

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

„Rola stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit”

Lek. Michał Kloska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Marian Grzymiśławski

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Dorota Mańkowska - Wierzbicka

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych

Wydział Lekarski II

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2019

PODZIĘKOWANIA

Na powstanie i ostateczny kształt mojej pracy doktorskiej miało wpływ wiele osób, którym chciałbym w tym miejscu podziękować.

Przede wszystkim pragnę złożyć serdecznie podziękowania moim promotorom:

Prof. dr hab. n. med. Marianowi Grzymiśławskiemu

oraz

Dr n. med. Dorocie Mańkowskiej – Wierzbickiej.

Bez ich opieki merytorycznej, zaangażowania i życzliwości napisanie tej pracy nie byłoby możliwe.

Składam serdecznie podziękowania zespołowi z Katedry i Kliniki Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu w szczególności:

Prof. dr hab. n. med. Agnieszce Dobrowolskiej

za wsparcie, życzliwość i cenne uwagi.

Serdecznie dziękuję również zespołowi z Katedry Żywienia Człowieka Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, w szczególności:

Dr hab. n. med. Magdalenie Człapce – Matyasik

Prof. dr hab. n. med. Janowi Jeszce

oraz wszystkim pozostałym osobom zaangażowanym w prowadzenie badań w ramach projektu “Bioaktywna Żywność POIG 01.01.02-00-061/09” za wspianą współpracę.

Prace dedykuję mojej żonie Monice, rodzicom i teściom za wsparcie, motywację, cierpliwość i wyrozumiałość w trakcie pisania tej pracy.

Badanie przeprowadzono w oparciu o projekt pt. „Nowa żywność bioaktywna o zaprogramowanych właściwościach prozdrowotnych” PO IG 01.01.02-00-061/09 w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, Priorytet 1 Badania i rozwój nowoczesnych technologii, Działanie 1.1. Wsparcie badań naukowych dla budowy gospodarki opartej na wiedzy, Podziałanie 1.1.2. Strategiczne programy badań naukowych i prac rozwojowych.

Badanie przeprowadzono w ramach projektu “Bioaktywna Żywność POIG 01.01.02-00-061/09” we współpracy z Uniwersytetem Przyrodniczym w Poznaniu zgodnie z umową nr 37/DGZ/PN/2013 na przeprowadzenie badań żywieniowo-klinicznych w populacji osób chorujących na nieswoiste choroby zapalne jelit.

Na przeprowadzone badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (Uchwała nr 757/13; Aneks 1 nr 854/13; Aneks 2 nr 774/17).

WYKAZ SKRÓTÓW

AIEC - adherentno-inwazyjne E. coli AIEC (z ang. adherent-invasive E. coli)

AOPP – zaawansowane produkty utlenienia białek (z ang. advanced oxidation protein products)

APC – komórka prezentująca antygen (z ang. antigen presenting cells)

CCR6 – receptor chemokinowy typu 6 (z ang. chemokine receptor 6)

CDAI – skala aktywności choroby Leśniowskiego – Crohna (z ang. Crohn's disease activity index)

ChLC – choroba Leśniowskiego - Crohna

DC - komórki dendrytyczne (z ang. dendritic cells)

ECCO – Europejska Organizacja Choroby Crohna i Zapalenia Jelita Grubego (z ang. European Crohn's and Colitis Organisation)

FODMAP - dieta o małej zawartości fermentujących oligo-, di- i monosacharydów oraz polioli (z ang. low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols)

GALT - tkanka limfatyczna występująca w obrębie przewodu pokarmowego (ang.: Gut associated lymphoid tissue)

Gen NOD2 - gen NOD2 (z ang. nucleotide-binding oligomerization domain containing 2)

GPx – peroksydaza glutationowa (z ang. glutathione peroxidase)

GR – reduktaza glutationowa (z ang. glutathione reductase)

GSH – glutation zredukowany (z ang. Reduced glutathione)

GSSG – utleniona postać glutationu (z ang. Oxidized glutathione)

HLA - ludzkie antygeny leukocytarne (ang. human leukocyte antigens)

ICOSLG – indukowany ligand ko-stymulatora komórek T (z ang. Inducible T-cell co-stimulator ligand)

IFN- γ – interferon gamma

IL – interleukina

IL-5 – interleukina 5

IL-12 – interleukina 12

JAK2 – kinaza Janus 2 (z ang. Janus kinase 2)

LRR – powtarzalna domena bogata w leucynę (z ang. Leucine-rich repeat)

LRRK2 - powtarzalna kinaza bogata w leucynę 2 (z ang. Leucine-rich repeat kinase 2)

MHC - główny układ zgodności tkankowej (z ang. major histocompatibility complex MHC)

MDA – Dialdehyd malonowy (z ang. Malonyldialdehyde)

NChZJ – nieswoiste choroby zapalne jelit

OB – Odczyn Biernackiego

OCP – doustne środki antykoncepcyjne (z ang. (oral contraceptives)

oxLDL – utlenione LDL

PSC - pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (z ang. primary sclerosing cholangitis)

RFT – reaktywne formy tlenu

PPP - szlak pentozofosforanowy (z ang. pentose phosphate pathway PPP).

PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe (z ang. Polyunsaturated fatty acids)

PLT – płytki krwi

RFA – Reaktywne formy azotu

Skala Mayo DAI - skala aktywności choroby Mayo - Mayo DAI (z ang. Mayo Disease Activity index).

SOD – dysmutaza ponadtlenkowa (z ang. superoxide dismutase)

STAT3 – Przewodnik sygnału i aktywator transkrypcji 3 (z ang. Signal transducer and activator of transcription 3)

TAS - całkowity status antyoksydacyjny (z ang. TAS – total antioxidant status)

TBARS - substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (z ang. TBARSs - thiobarbituric acid reactive substances)

TLR - receptory Toll - podobne TLR (z ang. Toll-like receptors)

WBC – krwinki białe, leukocyty (z ang. white blood cells)

Wit C – witamina C

Wit E – witamina E

WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	9
1.1. DEFINICJA NIESWOISTYCH CHOROÓB ZAPALNYCH JELIT	9
1.2. EPIDEMIOLOGIA	10
1.3. ETIOPATOGENEZA	14
1.3.1. ROLA CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH W ETIOPATOGENEZIE NCHZJ	14
1.3.2. ROLA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO W ETIOPATOGENEZIE NCHZJ	16
1.3.3. ROLA CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH W ETIOPATOGENEZIE NCHZJ	21
2. OBJAWY NIESWOISTYCH CHOROÓB ZAPALNYCH JELIT	26
2.1. Objawy kliniczne	26
2.1.1. Objawy wrzodziejące zapalenie jelita grubego	26
2.1.2. Objawy choroby Leśniowskiego – Crohna	28
2.2. Diagnostyka nieswoistych chorób zapalnych jelit	31
2.2.1. Diagnostyka wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	31
2.2.2. Diagnostyka choroby Leśniowskiego – Crohna	32
2.3. Leczenie nieswoistych chorób zapalnych jelit	32
2.3.1. Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	32
2.3.2. Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna	34
3. STRES OKSYDACYJNY	37
4. STRES OKSYDACYJNY W NIESWOISTYCH CHOROBYCH ZAPALNYCH JELIT	44
4.1. Zawansowane produkty utlenienia białek (AOPP)	45
4.2. Izoprostany	45
4.3. MDA - Dialdehyd malonowy	46
4.4. Utlenione LDL (oxLDL)	46
4.5. Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD)	47
4.6. Całkowity status antyoksydacyjny (TAS)	48
4.7. Glutation zredukowany (GSH)	48
4.8. Peroksydaza glutationowa (GPx)	48
4.9. Reduktaza glutationowa (GR)	49
4.10. Bilirubina całkowita	49
4.11. Witamina C	49
4.12. Witamina E	50
5. CEL PRACY	53
6. MATERIAŁ I METODY	54
6.1. Charakterystyka grupy badanej	54
6.2. Metodyka badań	57

6.3. Statystyka	59
7. WYNIKI	60
7.1. Porównanie stężenia produktów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w chorobie Leśniowskiego Crohna, w zależności od stopnia nasilenia choroby.	60
7.2. Porównanie stężenia produktów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w zależności od stopnia nasilenia choroby	68
7.3. Porównanie stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów z markerami stanu zapalnego w NChZJ w zależności od stopnia nasilenia choroby	72
7.4. Porównanie stężenia parametrów stresu oksydacyjnego oraz antyoksydantów pomiędzy osobami chorującymi na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego – Crohna	78
7.5. Porównanie wpływu niedożywienia na stężenie parametrów stresu oksydacyjnego oraz antyoksydantów, u osób chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego – Crohna	83
8. DYSKUSJA	88
9. WNIOSKI	100
10. STRESZCZENIE	101
11. SUMMARY	103
12. SPIS TABEL	105
13. SPIS RYCIN	108
14. PIŚMIENNICTWO	110

1. WSTĘP

1.1. DEFINICJA NIESWOISTYCH CHORÓB ZAPALNYCH JELIT

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to grupa przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego o nie do końca poznanej etiologii, występujących przeważnie w społeczeństwach krajów rozwiniętych. Wśród przyczyn ich powstania znaczną rolę przypisuje się interakcji czynników środowiskowych, genetycznych oraz immunologicznych [2, 3]. Do grona NChZJ zalicza się wrzodziejące zapalenie jelita grubego, chorobę Leśniowskiego - Crohna, niesklasyfikowane nieswoiste zapalenie jelit oraz nieokreślone zapalenie jelit.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest to przewlekła choroba zapalna błony śluzowej jelita grubego, cechująca się brakiem tworzenia ziarnin widocznych w materiale biopsyjnym. Zapalenie błony śluzowej w początkowym okresie choroby obejmuje odbytnicę i może stopniowo przez ciągłość zająć pozostałe części jelita grubego [3].

