (BIA) nie spełniło oczekiwań jako czynnik różnicujący stopień aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna oceniany na podstawie indeksu aktywności CDAI. Jednocześnie wykazano, że parametry antropometryczne, parametry bioelektrycznej impedancji (BIA) oraz kwestionariusze i wskaźniki ryzyka niedożywienia nie są czynnikiem różnicującym konwersję leczenia farmakologicznego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Analiza statystyczna wykazała, że według zmodyfikowanej skali Mayo aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest wyższa u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem tłuszczu trzewnego (VAS).

Wnioski

1. Stan odżywienia jest czynnikiem różnicującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
2. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechują się w stosunku do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego niższym BMI, niższą masą tłuszczową oraz niższym wiekiem metabolicznym.
3. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechują się w stosunku do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego niższą liczbą limfocytów we krwi, wyższym parametrem eGFR oraz niższym stężeniem żelaza.

4. Parametry bioelektrycznej impedancji (BIA) nie są czynnikiem różnicującym stopień aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna oceniany na podstawie indeksu aktywności CDAI.
5. Według zmodyfikowanej skali Mayo aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest wyższa u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem tłuszczu trzewnego (VAS).
6. Parametry antropometryczne, parametry bioelektrycznej impedancji (BIA) oraz kwestionariusze i wskaźniki ryzyka zaburzeń odżywienia nie są czynnikiem predykcyjnym konwersji leczenia farmakologicznego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.

Słowa kluczowe: bezpieczeństwo farmakoterapii, nieswoiste choroby zapalne jelit, zaburzenia odżywienia, otyłość

16. Abstract

Inflammatory bowel diseases pose a diagnostic challenge and therapeutic, because the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis is unknown. Therefore, searching for factors determining the course of the disease and optimizing the pharmacological therapy used are important to achieve disease remission. Assessment of the nutritional status of patients with inflammatory bowel diseases plays a key role in patient diagnosis. Demonstrating nutritional disorders, both in terms of undernutrition and overnutrition, under the mask of various obesity phenotypes, allows us to adopt a holistic approach to the assessment of the clinical condition of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. The problem of obesity is becoming particularly important as it favors the activation of adipokine secretion and promotes the inflammatory process manifesting itself in the form of various diseases, including diseases of the gastrointestinal tract.

The aim of research was to analyze the impact of nutritional disorders, with particular emphasis on obesity, on the safety profile and effectiveness of treatment in patients with inflammatory bowel diseases. The aim of the study was also to demonstrate the correlation between the tested parameters and the effectiveness of treatment at 6-month and 12-month follow-up.

Material and methods

The study population consisted of a total of 65 patients with inflammatory bowel disease. The study was conducted in a clinical trial model with six-month and one-year follow-up. After qualifying the patients, a physical examination was performed, with particular emphasis on the nutritional interview and a physical examination, and the nutritional status of the patients was assessed using available questionnaires and scales. In the next stage, a detailed assessment of the patients' nutritional status was made using measurements of anthropometric parameters (body weight, height, skin fold thickness, standard circumference) and biochemical parameters.

The analysis of nutritional indicators was performed by measuring parameters in the blood serum that determine the patient's metabolic state. Body weight was measured and body composition components were quantitatively analyzed using the bioelectrical impedance method. The stage of the disease was assessed based on selected scales and classifications, and the pharmacological status of patients was determined at baseline and at

6-month and 12-month follow-up. The next stage of the study consisted in the statistical evaluation of the obtained results.

Results

Nutritional status is a differentiating factor between patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. In the group including the population of patients with Crohn's disease, differences were found in the nutritional status expressed by BMI, fat mass and metabolic age. Lower values of biochemical parameters (iron concentration and lymphocyte count) were observed in the population of patients with Crohn's disease. The use of bioelectrical impedance analysis (BIA) did not meet expectations as a factor differentiating the degree of Crohn's disease activity assessed on the basis of the CDAI activity index. At the same time, it was shown that anthropometric parameters, bioelectrical impedance parameters (BIA) and questionnaires and malnutrition risk indicators are not a factor differentiating the conversion of pharmacological treatment. Statistical analysis showed that ulcerative colitis activity is higher in patients with a lower visceral adiposity score (VAS).

Conclusions

1. Nutritional status is a differentiating factor between patients with Crohn's disease and ulcerative colitis.
2. Patients with Crohn's disease have a lower BMI, lower fat mass and lower metabolic age.
3. Patients with Crohn's disease are characterized by a lower number of lymphocytes in the blood, a higher eGFR parameter and lower iron concentration.
4. Bioelectrical impedance analysis (BIA) are not a factor differentiating the degree of Crohn's disease activity assessed on the basis of the CDAI activity index.
5. According to the modified Mayo scale, the activity of ulcerative colitis is higher in patients with a lower visceral adiposity score (VAS).
6. Anthropometric parameters, bioelectrical impedance parameters (BIA) and questionnaires and risk indicators for nutritional disorders are not a predictive factor for the conversion of pharmacological treatment in inflammatory bowel diseases.

Key words: pharmacovigilance, inflammatory bowel diseases, nutritional disorders, obesity.

BIBLIOGRAFIA

1. Raine T., Bonovas S., Burisch J. i wsp. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. **2022**;16(1): 2-17.
2. Nie JY., Zhao Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Medicine*. **2017**;96(49).
3. Szczeklik A., Gajewski P. Interna Szczeklika 2020, wydawnictwo MP, wyd. 11, Kraków, **2020**.
4. Gallo G., Kotze, PG., Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How?. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. **2018**;32:71-8.
5. Du L., Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin*. **2020**;49(4):643-54.
6. de Mattos BR., Garcia MP. Inflammatory Bowel Disease: An Overview of Immune Mechanisms and Biological Treatments. *Mediators Inflamm*. **2015**;493012.
7. Fukuda K., Fujita Y. Determination of the discriminant score of intestinal microbiota as a biomarker of disease activity in patients with ulcerative colitis. *BMC gastroenterol*. **2014**;14:1-7.
8. Sarlos P., Kovesdi E., Magyari L. i wsp. Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. *World J Gastrointest Pathophysiol*. **2014**;15;5(3):304-21.
9. Neurath MF. Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. **2024**:1-18.
10. Andoh A., Nishida A. Pro-and anti-inflammatory roles of interleukin (IL)-33, IL-36, and IL-38 in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. **2023**;58(2):69-78.
11. Rao SS., Holdsworth CD., Read NW. Symptoms and stolo patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* **1988**;29:342-5.
12. Gros B., Kaplan GG. Ulcerative colitis in adults: A review. *Jama*. **2023**;330(10):951-65.

13. Stange EF., Travis SP. i wsp. European evidence based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. **2008**;2(1):23.
14. Viennois E., Zhao Y., Merlin D. Biomarkers of inflammatory bowel disease: from classical laboratory tools to personalized medicine. *Inflamm Bowel Dis*. **2015**;21(10):2467–74.
15. Sands BE. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*. **2015**;149(5):1275–85.
16. Lehmann FS., Burri E., Beglinger C. i wsp. The role and utility of fa-ecal markers in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol*. **2015**;8:23–36.
17. Dąbrowski A. Wielka interna – gastroenterologia – część 1-2 *Medical Tribune*. Wyd. II Warszawa, **2019**.
18. red. Bartnik W., Wejman J. Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit *Termedia*. II Warszawa, **2017**.
19. Zallot C., Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curt gastroenterol rep*. **2013**;15:1-7.
20. Raine T., Bonovas S., Burisch J. i wsp. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohn Colitis*. **2022**;16(1):2-17.
21. Marshall JK., Thabane M., Steinhart AH. i wsp. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1: CD00411.
22. Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i wsp. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Prz Gastroenterol*. **2013**;8(1):1-20.
23. Cassinotti A., Actis GC., Duca P. i wsp. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol*. **2009**;104: 2760-7.
24. Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka, M. i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące

- postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Prz Gastroenterol.* 2012;7(6):317-38.
25. Feuerstein JD., Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-103.
 26. Ooi CJ., Makharia GK., Hilmi I. i wsp. Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) Working Group on Inflammatory Bowel Disease. *J gastroenterol hepatolog.* 2016;31(1):45-55.
 27. Lees C.W., Barrett J.C., Parkes M. i wsp. New IBD genetics:common pathways with other diseases. *Gut.* 2011;60:1739-53.
 28. Zatorski H., Sałaga M., Zielińska M. i wsp. Genetic factors in pathogenesis, course and treatment of inflammatory bowel diseases. *Adv Hyg Exp Med.* 2015;69:335-44.
 29. Roda G., Chien NS., Kotze PG. i wsp. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):22.
 30. Guarner F. Inulin and oligofructose: impact on intestinal diseases and disorders. *Br J Nutr.* 2005;93(1):61-5.
 31. Gibson PR., Shepherd SJ. Personal view: food for thought-western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(12):1399-409.
 32. Petagna L., Antonelli A., Ganini C. i wsp. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct.* 2020;15(1):23.
 33. Ballester Ferré MP., Boscá-Watts MM., Mínguez Pérez M. Crohn's disease. *Med Clin.* 2018;151(1):26-33.
 34. Radwan P. Czy można przewidzieć przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna? Jak reagować? *Gastroenterolog Klin* 2018;10(1):32-38.
 35. Beaugerie L., Seksik P., Nion-Larmurier I. i wsp. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):650-6.
 36. Radwan P., Rydzewska G., Małeczka P. i wsp. Leczenie farmakologiczne choroby Leśniowskiego Crohna. W: Choroba Leśniowskiego Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii. Rydzewska G, Małeczka Panas E (red.). *Termedia*, Poznań 2008;113-30.