Choroba Leśniowskiego - Crohna (ChLC) jest to przewlekła choroba, która może zaatakować każdy odcinek przewodu pokarmowego, przy czym najczęściej zlokalizowana jest w końcowym odcinku jelita cienkiego. Zapalenie ma charakter miejscowy oraz pełnościenny, często powikłany tworzeniem przetok, ropni i zwężeń światła jelita. Obraz histopatologiczny charakteryzuje się występowaniem przewlekłego stanu zapalnego oraz tworzeniem ziarnin. ChLC podobnie jak WZJG charakteryzuje się zmiennym przebiegiem w postaci zaostrzeń i remisji [4].

Niesklasyfikowane nieswoiste zapalenie jelit jest terminem odnoszącym się do przypadków choroby, w których nie można jednoznacznie różnicować wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego – Crohna oraz innych przyczyn zapalenia jelita. Odnosi się to do sytuacji, kiedy wykonano pełną diagnostykę obejmującą badanie przedmiotowe, podmiotowe, diagnostykę endoskopową, radiologiczną oraz histopatologiczną [3].

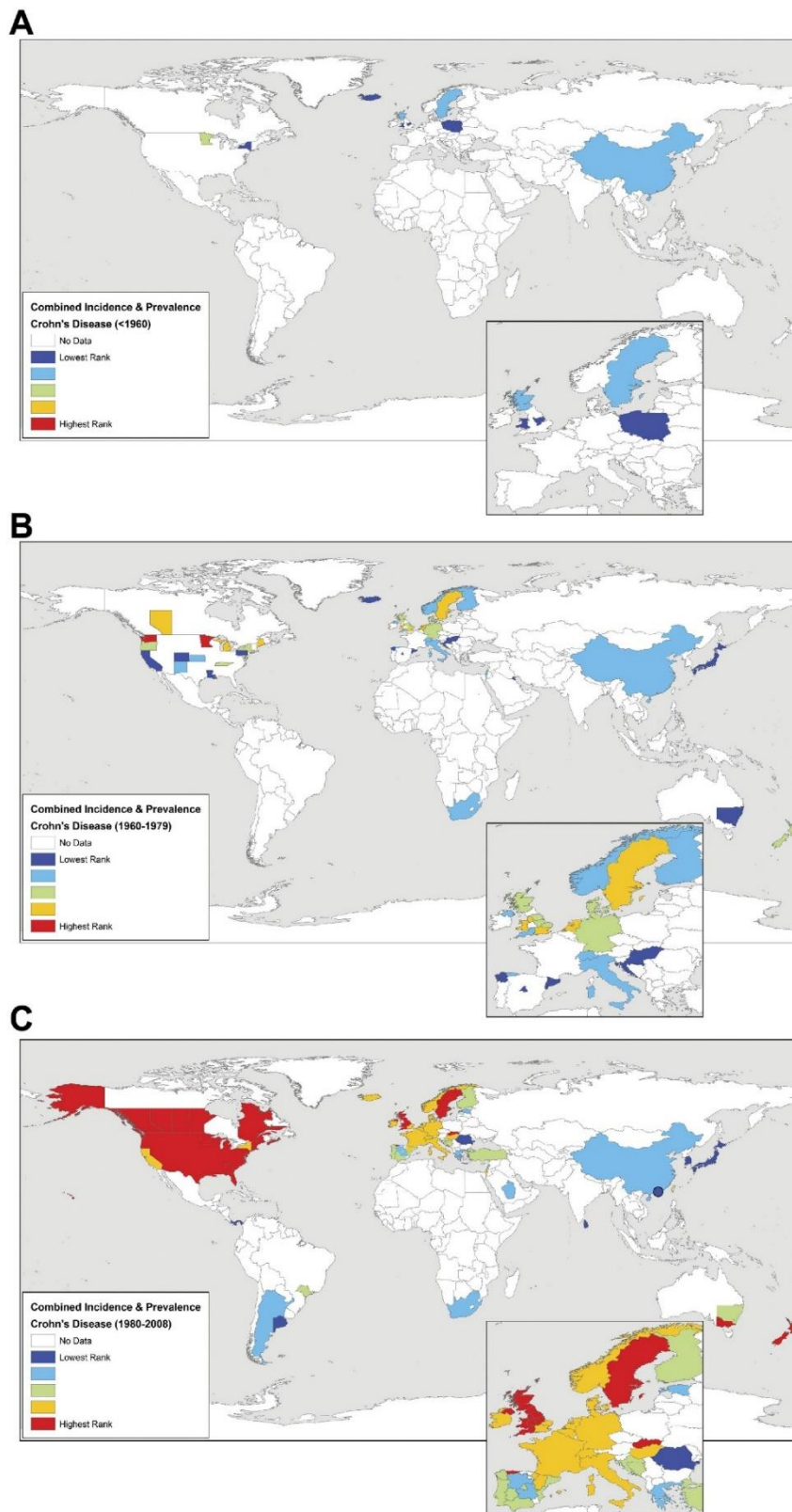
Nieokreślone zapalenie jelit jest terminem zarezerwowanym dla histopatologicznej oceny materiału z biopsji, w którym jednocześnie występują cechy wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego – Crohna [3].

1.2. EPIDEMIOLOGIA

W latach 80 –tych i 90 –tych pacjenci chorujący na NChZJ stanowili niewielki odsetek hospitalizowanych pacjentów na oddziałach gastroenterologicznych. Obecnie trend ten zupełnie się odwrócił i NChZJ dominują wśród jednostek chorobowych odpowiedzialnych za hospitalizację. Ze względu na ciężkie przebiegi zaostrzeń, często konieczność indukowania remisji lekami dożylnymi, czy też konieczność stosowania leczenia żywieniowego, pacjenci ci dominują wśród chorych długotrwale hospitalizowanych na tych oddziałach, generując tym samym olbrzymie koszty leczenia.

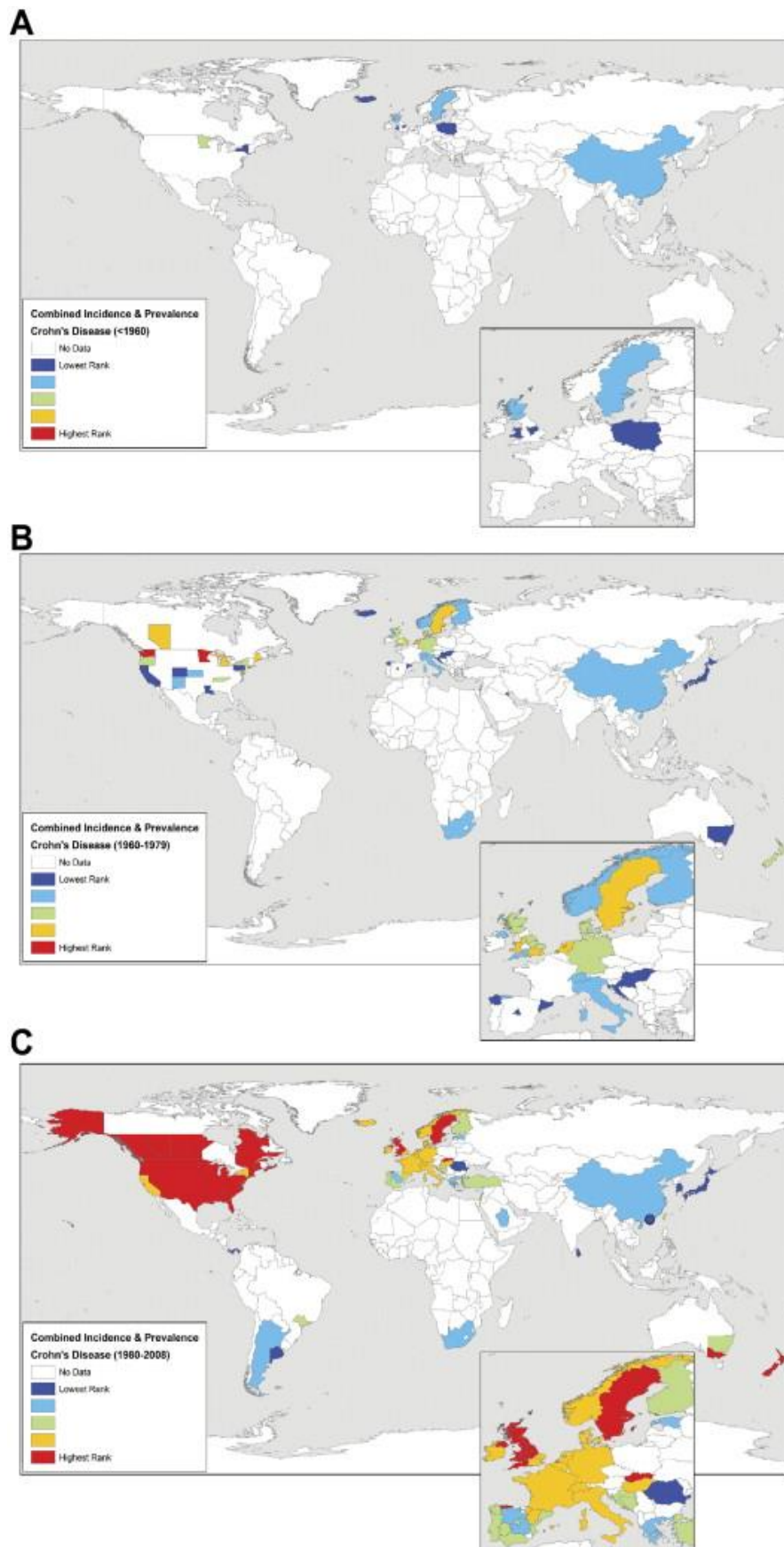
Obecnie szacuje się, że ponad 1 milion osób w USA i ponad 2,5 miliona osób w Europie choruje na NChZJ [5]. Zapadalność na WZJG i ChLC wzrosła w Europie odpowiednio z 6/100000 i 1/100000 osób na rok w 1962r. do 9,8/100000 i 6.3/100000 osób w roku 2010 [6]. Tradycyjnie uważa się, że choroba dominuje w „krajach zachodu”, jednak w ostatnich dekadach obserwowany jest stały przyrost liczby chorych w krajach, w których zapadalność i chorobowość była do tej pory niska. Do tych krajów zaliczane są państwa Europy Wschodniej [1, 7], Ameryki Południowej [8] i Azji [1, 9]. Ryciny 1 i 2 przedstawiają stały wzrost zapadalności i chorobowości na ChLC i WZJG według raportów z poszczególnych krajów [1]. W ostatniej dekadzie obserwujemy jednak coraz częściej stabilizującą się zapadalność, lub tylko niewielki jej przyrost dla NChZJ, a w przypadku WZJG nawet zmniejszenie zapadalności [1, 10]. Widać to również na załączonej rycinie 3 pokazującej czasowe trendy w zapadalności na NChZJ przeanalizowane przez Molodecky NA. i wsp. na podstawie 107 badań, które objęły co najmniej 10 letnie okresy obserwacji [1].