37. Ford A., Sandborn W., Khan K. i wsp. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* **2011**;106:644-59.
38. Sands BE., Sandborn WJ., Van Assche G. i wsp. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis.* **2017**;23:97-106.
39. Feagan BG., Sandborn WJ., Gasink C. i wsp. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* **2016**;375:1946-60.
40. Kuźnicki P., Neubauer K. Emerging Comorbidities in Inflammatory Bowel Disease: Eating Disorders, Alcohol and Narcotics Misuse. *J Clin Med.* **2021**;10(19):4623.
41. Baczewska-Mazurkiewicz D., Rydzewska G. Problemy żywieniowe pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. *Prz Gastroenterol.* **2011**;6:69-77.
42. Elia M. Defining, Recognizing, and Reporting Malnutrition. *Int J Low Extrem Wounds.* **2017**;16(4):230-7.
43. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. i wsp. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin nutrit.* **2017**;36(1):49-64.
44. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R. i wsp. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* **2015**;34(3):335-40.
45. White JV., Guenter P., Jensen G. i wsp. Academy Malnutrition Work Group; ASPEN. Malnutrition Task Force. *J Parenter Enteral Nutr.* **2012**;36(3):275-83.
46. Talarska D., Wieczorkowska-Tobis K., Geriatria i pielęgniarstwo geriatryczne, *Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.*
47. Kłęk S. Kapała A., Leczenie żywieniowe. *Hematologia.* **2018**;9(4):285-96.
48. Clark BC., Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* **2010**;13:271-6.
49. Cruz-Jentoft AJ., Baeyens JP. i wsp. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* **2010**;39: 412-23.

50. Fried LP., Tangen CM., Walston J. i wsp. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **2001**;56:146–56.
51. Strzelecki A., Ciechanowicz R., Zdrojewski Z. Sarkopenia wieku podeszłego. *Gerontol Pol.* **2011**;19:3-4.
52. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. i wsp. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* **2017**;36(1):49-64.
53. Olefsky JM., Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulinresistance. *Annu. Rev. Physiol.* **2010**;72:219-46.
54. Góralska M., Majewska-Szczepanik M., Szczepanik M. Mechanizmy immunologiczne towarzyszące otyłości i ich rola w zaburzeniach metabolizmu. *Post Hig Med Dośw.* **2015**;69:1384-404.
55. Zheng R., Zhou D., Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis, *J Epid Com Health.* **2016**;70(10):1024-31.
56. Maciąg K., Maciąg M. Zdrowie człowieka: profilaktyka, rozpoznawanie i leczenie chorób. *Wydawnictwo Naukowe Tygiel Lublin* **2021**.
57. Bucyk B., Tupikowska M., Bednarek-Tupikowska G. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznej otyłości z prawidłową masą ciała (MONW). *Endocrinol Obes Metab Disord.* **2009**;5(4):226-32.
58. Oliveros E., Somers VK., Sochor O. i wsp. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* **2014**;56(4):426-33.
59. Skowrońska B., Fichna M., Fichna P. Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endocrinol Obes Metab Disord.* **2005**;1(3):21-9.
60. Murawska-Ciałowicz E. Tkanka tłuszczowa-charakterystyka morfologiczna i biochemiczna różnych depozytów. *Adv Hyg Exp Med,* **2017**;71.
61. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2007**;293:444-52.