Szczyt zachorowalności na NChZJ mieści się w przedziale wiekowym odpowiednio dla WZJG w 20 – 40 roku życia oraz dla ChLC w 15-25 roku życia [11]. Częstość zachorowań na NChZJ jest nadal mniejsza u dzieci niż u osób dorosłych, chociaż obserwuje się tendencje do wzrostu zachorowań również w tej grupie wiekowej. Bardzo ciekawym zagadnieniem jest pojawienie się pierwszych objawów choroby u osób starszych i wydaje się, że problem NChZJ w tej grupie wiekowej jest dużo większy niż do tej pory sądzono [8].



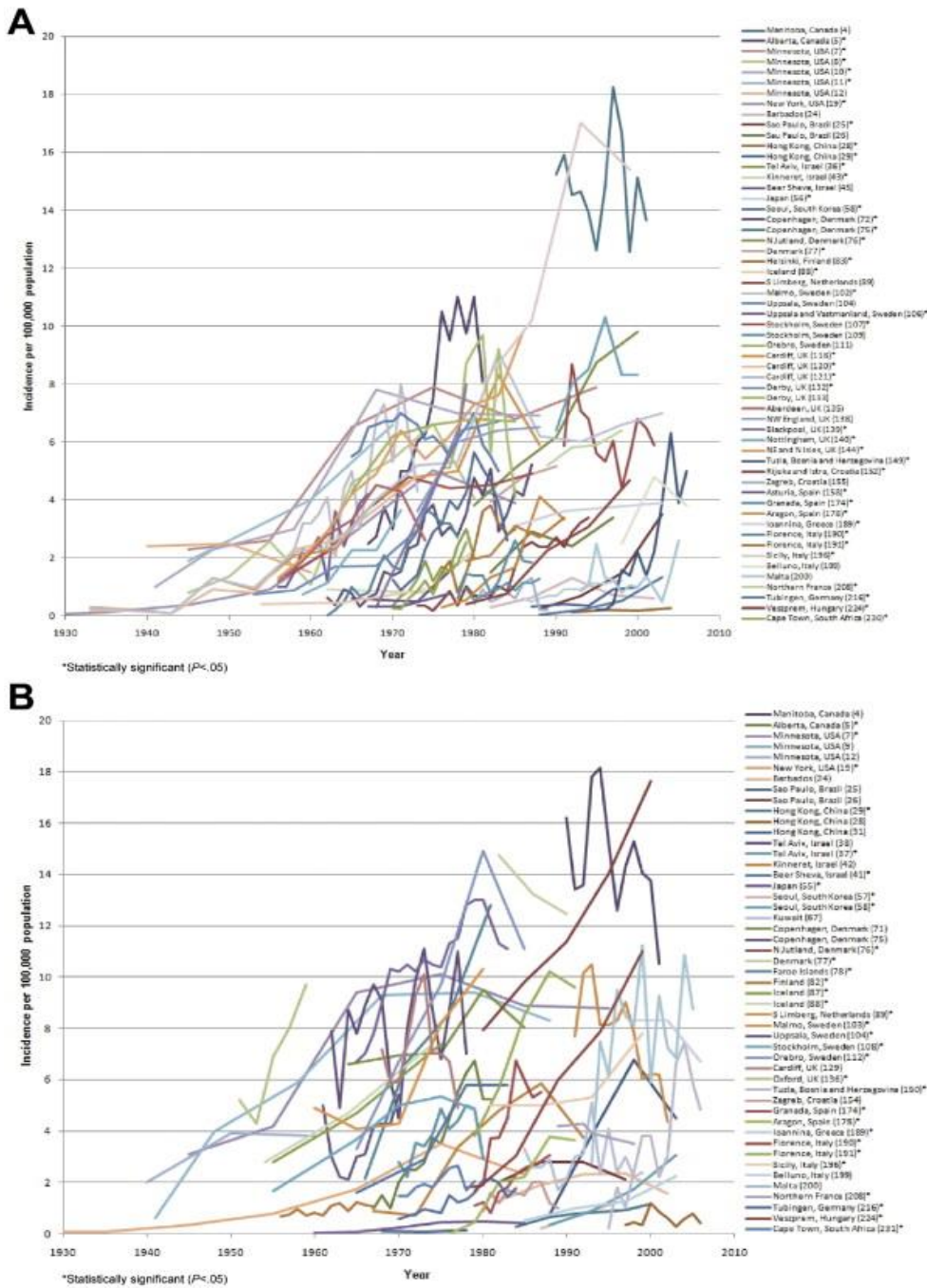
Rycina 1.

Zapadalność i chorobowość ChLC na świecie, wg raportów z poszczególnych krajów. Dane (A) przed 1960, (B) od 1960 do 1979 i (C) po 1980. Wartości zapadalności i chorobowości zostały skategoryzowane w kwantylach od niskiego (ciemno i jasno niebieski) do średniego (zielony) do wysokiego (żółty i czerwony) występowania choroby [1].



Rycina 2.

Zapadalność i chorobowość WZJG na świecie, wg raportów z poszczególnych krajów. Dane (A) przed 1960, (B) od 1960 do 1979, i (C) po 1980. Wartości zapadalności i chorobowości zostały skategoryzowane w kwantylach od niskiego (ciemno i jasno niebieski) do średniego (zielony), do wysokiego (żółty i czerwony) występowania choroby [1].



Rycina 3.

Trend czasowy współczynnika zapadalności dla badań, które udokumentowały dane z co najmniej 10 letniego okresu, z co najmniej trzema oznaczeniami w czasie dla (A) ChLc, (B) WZJG [1].

Liczne publikacje dowodzą również, że rasa i przynależność do grupy etnicznej odgrywają znaczną rolę w zachorowalności na NChZJ w tym badania przeprowadzone w 2013 roku USA wykazujące większą chorobowość wśród populacji rasy białej niż wśród afroamerykanów, latynoamerykanów oraz mniejszości azjatyckiej [12].

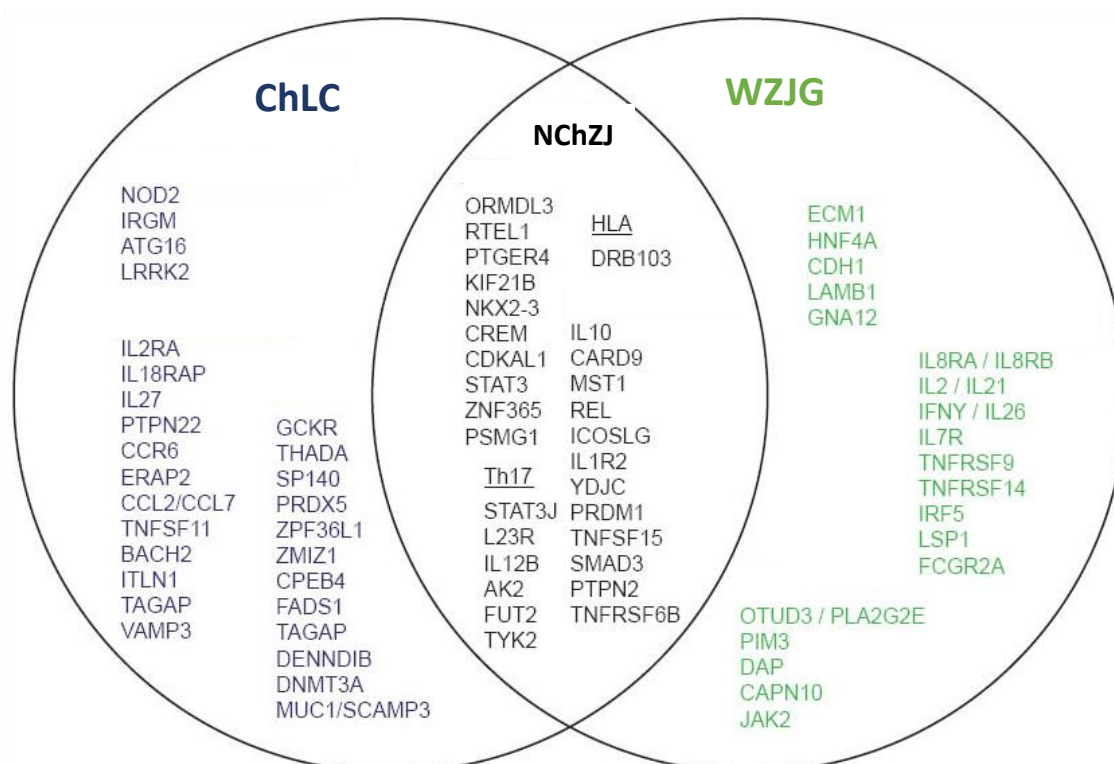
1.3. ETIOPATOGENEZA

Etiologia NChZJ nie została do tej pory w pełni wyjaśniona. Liczne badania dowodzą, że główną rolę w rozwoju tych chorób odgrywiają czynniki immunologiczne, predyspozycje genetyczne, uwarunkowania środowiskowe, jak również zmiany w obrębie mikroflory jelitowej a przede wszystkim ich współdziałanie.