62. Trayhurn P.: Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. *Ann. Rev. Nutr.* **2014**;34:207-36.
63. Siemińska L. Tkanka tłuszczowa. Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych. *Pol. J. Endocrinol.* **2007**;58:330-42.
64. Schling P., Löffler G. Cross talk between adipose tissue cells: impact on pathophysiology. *News Physiol. Sci.* **2002**;17: 99-104.
65. Olszanecka-Glinianowicz M. *Obesitologia kliniczna Alfa Medica Press.* **2022**.
66. Fernandez-Riejos P. Souad N. Santos-Alvares J. i wsp. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediat Inflamm.* **2010**; 1-8.
67. Jasińska A., Pietruczuk M. Adipocytokines—proteins of multidirectional function. *J Labor Diagn.* **2010**;3:331-8.
68. Matarese G., Moschos S. Mantzoros Ch. Leptin in immunology. *J Immunol.* **2005**;173:3137-42.
69. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocrin Reg.* **2009**;43(4):157-68.
70. Zdrojewicz Z., Kwiecińska D. Rezystyna – nowy hormon tkanki tłuszczowej. *Adv Clin Exp Med.* **2003**;12(5):665-8.
71. Ashima RS., Yong Q., Singhal NS. i wsp. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes* **2006**;55:145-54.
72. Jarosz M (red.). *Zasady prawidłowego żywienia chorych w szpitalach. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa* **2011**;271.
73. Stupnicki R., Tomaszewski, P. Wskaźnik masy ciała a zawartość tkanki tłuszczowej u dorosłych. *Hygeia.* **2016**;51(4):335-8.
74. Brończyk-Puzoń A., Koszowska A., Bieniek, J. Podstawowe pomiary antropometryczne i pochodne wskaźniki w poradnictwie dietetycznym—część pierwsza. *Piel Zdr Publ.* **2018**;8(3):217-22.
75. Krakauer NY., Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One.* **2012**;7(7):39504.

76. Biolo G., Di Girolamo FG., Breglia A. i wsp. Inverse relationship between "a body shape index" (ABSI) and fat-free mass in women and men: Insights into mechanisms of sarcopenic obesity. *Clin Nutr.* **2015**;34(2):323-7.
77. Walczyk T. Anthropometric indicators of obesity. Are the new indicators a better predictor of body fat content than BMI?. *J. Educ. Health Sport.* **2021**;11(8):11-23.
78. Madden AM., Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *J Hum Nutr Diet.* **2016**;29(1):7-25.
79. Wronka L., Sinska B., Wojcik Z. Przegląd metod oceny stanu odżywienia osób dorosłych. Cz. II. Badanie składu ciała. *Żyw Człow Metab.* **2011**;1(38).
80. Major-Gołuch A., Miazgowski T., Krzyżanowska-Świniarska, B. i wsp. Porównanie pomiarów masy tłuszczu u młodych zdrowych kobiet z prawidłową masą ciała za pomocą impedancji bioelektrycznej i densytometrii. *Endocrinol Obes Metab Disord.* **2010**;6(4):189-95.
81. Lewitt A., Mądro E., Krupienicz A. Podstawy teoretyczne i zastosowania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA). *Endocrinol Obes Metab Disord.* **2007**;2(4):79-84.
82. Józwiak A., Guzik P., Wieczorowska-Tobis K. Wskaźnik masy ciała jako czynnik rokowniczy umieralności wewnątrzszpitalnej wśród pacjentów oddziału geriatrycznego. *Gerontol Pol.* **2005**;13(4):266-70.
83. Lam BC., Koh G., Chen C. i wsp. Comparison of body mass index (BMI), body adiposity index (BAI), waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHtR) as predictors of cardiovascular disease risk factors in an adult population in Singapore. *PloS one.* **2015**;10(4):0122985.
84. Krakauer NY., Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PloS one.* **2012**;7(7):39504.
85. Christakoudi S., Tsilidis KK., Muller D. i wsp. A Body Shape Index (ABSI) achieves better mortality risk stratification than alternative indices of abdominal obesity: results from a large European cohort. *Scient Rep.* **2020**;10(1):14541.
86. Roszkowski W., Chmara-Pawlinska R. Somatometria osob starszych jako wskaźnik stanu odżywienia. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny.* **2003**;4(54):399-408.

87. da Silva Couto A., Gonzalez MC., Martucci RB. i wsp. Predictive validity of GLIM malnutrition diagnosis in patients with colorectal cancer. *J Parenter Enteral Nutr.* **2023**;47(3):420-428.
88. Ceniccola GD., Castro MG., Piovacari, SM. F. i wsp. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. *Nutrition.* **2019**;62:25-31.
89. Schiesser M., Kirchhoff P., Müller MK. i wsp. The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Surgery*, **2009**;145(5):519-26.
90. Ahiko Y., Shida D., Horie T. i wsp. Controlling nutritional status (CONUT) score as a preoperative risk assessment index for older patients with colorectal cancer. *BMC cancer*, **2019**;19(1):1-8.
91. Lichtenstein GR., Hanauer, SB., Sandborn, WJ. i wsp. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* **2009**;104(2):465-83.
92. Limketkai BN., Godoy-Brewer G., Parian AM. i wsp. Dietary interventions for the treatment of inflammatory bowel diseases: an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **2023**;21(10):2508-25.
93. Reznikov E. A., Suskind, DL. Current nutritional therapies in inflammatory bowel disease: improving clinical remission rates and sustainability of long-term dietary therapies. *Nutrients.* **2023**;15(3):668.
94. Bamias G., Nyce MR., De La Rue SA. i wsp. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* **2005**;143(12):895-904.
95. Fosbøl MØ., Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging.* **2015**;35(2):81-97.
96. Sergi, G., De Rui, M., Stubbs, B., Veronese, N., & Manzato, E. (2017). Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging clinical and experimental research*, 29, 591-597.
97. Chen J., Dan L., Tu X. i wsp. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver function markers are associated with Crohn's disease but not Ulcerative Colitis: A prospective cohort study. *Hepatol Internation.* **2023**;17(1):202-14.