1.3.1. ROLA CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH W ETIOPATOGENEZIE NChZJ

Na rolę jaką odgrywiają czynniki genetyczne w rozwoju NChZJ zwrócono początkowo uwagę dzięki badaniom epidemiologicznym na przełomie lat 80-tych i 90-tych, w których wykazano zwiększoną zachorowalność na WZJG i ChLC u najbliższych krewnych osób chorych, jak i również u bliźniąt jednojajowych [13, 14]. Współczesne dane wskazują na występowanie NChZJ wśród bliźniąt jednojajowych w 20-50% [15]. Rodzinne występowanie WZJG stwierdza się u 6-7% chorych, a ryzyko rozwoju choroby u krewnego pierwszego stopnia szacuje się na ok 5%. Dane dotyczące ChLC wskazują natomiast, że 2-14% osób chorujących na ChLC ma krewnego pierwszego stopnia z tą chorobą i aż 5 - 16 % z którąkolwiek NChZJ [16]. Dzięki tym obserwacjom zainteresowanie podłożem genetycznym w NChZJ znacznie wzrosło, co zaowocowało identyfikacją pierwszego genu zwiększającego ryzyko zachorowania, a mianowicie genu NOD2 w 2001 roku [17, 18]. Kolejna dekada badań przyczyniła się do ogromnego rozwoju wiedzy w tym zakresie i dzięki temu zidentyfikowano 201 różnego rodzaju genów lub loci zwiększających ryzyko rozwoju NChZJ. Wśród tych 201 genów lub loci, większość wydaje się być związana z wieloma podtypami nieswoistych chorób zapalnych jelit, 27 wiąże się ze zwiększeniem ryzyka WZJG, natomiast 37 jest specyficznych dla ChLC, co uwzględniono na rycinie 4 [17]. Niezwykle istotnym faktem poznany w trakcie badań genetycznych było stwierdzenie licznych genów/loci, których efekt działania zarówno w WZJG jak i ChLC jest ten sam. Pozwala to założyć, że mechanizmy biorące udział w rozwoju tych chorób są zbliżone, z jednym interesującym wyjątkiem, a mianowicie genem NOD2. Gen ten cechuje się największym ryzykiem rozwoju ChLC, jednocześnie wykazując znaczne działanie protekcyjne wobec rozwoju WZJG [19]. Protekcyjnie wobec WZJG działa również gen PTPN22, natomiast w przypadku ChLC wykazano ochronne

działanie genów IL23R i CARD9 [20]. Dalsze obserwacje predyspozycji genetycznych doprowadziły również do powiązania głównego układu zgodności tkankowej (z ang. major histocompatibility complex MHC) z ryzykiem wystąpienia ChLC, co więcej obecnie wiadomo, że rola HLA może odpowiadać za 10-33% całego ryzyka genetycznego związanego z chorobą Leśniowskiego - Crohna [21]. Pozostałe wybrane geny związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju NChZJ zostały opisane w tabeli 1.



Rycina 4 Loci nieswoistych chorób zapalnych jelit, reprezentowane przez nazwę głównego genu. Loci związane z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit pokazane są na czarno, Chorobą Leśniowskiego – Crohna na niebiesko i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego na zielono [19].

Tabela 1 Wybrane geny związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na NChZJ i ich funkcje.

Nazwa genu	Ryzyko zachorowania	Przypuszczalny wpływ na ryzyko zachorowania:	
NOD2/ CARD 15	ChLC	Proteina CARD 15 zawiera powtarzające się sekwencję bogate w leucynę (LRR leucine rich repeats). LRR jest istotna w wiązaniu bakterii, rozpoznawaniu dwupeptydu muramyłowego (MDP – dimuramyl peptide) pochodzącego z bakteryjnego peptydoglikanu. Połączenie MDP z LRR powoduje aktywację NF-κB i zależną od niego odpowiedź immunologiczną. Mutacja prowadzi do upośledzonej odpowiedzi immunologicznej początkowo poprzez nasilenie stanu zapalnego, a następnie jego zmniejszenia. Upośledza również autofagię bakterii oraz wpływa na skład mikrobioty jelitowej	[22] [23]
IL10R	ChLC, WZJG	Upośledza wytwarzanie i funkcję przeciwzapalną makrofagów w jelicie i szpiku kostnym	[24]
CCR6	ChLC	Wpływa na migrację i różnicowanie leukocytów	[25]
IL12B	ChLC	Wpływa na proces przewlekłego zapalenia	[25]
STAT3 JAK2	ChLC	Wpływa na aktywację limfocytów T	[25]
LRRK2	ChLC	Zwiększa autofagię przez zmutowane komórki	[25]
ICOSLG	ChLC	Wpływa na prezentację antygenów i regulację limfocytów T	[25]
ATLG16L1	ChLC	Upośledza zjawisko autofagii	[26]
IRGM	ChLC	Upośledza zjawisko autofagii	[27]

1.3.2. ROLA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO W ETIOPATOGENEZIE NCHZJ

Mimo że, etiologia NCHZJ nie została do końca wyjaśniona, znamienita ilość badań wskazuje na to, że choroba rozwija się również wskutek nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej u osób predysponowanych genetycznie. Całość tkanki limfatycznej przewodu pokarmowego określa się mianem GALT (z ang. gut associated lymphoid tissue), która odgrywa wiodącą rolę w ochronie przed ogromną liczbą mikroorganizmów kolonizujących jelita i stanowi największą część masy tkanki limfatycznej całego organizmu. Jedną z jej podstawowych funkcji

jest utrzymanie integralności bariery jelitowej, która jest niezbędna do zachowania homeostazy jelitowej [28].

Pierwszą warstwą ochronną światła przewodu pokarmowego jest produkowany przez komórki gobletowe śluz, który nie tylko fizycznie oddziela błonę śluzową od mikroorganizmów i innych szkodliwych czynników znajdujących się w świetle jelita, ale również chroni przed nimi układ immunologiczny. Warstwa śluzowa zawiera również ogromną ilość IgA i peptydów o działaniu antybakteryjnym wydzielanych przez komórki Panetha.

Kolejną warstwę ochronną stanowią komórki błony śluzowej przewodu pokarmowego zawierające komórki Panetha wydzielające defenzyny, komórki gobletowe oraz komórki enterochromafilne odpowiadające za funkcje neuroendokrynne. Za nieprzepuszczalność i funkcje tej warstwy odpowiedzialne są ścisłe połączenia międzykomórkowe i koneksyny [29-31].

Część układu immunologicznego o najbardziej wyspecjalizowanej funkcji w obrębie przewodu pokarmowego skupiona jest w obrębie kępek Peyera, które są grudkami limfatycznymi skupionymi wokół błony śluzowej i podśluzowej jelita. Kępki Peyera zawierają centralne skupisko limfocytów B, otoczone strefą bogatą w limfocyty T oraz skupiska tzw. komórek M, które są zdolne do fagocytozy i transcytozy bakterii oraz antygenów ze światła jelita i prezentowania ich komórkom dendrytycznym stymulując tym samym odpowiedź immunologiczną [31, 32].

Zarówno w WZJG jak i ChLC dochodzi do zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego i kontaktu układu immunologicznego z ogromną ilością antygenów światła przewodu pokarmowego. W przypadku ChLC stwierdzono większą niż u osób zdrowych przepuszczalność błony śluzowej. Przepuszczalność bariery jelitowej była jeszcze większa u osób z rodzinną ChLC charakteryzującą się występowaniem mutacji genu NOD2/CARD15 i znacznie przewyższała zmiany w sporadycznej ChLC [33]. Dalsze badania pozwoliły również na ustalenie podłoża genetycznego uszkodzenia śluzowej bariery ochronnej, w tym m.in. mutacji genu MUC1 prowadzącej do zmniejszonego wydzielania śluzu w obrębie przewodu pokarmowego [34].

Proces autofagii zdaje się być kolejnym elementem immunologicznej odpowiedzi komórkowej, w której dochodzi to istotnych zaburzeń w NChZJ. Autofagia jest procesem katabolicznym odpowiedzialnym za degradację białek i uszkodzonych organelli komórkowych zachodzącym głównie w lizosomach. W regulacji autofagii ogromną rolę odgrywają czynniki

genetyczne, w tym ATG16L1 oraz IRGM. Do tej pory jednak mimo licznych badań nie udało się jednoznacznie ustalić ich roli w rozwoju zapalenia jelit [26, 27, 35].

Duże znaczenie w rozwoju NChZJ ma również funkcja receptorów Toll – podobnych (z ang. Toll-like receptors, TLR) zlokalizowanych w obrębie układu immunologicznego przewodu pokarmowego. Stymulacja TLR może prowadzić do rozwoju i podtrzymania przewlekłego stanu zapalnego. Receptory te występują głównie w obrębie komórek nabłonka błony śluzowej, komórek Panetha, limfocytach B, komórkach NK, makrofagach, neutrofilach, komórkach dendrytycznych oraz wielu innych [36, 37]. Przy rozwoju procesów chorobowych w obrębie przewodu pokarmowego dochodzi do nadmiernej ekspresji TLR w obrębie komórek, co przedstawiono w tabeli 2. Zarówno czynniki genetyczne, środowiskowe jak i układ odpornościowy gospodarza odgrywają znaczącą rolę w regulacji TLR w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. TLR są również stymulowane poprzez endogenne lub egzogenne uszkodzenie nabłonka przewodu pokarmowego, w tym antygeny bakteryjne, które poprzez stymulację TLR prowadzą do zwiększonej ekspresji NF- κ B i zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych. Stymulacja TLR zależy również od funkcji genu NOD2, którego utrata funkcji prowadzi do ograniczonego zahamowania stymulacji TLR i nasilenia procesów zapalnych [37, 38].

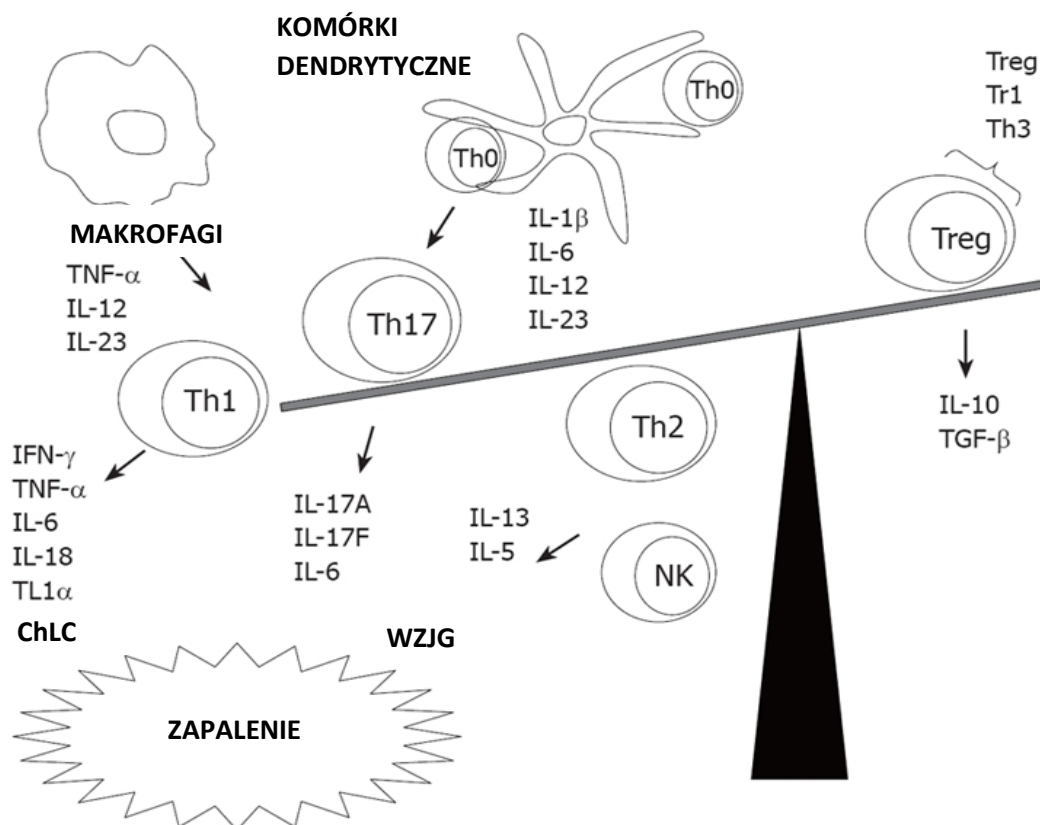
Tabela 2 Ludzkie TLR i ich wpływ na rozwój NChZJ [39].

Receptor	Powiązanie z ryzykiem choroby	
TLR 1	WZJG, PANCOLITIS	
TLR 2	WZJG, PANCOLITIS	
TLR 4	↑ ryzyka zachorowania na NChZJ	
TLR 5	↓ ryzyka zachorowania na NChZJ	
TLR 6	↓ zapadalności na zapalenie odbytnicy w NChZJ	
TLR 9	↑ ryzyka zachorowania na ChLC	

Nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna w ChLC, jak i również WZJG dotyczy głównie subpopulacji limfocytów T i wytwarzanych przez nie cytokin, przeważnie o charakterze prozapalnym. Przez wiele lat uważano, że w przypadku ChLC dominuje odpowiedź Th1 – zależna wraz ze zwiększonym wytwarzaniem IL-12, TNF- α i IFN- γ , natomiast we WZJG przeważa odpowiedź Th2 – zależna z nadmierną produkcją IL-4, IL-5, oraz IL-13. W świetle najnowszych

badania ww. podział nie wydaje się jednak wyjaśniać złożonego charakteru zachodzących procesów, a coraz większą rolę przypisuje się limfocytom Th17 oraz interleukinom: IL-17 i IL-23 [27, 40]. Postęp wiedzy pozwala również przypuszczać, że odpowiedź humoralna odgrywa głównie rolę w podtrzymaniu i nasileniu stanu zapalnego, prawdopodobnie jednak nie stanowi głównej przyczyny w zapoczątkowaniu procesu chorobowego w obrębie jelit [30].

W przypadku prezentacji antygeny limfocytowi Th przy współudziale licznych cytokin dochodzi do różnicowania limfocytów na subpopulacje i ich wzajemne współdziałanie. Wytwarzany przez limfocyty Th1 interferon gamma (IFN- γ) zmniejsza proliferację limfocytów Th2, podczas gdy IL-4, IL-10 i IL-13 wytwarzane przez limfocyty Th2 hamują proliferację limfocytów Th1. W przypadku odpowiedzi Th1-zależnej dochodzi do dalszego wydzielania cytokin głównie o charakterze prozapalnym. W odpowiedzi Th2-zależnej wytwarzane są cytokiny regulatorowe (Treg), hamujące odpowiedź Th1 zależną. Także zaburzenia dotyczące współzależności układu Th1/Th2 doprowadzają do nasilenia procesu zapalnego wskutek zwiększenia wydzielania cytokin prozapalnych (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) lub hamowania wydzielania cytokin o charakterze przeciwzapalnym (IL 4,10, 13) [41] co zobrazowane jest na rycinie 5 [42].



Rycina 5 Zaburzenie równowagi cytokinowej pomiędzy komórkami efektorowymi, a T regulatorowymi (Treg) w NChZJ wg Sanchez-Munoz F. i wsp. w modyfikacji własnej [42].

Coraz więcej badań wskazuje również na znaczną rolę limfocytów Th17 w patogenezie NChZJ. Funkcja limfocytów Th17 nie została do końca wyjaśniona, jednak liczne badania wskazują na jej zwiększoną ekspresję w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, w rozwoju przewlekłego zapalenia, jak również w odpowiedzi immunologicznej na antygeny pozakomórkowe, nie rozpoznawane w pełni przez odpowiedź Th1 oraz Th2 zależną. Zwiększone stężenie limfocytów Th 17, wytwarzających IL-17, IL-2 oraz, IL-23 zostało wykazane zarówno w przypadku ChLC jak i WZJG [43]. Aktualne doniesienia sugerują, że limfocyty Th17 prawdopodobnie wywierają protekcyjny efekt w obrębie przewodu pokarmowego w trakcie zachowanej homeostazy jelitowej, jednakże mogą również indukować niekontrolowaną odpowiedź zapalną w warunkach dysbiozy. Stanowi to jeden z dowodów tłumaczących korzystny wpływ probiotyków stosowanych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit [44]. Sanchez-Munoz F. i wsp. przedstawili analizę roli cytokin i komórek zaangażowanych w ich produkcję oraz ich udział w rozwoju WZJG i ChLC, co przedstawia tabela 3 [42].

Tabela 3 Rola cytokin i szlaków komórkowych zaangażowanych w ich wytwarzanie u pacjentów z NChZJ [42].

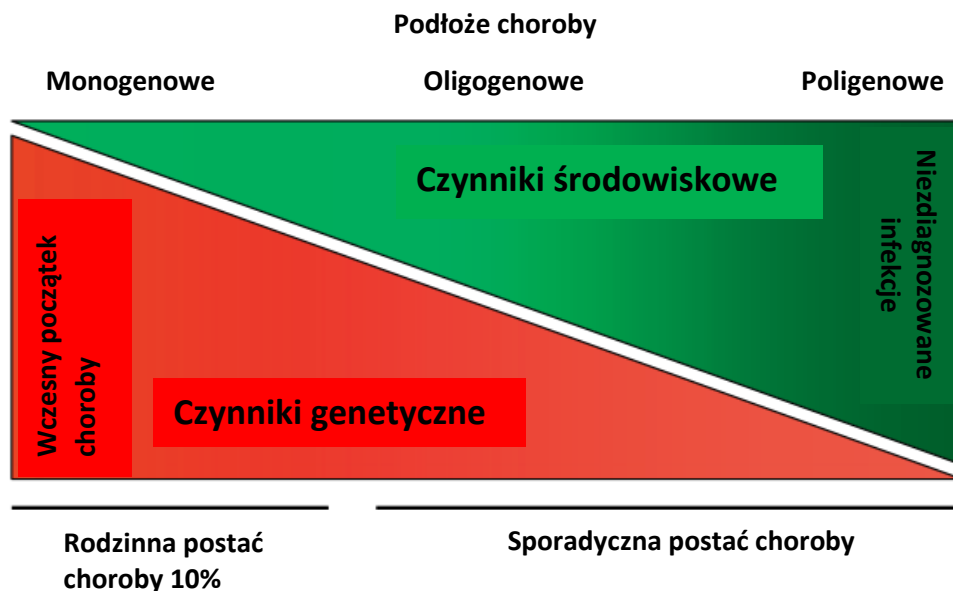
Cytokina	WZJG	ChLC	komórki zaangażowane w produkcję
TNF- α	nadekspresja	nadekspresja	makrofagi
TL1- α	nieznana	nadekspresja	Th1
IL-6	nadekspresja	nadekspresja	makrofagi, Th17, komórki dendrytyczne i inne
IL-18	nie	tak, ale nie u wszystkich chorych	makrofagi
TGF- β	niejasna rola, możliwe upośledzenie szlaków sygnałowych	niejasna rola, możliwe upośledzenie szlaków sygnałowych	Th0, Th3, Treg
IL-10	niejasna	nadekspresja	Tr1 i Breg
IL-4	niejasna	niejasna	Th2, NK
IL-12	nadekspresja	nadekspresja	makrofagi, komórki dendrytyczne
IL-23	tak	tak	makrofagi, komórki dendrytyczne
IL-27	niejasna	nadekspresja	komórki prezentujące antygen

IL-17	nadekspresja	nadekspresja	Th17
IL-13	nadekspresja	nie	Th1, NK
IL-5	nadekspresja	nie	Th2, NK

1.3.3. ROLA CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH W ETIOPATOGENEZIE NChZJ

Znaczący wzrost zachorowań na NChZJ na świecie, początkowo w rozwiniętych krajach zachodu, a wraz z dynamicznym rozwojem ekonomicznym pozostałej części świata, również świadczy o roli czynnik środowiskowych w rozwoju tych chorób. Potwierdzają to dane zebrane przez Probert CS. i wsp. wykazujące znaczny wzrost zachorowań na NChZJ wśród imigrantów, zwłaszcza w drugim pokoleniu, pochodzących z rejonów o niskiej zachorowalności [45].