98. Klingenstein G., Levy RN., Kornbluth A. i wsp. Inflammatory bowel disease related osteonecrosis: report of a large series with a review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* **2005**;21(3):243-9.
99. Koutroubakis IE. Therapy insight: vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2005**;2(6):266-72.
100. Dai C., Huang YH., Jiang M. Combination therapy in inflammatory bowel disease: Current evidence and perspectives. *Internat Immunopharmacol.* **2023**;114:109545.
101. Theiss AL., Fruchtman S., Lund PK. Growth factors in inflammatory bowel disease: the actions and interactions of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Inflamm Bowel Dis.* **2004**;10(6):871-80.
102. Shivappa N., Hébert JR., Rashvand S. i wsp. Inflammatory potential of diet and risk of ulcerative colitis in a case–control study from Iran. *Nutr Cancer.* **2016**;68(3):404-9.
103. Marsh A., Radford-Smith G. Obesity management and IBD—weight loss reduces IBD risk. *Aliment Pharmacol Ther.* **2020**;52(4):731-2.
104. Lynn AM., Harmsen WS., Tremaine WJ. i wsp. Su1887-Impact of Obesity on Future IBD-Related Complications in a Population-Based Cohort of Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) Patients. *Gastroenterol.* **2018**;154(6):620.
105. Flores A., Burstein E., Cipher, DJ. i wsp. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Dig Dis Sci.* **2015**;60:2436-45.
106. Keizer, RJ., Huitema, AD., Schellens, JH. i wsp. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokin.* **2010**;49:493-507.
107. Johnson AM., Loftus Jr, EV. Obesity in inflammatory bowel disease: A review of its role in the pathogenesis, natural history, and treatment of IBD. *J Saudi Gastroenterol.* **2021**;27(4):183.
108. Mörkl S., Lackner S., Meinitzer A. i wsp. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *Europ J Nutr.* **2018**;57:2985-97.
109. Mowat, AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* **2003**;3(4):331-41.

110. Janczy A., Kochan Z., Małgorzewicz S. Endotoxemia and intestinal barrier disorders associated with overweight and obesity. *-Adv Microbiol.* **2019**;58(4):427-32.
111. Cani PD., Bibiloni R., Knauf C. i wsp. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, (2008). 57(6), 1470-1481.
112. Wang Y., Liu L., Han J. i wsp. Evaluation the Impact of Obesity and Different Metabolic Status on the Prognosis of Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Obes Facts.* **2023**;16(5):475-83.
113. Milajerdi A., Abbasi F., Esmailzadeh A. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on obesity and risk of inflammatory bowel disease. *Nutr Rev.* **2022**;80(3):479-487.
114. Yamamoto T., Nakahigashi M. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: a prospective, nonrandomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol. Ther.* **2007**;25:67-72.
115. Akobeng AK., Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease (review). *Willey.* **2009**;4:1-14.
116. Van Gossum A., Cabre E. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin. Nutr.* **2009**;28:415-27.
117. Kargulewicz A., Stankowiak-Kulpa H., Grzymisławski M. Rola leczenia żywieniowego w chorobie Leśniowskiego-Crohna. *Gastroenterol Pol.* **2010**;17(4):300.
118. Kirk B., Cawthon PM., Arai H. i wsp. The conceptual definition of sarcopenia: Delphi consensus from the global leadership initiative in sarcopenia (GLIS). *Age Ageing*, **2024**;53(3):052.
119. Gonzalez MC., Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating?. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* **2017**;8(2):187-9.
120. Cereda E., Pedrolli C. The geriatric nutritional risk index. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **2009**;12(1):1-7.