W modelu zaproponowanym przez Kaser A. i wsp. uwzględniono różnice w rozwoju sporadycznych postaci NChZJ, które reprezentują znamienitą większość wśród osób chorych i rodzinnych postaci NChZJ. Zwrócono tu uwagę na podłoże monogenowe, oligogenowe i poligenowe choroby oraz zależność między nimi, a czynnikami środowiskowymi zwiększającymi ryzyko zachorowania na NChZJ. Przedstawiono to na rycinie 6 [46].



Rycina 6 Zaproponowany przez Kaser A. i wsp. model rozwoju NChZJ, uwzględniający zależność pomiędzy podłożem genetycznym choroby, a wpływem czynników środowiskowych w rozwoju NChZJ [46].

Względnie szybko zwrócono również uwagę na rolę palenia papierosów w przebiegu NChZJ. Interesującym jest fakt jego korzystnego wpływu we WZJG i wręcz przeciwnego negatywnego oddziaływania na przebieg ChLC. W przypadkach dotyczących WZJG choroba często dotyczy osób rzucających palenie lub byłych palaczy. Zaleca się w tym zakresie wzmożoną czujność i obserwację pacjentów, nawet przez kilka lat po rzuceniu palenia [47]. Istnieją również dowody świadczące, że palenie w przebiegu WZJG może zmniejszać ryzyko kolektomii, jak również na to, że niewielka ilość spalanych dziennie papierosów może wydłużać czas trwania remisji w nawracających postaciach choroby [48, 49]. Niezależnie od tych wniosków, pacjentom chorującym na NChZJ powinno się rekomendować rzucenie palenia. W przypadku ChLC skutki palenia obrazują się wyłącznie negatywnie. Choroba charakteryzuje się cięższym przebiegiem, większą liczbą hospitalizacji i przeprowadzonych operacji, jak i również częstszym stosowaniem leczenia immunosupresyjnego [50]. Wykazano także zwiększoną częstość występowania pozajelitowych manifestacji u chorych palących z ChLC [51].

Z czasem zaczęto zwracać również uwagę na zwiększona zachorowalność, jak również na częstsze zaostrzenia choroby wyindukowane lekami. Najwcześniej udowodniono niekorzystny wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych, zarówno przy indukowaniu choroby jak i późniejszych zaostrzeń [52]. Wykazano też związek ze stosowaniem środków antykoncepcyjnych, a ChLC. Co ciekawe, jak wykazał Katschinski B. i wsp. zarówno palenie papierosów jak i stosowanie środków antykoncepcyjnych ma wpływ na rozwój ChLC, natomiast ekspozycja na oba czynniki dalej tego ryzyka nie zwiększała [53]. Kolejne badania wykazały również związek izotretynoiny i antybiotyków z NChZJ [54, 55].

Karmienie piersią poprzez wczesną ekspozycję błony śluzowej przewodu pokarmowego na ogromną liczbę antygenów dostarczanych z mlekiem matki okazało się korzystne. Guo AY. i wsp. wykazali, że karmienie piersią w okresie niemowlęcym wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zabiegu operacyjnego w przyszłości. Wykazali oni również, że wczesna ekspozycja na dym papierosowy zwiększała to ryzyko, potwierdzając szkodliwy wpływ dymu papierosowego, w tym nawet wdychanego biernie [56].

Znaczną rolę w regulacji dolegliwości przewodu pokarmowego odgrywa również rodzaj diety. Wśród pacjentów chorujących na NChZJ znaczna większość stosuje dietę eliminacyjną, celem kontroli dolegliwości oraz uniknięcia zaostrzenia choroby [57]. Część spożywanych produktów, zwłaszcza wchodzących w skład tzw. „zachodniej diety”, czyli pokarmów bogatych w

tłuszcze, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, kwasy tłuszczowe omega-6, czy też mięso, zwiększa ryzyko NChZJ. Natomiast dieta bogata we włókniak i owoce zmniejsza ryzyko rozwoju ChLC, a dieta bogata w warzywa zmniejsza to ryzyko w przypadku WZJG [58]. Prince AC. i wsp. wykazali natomiast, że popularna obecnie dieta o niskiej zawartości składników FODMAP, czyli o małej zawartości fermentujących oligo-, di- i monosacharydów oraz polioli (z ang. low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols, FODMAP), zmniejsza dolegliwości z przewodu pokarmowego, w tym prowadzi do mniejszej liczby wypróżnień i poprawy konsystencji stolca [59].

Analizując wpływ czynników infekcyjnych na zaostrzenia NChZJ, rozpoczęto poszukiwania korelacji pomiędzy nimi, a rozwojem WZJG i ChLC. Przez lata liczne bakterie wiązano z etiologią NChZJ w tym: *Listeria monocytogenes*, *Chlamydie trachomatis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichie coli*, czy też wirus Cytomegalii [60]. W rozwoju ChLC zwrócono uwagę zwłaszcza na adherentno-inwazyjne *E. coli* (z ang. adherent-invasive *E. coli*, AIEC). Obecnie sugeruje się, że ten patobiont, czyli bakterie, która w normalnych warunkach pozostaje w symbiozie z organizmem człowieka, może przy sprzyjających warunkach środowiskowych zwiększać ryzyko choroby u osób o odpowiednich predyspozycjach genetycznych. Opisane już w poprzednim rozdziale geny upośledzające mechanizm autofagii, m.in *ATG16L1*, *IRGM*, lub *NOD2* mogą prowadzić do nasilenia reakcji zapalnej poprzez zwiększenie wydzielania *IL-6* oraz *TNF- α* , w odpowiedzi na zakażenie AIEC [61]. Także podobieństwo do wywoływanego przez *Mycobacterium avium* paratuberculosis (MAP) zapalenia jelit u zwierząt dało podstawę poszukiwaniom związku tej bakterii z rozwojem NChZJ, a przeprowadzone metaanalizy wykazały częstsze występowanie MAP u chorych na ChLC [62]. NChZJ również wpływają na zwiększenie ryzyka zakażenia *C. Difficile*. Zakażenia te częściej w tej grupie chorych prowadzą do kolektomii, jak i również cechuje je większa nawrotowość choroby, czy też nawet mogą doprowadzić do śmierci pacjentów [63]. Jednakże, do dziś nie wiadomo czy w przypadku zakażenia *C. Difficile* jak i pozostałymi opisanymi bakteriami, mamy do czynienia z czynnikiem spustowym w rozwoju NChZJ, czy też z ich powikłaniem. Interesujące doniesienia dotyczą również *Helicobakter Pylorii*. Pomimo bardzo powszechnego występowania, liczne badania potwierdzają mniejszy odsetek infekcji tym patogenem u osób chorujących na ChLC niż w populacji ogólnej. Jedną z hipotez tłumaczących ten odwrotnie proporcjonalny stosunek występowania jest powszechne użycie sulfasalazyny, która może prowadzić do eradykacji tej bakterii. Przeprowadzone badania wykazują, że *H. Pylorii*

wpływa na układ immunologiczny gospodarza, zwiększając produkcję limfocytów T regulatorowych i zmniejszając tym samym produkcję cytokin prozapalnych. Daje to podstawy podejrzewać, że infekcja *H. Pylorii* wywiera protekcyjny efekt przeciwko rozwojowi NChZJ [64].

Wśród czynników środowiskowych leżących u podłoża NChZJ, największy wpływ na rozwój choroby zdają się mieć zaburzenia dotyczące mikroflory przewodu pokarmowego. Ludzki przewód pokarmowy jest skolonizowany przez 10^{14} bakterii pochodzących z około 500 różnych szczepów. Pozostają one dzięki funkcji nabłonka błony śluzowej przewodu pokarmowego, w tym systemu GALT, w homeostazie z narządem gospodarza. Zaburzenia te zdają się mieć kluczowy wpływ na rozwój NChZJ. Jelita pacjentów chorujących na NChZJ zawierają m. in. mniej bakterii o właściwościach przeciwwzapalnych i więcej o prozapalnych w porównaniu do osób zdrowych [65]. Pośrednim dowodem na rolę mikroflory jelitowej w przebiegu tych chorób ma skuteczność stosowania antybiotyków u wybranych chorych z NChZJ. Zmniejszają one również ilość bakterii kolonizujących jelita, jednocześnie zmieniając skład mikroflory, zwłaszcza poprzez eliminację szczepów patogennych o charakterze prozapalnym. Użycie metronidazolu i ciprofloksacyny u chorych na ChLC zalecane jest u pacjentów z przetokami około odbytowymi, przy obecności ropni, utrzymaniu remisji czy też nawrotach po zabiegach operacyjnych. We WZJG użycie antybiotyków jest korzystne, zwłaszcza w ciężkich postaciach choroby oraz w leczeniu zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego [66]. Nie wolno jednak zapominać o działaniach niepożądanych stosowanych antybiotyków, jak i również możliwości zwiększonej kolonizacji bakteryjnej po zakończeniu terapii.

Również dieta okazała się istotna w regulacji składu flory bakteryjnej przewodu pokarmowego. Ze względu na znaczny wzrost zachorowalności w krajach rozwiniętych rozpoczęto intensywne poszukiwania czynnika sprawczego. Dalsze badania wykazały, że tzw. „zachodnia” bogatobiałkowa dieta zwiększała rozwój bakterii z typu *Bacteroides*, natomiast dieta bogatowęglowodanowa bakterii z typu *Prevotella*. Pojawiły się również doniesienia, że ilość bakterii *Bacteroides fragilis* jest większa u pacjentów z NChZJ, niż w grupach kontrolnych. Nie wiadomo jednak jeszcze jaka jest ich rola w etiopatogenezie NChZJ [67]. Genetycznie zmodyfikowane modele zwierzęce nie rozwijają zapalenia jelit w środowisku wolnym od bakterii. Znamienny jest również fakt, że w tych badaniach na myszach transgenicznym wskazano na całkowite ustąpienie choroby w przypadku całkowitej eradykacji bakterii ze światła jelit [68]. Derwa Y. i wsp. dokonali szerokiej metaanalizy roli probiotyków w NChZJ. Wykazali podobną

skuteczność roli probiotyków do 5-ASA w zapobieganiu zaostrzeniom WZJG, a w przypadku VSL#3 stwierdzono korzystną rolę w indukcji remisji WZJG. W przypadku ChLC skuteczność probiotyków w zapobieganiu zaostrzeniom, jak i w indukcji remisji pozostaje niejasna [69].

2. OBJAWY NIESWOISTYCH CHORÓB ZAPALNYCH JELIT

2.1. Objawy kliniczne

2.1.1. Objawy wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego to przewlekła zapalna choroba błony śluzowej jelita grubego. Zapalenie błony śluzowej w początkowym okresie choroby obejmuje odbytnicę i może stopniowo przez ciągłość objąć pozostałe części jelita grubego. WZJG rozpoznaje się po analizie objawów klinicznych, badań laboratoryjnych, obrazowych, badania endoskopowego oraz wyników badań histopatologicznych. Pierwsze objawy choroby mają zazwyczaj nagły początek w postaci licznych wypróżnień z domieszką świeżej krwi. Często towarzyszy temu podwyższona temperatura ciała lub gorączka, osłabienie, bóle brzucha, wzdęcia, objawy anemii, a w przypadku ciężkiego rzutu choroby wypróżnienia sięgające do kilkudziesięciu stolców na dobę, wybudzające pacjenta w nocy i prowadzące do utraty masy ciała, a nawet ciężkiego niedożywienia [70]. W przypadku zajęcia dystalnego odcinka przewodu pokarmowego, a przede wszystkim odbytnicy, rytm wypróżnień może być niezmienny, a jedynym objawem będzie domieszka świeżej krwi w stolcu. Lokalizacja bólu brzucha często odzwierciedla zasięg zmian zapalnych w obrębie jelita grubego. Pacjenci najczęściej lokalizują bóle brzucha w lewym dolnym kwadrancie. Są one zazwyczaj związane z rytmem wypróżnień, pojawiają się przed wypróżnieniem i w dużym stopniu zmniejszają się lub ustępują całkowicie po oddaniu stolca. W 2006 roku w Montrealu zaproponowano klasyfikację choroby opartą na zasięgu zmian w obrębie błony śluzowej jelita grubego, która przy niewielkich modyfikacjach obejmuje do dzisiaj. Dzieli ona WZJG na wrzodziejące zapalenie odbytnicy (E1, aż do zagięcia esiczo-odbytniczego), postać lewostronną (E2, zapalenie sięga do zagięcia śledzionowego okrężnicy) oraz postać rozległą (E3, w której zmiany zapalne przekraczają swoim zasięgiem zagięcie śledzionowe, w tym pancolitis, czyli zajęcie całego jelita grubego) [71, 72].

W przebiegu WZJG u znacznego odsetka chorych pojawiają się powikłania układowe. Najczęstszym układowym powikłaniem WZJG jest niedokrwistość o złożonej etiologii. Główną jej przyczyną jest jawna lub utajona utrata krwi drogą przewodu pokarmowego w przebiegu choroby. Zmniejszone jest również wchłanianie żelaza, jak i również jego podaż z dietą. Istotnym problemem jest także niedokrwistość z powodu chorób przewlekłych. W szczególnych

przypadkach u podłoża niedokrwistości należy uwzględnić też działania niepożądane leków, w tym sulfasalazyny, azatiopryny, 6-merkaptopuryny i metotreksatu [79]. Do częstych powikłań układowych WZJG należą również tzw. objawy i powikłania pozajelitowe. Najczęściej towarzyszą one zaostrzeniu choroby, ale mogą one również wyprzedzać główne objawy chorobowe jak i również pojawić się w trakcie remisji choroby. Należy tu głównie uwzględnić powikłania stawowe (zapalenie stawów obwodowych, zapalenie stawów kręgosłupa), skórne (zgorzelinowe zapalenie skóry, rumień guzowaty), a także zapalenie błony naczyniowej oka, nadtwardówki, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych czy też osteoporozę. Coraz więcej uwagi zwraca się również na powikłania zakrzepowo zatorowe, które często komplikują leczenie NChZJ. Niektóre z objawów pozajelitowych występują przeważnie w trakcie zaostrzeń choroby i dobrze reagują na sterydoterapię (zapalenie stawów, rumień guzowaty), natomiast inne, jak zgorzelinowe zapalenie skóry nie reagują na podstawowe leczenie i mogą być wskazaniem do usunięcia jelita grubego. Przebieg choroby charakteryzują się naprzemiennymi okresami zaostrzeń i remisji. Obraz kliniczny i nasilenie objawów zależą przede wszystkim od stopnia zaostrzenia choroby i czasu trwania zaostrzenia. Model kwalifikacji zaostrzenia WZJG został przedstawiony po raz pierwszy w 1955 roku. Spośród licznych sugerowanych kwalifikacji zaostrzenia WZJG konsensus Europejskiej Organizacji Choroby Crohna i Zapalenia Jelita Grubego - ECCO (z ang. European Crohn's and Colitis Organisation) zaleca użycie zaadaptowanej kwalifikacji Truelove'a i Wittsa oraz opartą na niej klasyfikację Montrealską. Uwzględniają one w rozpoznaniu zaostrzenia objawy kliniczne (ilość wypróżnień, tętno, temperaturę ciała, obecność krwi w stolcu) oraz markery biochemiczne zapalenia i niedokrwistości (hemoglobina, CRP, OB). W obu przypadkach o remisji stanowi zmniejszenie liczby wypróżnień do 4 na dobę, z jednoczesnym ustąpieniem objawów ogólnych (brak gorączki i tachykardii) oraz normalizacja parametrów zapalnych (OB, CRP) przy braku niedokrwistości. Obie skale szczegółowo przedstawione zostały odpowiednio w tabeli 4 i 5 [71-74].

Tabela 4 Aktywność choroby we WZJG zaadaptowana Truelove'a i Wittsa [74] przez Magro F. i wsp. [72].

Klasyfikacja zaostrzenia WZJG zaadaptowana Truelove'a i Wittsa			
	ŁAGODNE	ŚREDNIO – CIĘŻKIE	CIĘŻKIE
Krwiste	<4	≥4 jeśli:	≥6 oraz:

stolce/dziennie			
Tętno	<90/min	≤90/min	>90/min lub
Temperatura ciała	<37.5°C	≤37.8°C	>37.8°C lub
Hemoglobina	>11.5 g/dl	≥10.5 g/dl	<10.5 g/dl lub
OB	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h lub
Lub CRP	norma	≤30 mg/dl	>30 mg/dl
OB – Odczyn Biernackiego			

Tabela 5 Klasyfikacja Montrealska zaostrzenia WZJG zaadaptowana z Silverberg i wsp. i Satsangi i wsp. [71, 73] przez Magro F. i wsp. [72].

Klasyfikacja Montrealska zaostrzenia WZJG				
	S0 - remisja	S1 – lekkie zaostrzenie	S2 – średnio ciężkie zaostrzenie	S3 – ciężkie zaostrzenie
Ilość stolców na dobę	Asymtomatyczna	≤ 4	> 4	≥6 oraz
Krew w stolcu		może wystąpić	obecna	obecna
tętno		w normie	Minimalne lub brak objawów uogólnionej toksyczności	>90/min
Temperatura ciała				>37.5°C
Hemoglobina				<10.5g/dl
OB				>30mm/h
OB – odczyn Biernackiego				