- 121.De Ulíbarri JI., González-Madroño A., de Villar NG. i wsp. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp.* **2005**;20(1):38-45.
- 122.Mohri Y., Inoue Y., Tanaka K. i wsp. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg.* **2013**;37:2688-92.
- 123.Bertani L., D'Alessandro C., Fornili M. i wsp. Response to Ustekinumab Therapy Is Associated with an Improvement of Nutritional Status in Patients with Crohn's Disease. *J Clin Med.* **2023**;12(19):6118.
- 124.Reimund JM., Arondel Y., Escalin G. i wsp. Immune activation and nutritional status in adult Crohn's disease patients. *Dig Liv Dis.* **2005**;37(6):424-31.
- 125.Eder P. Przydatność biomarkerów w ocenie aktywności nieswoistych chorób zapalnych jelit - wskazówki praktyczne. *Gastroenterol Klin.* **2018**;10(2):52-63.
- 126.Pietrzak AM. Przyczyny i leczenie niedokrwistości w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Gastroenterol Klin.* 2013;5(2-3):68-73.
- 127.Thomas E, Gupta PP, Fonarow GC i wsp. Bioelectrical impedance analysis of body composition and survival in patients with heart failure. *Clin Cardiol.* **2019**;42(1):129-35.
- 128.Hill RJ., Davies PS. You look all right to me: compromised nutritional status in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2013**; 56: 385-9.
- 129.Surma S., Kasprzak JD. Ocena i następstwa nieprawidłowej masy ciała-jak wyjaśnić paradoks otyłości? *Heart Vasc Dis.* **2023**;20(4).
- 130.Lee N., Radford-Smith G., Taaffe DR. Bone loss in Crohn's disease: exercise as a potential countermeasure. *Inflamm Bowel Dis.* **2005**;11(12):1108-1118.
- 131.Lamb CA., Kennedy NA., Raine T. i wsp. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* **2019**;68(Suppl 3):1-106.
- 132.Eder P., Łodyga M., Gawron-Kiszka M. i wsp. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish. *Gastroenterol Rev.* **2023**;18(1).

133. Knyszyńska A., Bażydło M., Zabielska P., i wsp. Skład ciała i zaburzenia depresyjne u osób z zespołem metabolicznym po 55. roku życia. *J Family Med Prim Care*. 2016;2:128-31.
134. Żołądź JA., Majerczak J., Duda K. Starzenie się a wydolność fizyczna człowieka. W: Fizjologia wysiłku i treningu fizycznego, Warszawa: Wydawnictwo PZWL, 2011 157-165.
135. Demissie M., Milewicz A. Zaburzenia hormonalne w otyłości. *Diabetol Klin*. 2003;4(3):207-10.
136. Schleh MW., Ryan BJ., Ahn C. i wsp. Metabolic dysfunction in obesity is related to impaired suppression of fatty acid release from adipose tissue by insulin. *Obesity*. 2023;31(5):1347-61.
137. Amati F., Pennant M., Azuma K. i wsp. Lower thigh subcutaneous and higher visceral abdominal adipose tissue content both contribute to insulin resistance. *Obesity*. 2012;20(5):1115-7.
138. U-Din M., Ahmed BA., Syed SA. i wsp. Characteristics of abdominal visceral adipose tissue, metabolic health and the gut microbiome in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(3):680-90.
139. Melton SL., Taylor KM., Gibson PR. i wsp. Mechanisms underlying the effectiveness of exclusive enteral nutrition in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(9):932-47.
140. Zhang E., Davis AM., Jimenez EY. i wsp. Validation of remote anthropometric measurements in a rural randomized pediatric clinical trial in primary care settings. *Scient Rep*. 2024;14(1):411.
141. Mehrzad R. Definition and introduction to epidemiology of obesity. In *Obesity Elsevier*. 2020:1-6.
142. Pierzak-Stępień, M. Available therapies for the treatment of obesity. Are lifestyle modifications and pharmacotherapy enough to reduce weight?-review of the literature. *J. Educ. Health Sport*. 2023;44(1):128-55.
143. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C. i wsp. Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690.

144. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. **2016**;22(7 Suppl):176-85.
145. Lin X., Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front Endocrinol*. **2021**;12:706978.
146. Gautier JF., Choukem, SP., Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.*, **2008**;34:65-72.
147. Namysłowska K., Adler G. Epidemiologia, patogeneza i diagnostyka choroby Leśniowskiego-Crohna. *Diagnostyka Laboratoryjna*, **2023**;59(1):8-16.
148. Radwan K., Radwan P. Nieswoiste choroby zapalne jelit u osób w podeszłym wieku. *Gastroenterol Klin*. **2016**;8(1):27-35.
149. Cottone M., Kohn A., Daperno M. i wsp. Age is a Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients given Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2011**;9,30-5.
150. Ananthakrishnan AN., Donaldson T., Lasch K. i wsp. Management of inflammatory bowel disease in the elderly patient: challenges and opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. **2017**;23(6):882-93.
151. Danese S., Argollo M., Le Berre C. i wsp. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter?. *Gut*. **2019**;68(10):1893-99.
152. Wierzbowska N., Żurawska K., Arciszewski M. i wsp. Inhibitory kinaz janusowych—obecne zastosowania oraz ich przyszłość. *Farm Pol*. **2022**;78(7):372-80.
153. Forss A., Clements M., Myrelid P. i wsp. Prospective observational study on Stelara (ustekinumab) assessing effectiveness in Crohn's disease (PROSE): a 16-week follow-up. *Scand J Gastroenterol*. **2021**;56(6):680-6.
154. Burmester GR., Gordon KB., Rosenbaum JT. i wsp. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther*. **2020**;37:364-80.

SPIS TABEL, RYCIN I WYKRESÓW

Tabele

- Tabela 1. Klasyfikacja montrealaska wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Tabela 2. Skala Powella i Tucka.
- Tabela 3. Skala Schroedera lub skala Mayo.
- Tabela 4. Zmodyfikowana skala Mayo.
- Tabela 5. Klasyfikacja Truelove'a i Wittsa.
- Tabela 6. Skala Sutharlanda lub Skala Aktywności Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego.
- Tabela 7. Skala Rachmilewicz lub Skala Aktywności Klinicznej.
- Tabela 8. Zmodyfikowana Skala Nasilenia Truelove'a i Wittsa.
- Tabela 9. Skala Seo'a lub Skala Aktywności.
- Tabela 10. Skala Feagana.
- Tabela 11. Skala Montrealaska nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Tabela 12. Zmodyfikowana skala Barona.
- Tabela 13. Endoskopowy Indeks Rachmilewicz.
- Tabela 14. Endoskopowa skala nasilenia WZJG – UCEIS.
- Tabela 15. Klasyfikacja Mayo.
- Tabela 16. Grupy genów i ich związek ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nieswoiste choroby zapalne jelit.
- Tabela 17. Klasyfikacja wiedeńska.
- Tabela 18. Klasyfikacja montrealaska.
- Tabela 19. Skala Oxford.
- Tabela 20. Indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna.
- Tabela 21. Skala Harveya i Bradshawa.
- Tabela 22. Skala Cape Town.
- Tabela 23. Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna.
- Tabela 24. Prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Leśniowskiego-Crohna.
- Tabela 25. Skala Rutgeerts.
- Tabela 26. Skala BMI.

- Tabela 27. Typy otyłości.
- Tabela 28. Funkcje wybranych adipokin.
- Tabela 29. Zestawienie różnych sposobów określania otyłości brzusznej.
- Tabela 30. Przyczyny niedoboru wybranych składników odżywczych w ChLC i WZJG.
- Tabela 31. Kategorie oceny stanu odżywienia na podstawie wskaźnika CONUT.
- Tabela 32. Kategorie ryzyka stanu niedożywienia na podstawie wskaźnika GNRI.
- Tabela 33. Kategorie oceny stanu odżywienia na podstawie wskaźnika PNI.
- Tabela 34. Charakterystyka pacjentów z WZJG i ChLC.
- Tabela 35. Parametry antropometryczne stanu odżywienia.
- Tabela 36. Porównanie wartości kwestionariuszy i wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem.
- Tabela 37. Porównanie wartości wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem.
- Tabela 38. Wybrane parametry biochemiczne.
- Tabela 39. Parametry analizy składu ciała na podstawie bioelektrycznej impedancji.
- Tabela 40. Ocena zaawansowania klinicznego i endoskopowego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Tabela 41. Ocena zaawansowania klinicznego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Tabela 42. Ocena zaawansowania klinicznego i endoskopowego choroby Leśniowskiego-Crohna.
- Tabela 43. Ocena zaawansowania klinicznego choroby Leśniowskiego-Crohna.
- Tabela 44. Zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 6-miesięcznej.
- Tabela 45. Zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12-miesięcznej.
- Tabela 46. Zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 6- miesięcznej.
- Tabela 47. Zmiany statusu farmakologicznego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 12- miesięcznej.
- Tabela 48. Związek wartości antropometrycznych parametrów stanu odżywienia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z aktywnością kliniczną choroby na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo.

- Tabela 49. Związek wartości antropometrycznych parametrów stanu odżywienia u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z aktywnością kliniczną choroby na podstawie wskaźnika CDAI.
- Tabela 50. Porównanie parametrów bioelektrycznej impedancji u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w zależności od aktywności klinicznej na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo.
- Tabela 51. Porównanie parametrów bioelektrycznej impedancji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od aktywności klinicznej na podstawie wskaźnika CDAI.
- Tabela 52. Status farmakologiczny wyjściowy chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w zależności od stanu odżywienia na podstawie wskaźnika BMI.
- Tabela 53. Status farmakologiczny wyjściowy chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od stanu odżywienia na podstawie wskaźnika BMI.
- Tabela 54. Status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 12 -miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o wskaźniki antropometryczne.
- Tabela 55. Status farmakologiczny chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12- miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o wskaźniki antropometryczne.
- Tabela 56. Status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 12 -miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o parametry analizy składu ciała przy pomocy bioelektrycznej impedancji (BIA).
- Tabela 57. Status farmakologiczny chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 12- miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia w oparciu o parametry analizy składu ciała przy pomocy bioelektrycznej impedancji (BIA).
- Tabela 58. Status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w obserwacji 12- miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem (I).

- Tabela 59. Status farmakologiczny chorych z chorobą Leśniowskiego- Crohna w obserwacji 12 -miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem (II).
- Tabela 60. Status farmakologiczny chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12 -miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem (I).
- Tabela 61. Status farmakologiczny chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w obserwacji 12-miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem (II).

Ryciny

- Rycina 1. Lokalizacja wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Rycina 2. Mechanizm etiopatogenetyczny nieswoistych chorób zapalnych jelit.
- Rycina 3. Podział występowania zmian zapalnych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.
- Rycina 4. Następstwa występowania zaburzeń odżywienia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.
- Rycina 5. Wpływ komórek układu immunologicznego na rozwój stanu zapalnego w tkance tłuszczowej.
- Rycina 6. Efekt plejotropowy leptyny w ustroju człowieka.
- Rycina 7. Rozwój stanu zapalnego w otyłości.
- Rycina 8. Schemat postępowania badawczego przy pierwszym kontakcie z chorym.
- Rycina 9. Schemat postępowania badawczego w obserwacji 6- i 12-miesięcznej.

Wykresy

- Wykres 1. Wiek pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 2. Waga pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 3. BMI pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

- Wykres 4. Obwód talii (cm) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 5. WHR pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 6. MUAC (cm) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 7. Wskaźnik PNI pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 8. Liczba limfocytów krwi (%) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 9. Kreatynina (mg/dl) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 10. eGFR (ml/min) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 11. Żelazo ($\mu\text{g}/\text{dl}$) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 12. Masa tłuszczowa (kg) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 13. Wiek metaboliczny pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Wykres 14. Związek wskaźnika tłuszczu trzewnego ze zmodyfikowaną skalą Mayo u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

ZAŁĄCZNIK

Decyzja Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 280/2021

Bydgoszcz, 27.04.2021 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **27.04.2021 r.** przeanalizowała wniosek, który złożyła kierownik badania:

prof. dr hab. Maria Kłopocka

Katedra Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania

Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Bizuela

z zespołem w składzie

- **prof. dr hab. Maria Kłopocka, lek. Aleksandra Wileńska, dr n. med. Ariel Liebert**

w sprawie badania:

„Wpływ zaburzeń stanu odżywienia ze szczególnym uwzględnieniem otyłości, na profil bezpieczeństwa oraz skuteczność leczenia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania tajnego Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania na piśmie uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania, a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej pozytywnej opinii o badaniu ;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych uczestników badania, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu w ramach jednego dokumentu.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; adres zamieszkania lub PESEL lub nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i

podpis badanej osoby, a także klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, zgodnie z obowiązującym prawem (RODO).

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (27.04.2021 r.) do końca 2023 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

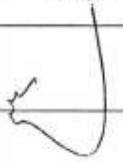

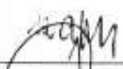
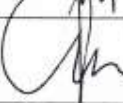
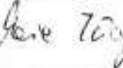
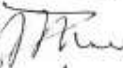
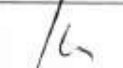
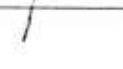
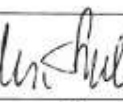

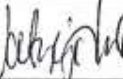
Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
prof. dr hab. Maria Kłopocka
Katedra Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Bizuela

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 27.04.2021 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	medycyna sądowa przewodniczący	
2.	Mgr prawa Joanna Poletek-Żygas	prawniczka zastępca przewodniczącego	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca	
4.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	
5.	Prof. dr hab. n med. Maria Kłopocka	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
7.	Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
8.	Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK	anestezjologia i intensywne terapia	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	duchowny	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	prawniczka	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	farmaceutka	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	pielęgniarka	