2.1.2. Objawy choroby Leśniowskiego – Crohna

ChLC w przeciwieństwie do WZJG jest pełnościennym ziarniniakowym zapaleniem przewodu pokarmowego, mogącym wystąpić na całej jego długości, począwszy od jamy ustnej, aż

do odbytu. Naturalny przebieg choroby charakteryzuje się naprzemiennymi okresami zaostrzenia i remisji. Choroba najczęściej lokalizuje się w okolicy krętniczo - kątniczej (40% przypadków), z równą częstością w obrębie jelita cienkiego lub jelita grubego (25%), rzadziej w innych lokalizacjach. Istotną cechą choroby są zmiany miejscowe, oddzielone od siebie pasmem zdrowego jelita, co również warunkuje objawy choroby i różnicuje ją z WZJG, w którym zapalenie szerzy się przez ciągłość. Najczęstszymi objawami w przebiegu ChLC są: przewlekająca się biegunka, bóle brzucha (70%), utrata masy ciała (60%) oraz obecność krwi i śluzu w stolcu (40-50%). Jednakże krwista biegunka o dużym nasileniu, sięgającym kilkunastu stolców na dobę zdarza się rzadziej, przeważnie w rozległym zajęciu jelita grubego i jest bardziej charakterystyczna dla WZJG [75]. Najczęstszym przypadkiem, z którym mają styczność klinicyści, są młodzi chorzy z bólami brzucha zlokalizowanymi w prawym dolnym kwadrancie, z towarzyszącym osłabieniem i biegunką i utratą masy ciała. Jest to uwarunkowane najczęstszą lokalizacją choroby w okolicy krętniczo – kątniczej, właśnie w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej. Pełnościenny naciek zapalny w tej okolicy często objawia się w postaci badanego palpacyjnie guza zapalnego. Stan zapalny obejmujący ścianę jelita jest także odpowiedzialny za wystąpienie powikłań chorobowych. W przypadku, gdy obejmuje on jelito z sąsiadującymi strukturami może prowadzić do uformowania przetok jelitowo-jelitowych, jelitowo-skórnych, jelitowo-pęcherzowych w zależności od nasilenia i zasięgu miejscowego nacieku przez stan zapalny. W licznych przypadkach ustąpienie stanu zapalnego wiąże się z włóknieniem zajętego odcinka jelita prowadząc do wytworzenia zwężeń, objawiającymi się u pacjentów cechami podnieżności lub pełnej niedrożności mechanicznej jelit. Istotnym i niebezpiecznym powikłaniem jest wytworzenie ropni w obrębie jelita i struktur jamy brzusznej. U chorych często obserwuje się również podwyższenie temperatury ciała i wystąpienie układowych powikłań pozajelitowych, które pojawiają się u prawie 50% pacjentów. Można je sklasyfikować jako pozajelitowe manifestacje choroby lub jako pozajelitowe komplikacje choroby. Do najczęstszych pozajelitowych komplikacji należą: obwodowe i osiowe zapalenie stawów, rumień guzowaty, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony naczyniowej oka, PSC czy też zgorzelinowe zapalenie skóry. Pozajelitowe komplikacje choroby są bezpośrednio spowodowane stanem chorobowym, który prowadzi do niedożywienia, kamicy nerkowej i żółciowej, osteoporozy, neuropatii obwodowej i innych [75-77]. Dane statystyczne wskazują, że w ciągu 8 lat od diagnozy u 13% pacjentów przebieg będzie wolny od zaostrzeń, u 20% zaostrzenia wystąpią co roku, natomiast u 67% chorych wystąpią na przemian okresy remisji i zaostrzeń [78]. Do klasyfikacji choroby najbardziej przyjęła się skala

zaostrenia CDAI, która uwzględnia nasilenia choroby przez ostatnie 7 dni na podstawie objawów klinicznych, samopoczucia, badań laboratoryjnych i badania przedmiotowego (Tabela 6).

Wg ECCO postaci choroby dzielimy na remisję (CDAI <150pkt) oraz zaostrenie (CDAI >150pkt), wśród których możemy wyróżnić lekkie zaostrenie 150 – 220pkt, średnio ciężkie zaostrenie 220 – 450pkt i ciężkie zaostrenie > 450pkt. Jednak, jako że skala CDAI ma swoje ograniczenia, przy rozpoznawaniu remisji często uwzględnia się również wskaźniki zapalenia jak CRP, wyniki endoskopii, czy też badań obrazowych. Większość pacjentów bardzo dobrze reaguje na steroidoterapię i szybko osiąga remisję. Wśród nich istnieje wąska grupa chorych, u których nie udaje się osiągnąć remisji, mimo stosowania prednizonu w dawce do 1mg/kg/dobę powyżej 4 tyg. Jest to steroidooporna postać NChZJ. Również niewielką grupę chorych stanowią pacjenci z steroidozależną postacią choroby, u których nie udaje się zredukować prednizonu poniżej 10mg/dobę przez 3 miesiące, lub u których zaostrenie powraca w ciągu 3 miesięcy od jego odstawienia [2].

Tabela 6 Skala CDAI nasilenia choroby Leśniowskiego - Crohna.

Czynniki:	Mnożnik:	Punkty:
Liczba luźnych/płynnych stolców	x 2	
Klasyfikacja nasilenia bólów brzucha przez ostatnie 7 dni (0 – brak, 1 – lekki, 2 – silny, 3 bardzo silny)	x 5	
Ogólne samopoczucie przez ostatnie 7 dni (0 – dobre, 1- nieco obniżone, 2 - obniżone, 3 - znacznie obniżone, 4 - bardzo złe)	x 7	
Objawy towarzyszące: Zapalenie/ból stawów Zapalenie tęczówki/naczyniówki oka Rumień guzowaty Zgorzelinowe zapalenie skóry Aftowe zapalenie jamy ustnej Szczelina/przetoka/ropień okołoodbytowy Inna przetoka Gorączka (>37.8 C)	x 20	
Leczenie przeciwbiegunkowe: (0 – nie, 1- tak)	x 30	
Guz w jamie brzusznej (0 – nie, 2 – wątpliwy, 3 – pewny)	x 10	

Hematokryt: Mężczyźni: 47 – HCT Kobiety: 42 – HCT	x 6	
Masa ciała: $[1 - (\text{waga standardowa}/\text{waga aktualna})] \times 100$	x 1	
Remisja < 150pkt, zaostrzenie lekkie 150 – 220pkt, zaostrzenie średnio ciężkie 220 – 450pkt, zaostrzenie ciężkie > 450pkt		

2.2. Diagnostyka nieswoistych chorób zapalnych jelit

2.2.1. Diagnostyka wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Nie istnieje pojedyncze badanie, które można uznać za złoty standard diagnostyki WZJG. W celu postawienia diagnozy analizuje się łącznie objawy kliniczne pacjenta, diagnostykę obrazową, obraz makroskopowy jelita grubego oraz badanie histopatologiczne fragmentu błony śluzowej. Badanie kolonoskopowe wiąże się jednak z ryzykiem perforacji, które znacznie wzrasta wraz z nasileniem choroby. W tych przypadkach należy wykonać badanie rektoskopowe z oceną wycinków, jako że WZJG jest chorobą szerzącą się przez ciągłość, począwszy od odbytnicy. Obraz makroskopowy jelita zależy od stopnia zaostrzenia choroby i często uwidacznia się jako zaczerwienienie błony śluzowej, bladość i kruchość błony śluzowej, krwawienie kontaktowe, mogą być również widoczne pojedyncze nadżerki. Dość patognomoniczne jest wygładzenie haustracji, występowanie polipów rzekomych oraz zatarcie siatki naczyniowej, cechy, które są charakterystyczne dla procesu gojenia. Pewne trudności sprawia również analiza mikroskopowa, gdyż ropnie kryptowe, zaburzenia architektury krypt oraz nacieki komórek plazmocytowych, limfocytów, granulocytów, mogą pojawiać się w innych jednostkach chorobowych. Pomocne w przypadku diagnozy lub zaostrzenia jest wykonanie badań laboratoryjnych, w tym parametrów stanu zapalnego uwidaczniając podwyższone stężenia CRP, WBC oraz często występująca niedokrwistość. Przydatne bywa również oznaczenie autoprzeciwciał przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (pANCA), które w dodatnim mianie występują częściej we WZJG niż w ChLC i pomagają w diagnostyce różnicowej tych chorób. Istotną rolę odgrywa diagnostyka

wykluczająca zakażenia wirusowe (CMV), bakteryjne (*C. Difficile*), pasożytnicze oraz zespoły złego wchłania mogące imitować objawy kliniczne i makroskopowe występujące we WZJG [70, 72, 79].

2.2.2. Diagnostyka choroby Leśniowskiego – Crohna

Podobnie jak w przypadku WZJG brak jest pojedynczego badania, które by jednoznacznie pozwalało postawić diagnozę ChLC. Rozpoznanie stawia się na podstawie objawów klinicznych choroby oraz analizy cech makroskopowych i mikroskopowych. W celu oceny makroskopowej stosuje się badania endoskopowe (przede wszystkim badanie kolonoskopowe), badania obrazowe oraz badanie przedmiotowe. Obraz kolonoskopowy różni się zależnie od nasilenia choroby i charakteryzuje się niewielkimi zmianami nadżerkowymi w lekkiej postaci, przez obraz brukowania błony śluzowej, aż do wystąpienia podłużnych głębokich owrzodzeń, zwężeń, czy też przetok. Przeprowadzenie analizy mikroskopowej wymaga pobrania materiału biopsyjnego lub materiału operacyjnego celem oceny histopatologicznej. W tym przypadku charakterystyczne jest wykazanie zapalenia ziarniniakowego, nieserowaciejącego, z obecnością ropni kryptowych, rozgałęzieniem krypt, naciekiem komórek zapalnych i metaplazją komórek Panetha. Istotnym elementem jest również diagnostyka z wykluczenia jednostek chorobowych mogących swoimi objawami czy obrazem kolonoskopowym imitować ChLC. W tym celu w trakcie diagnostyki należy wykluczyć bakteryjne, wirusowe i pasożytnicze infekcje przewodu pokarmowego (*C. Difficile*, *Y. Enterocolitica*, gruźlica, CMV). Te same infekcje mogą prowadzić do zaostrzeń choroby w przyszłości i ich wykluczenie jest elementem każdej diagnostyki różnicowej zaostrzenia choroby i warunkuje ewentualne leczenie. Konieczne jest również wykluczenie celiakii i innych zaburzeń złego wchłaniania [2, 78, 80, 81].

2.3. Leczenie nieswoistych chorób zapalnych jelit

2.3.1. Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Leczenie WZJG zależy przede wszystkim od stopnia nasilenia zaostrzenia choroby, zasięgu zmian zapalnych w obrębie jelita oraz częstości zaostrzeń i ich przebiegu w przeszłości. Niezbędna jest dokładna ocena kliniczna chorego w celu podjęcia decyzji o hospitalizacji bądź leczeniu

ambulatoryjnym. Głównym celem leczenia jest osiągnięcie długotrwałej remisji, przeciwdziałanie nawrotom choroby i jej powikłaniom. Istotne jest nie tylko osiągnięcie remisji klinicznej, ale i również endoskopowej, przy której udowodniono jej istotną korelację z wydłużeniem okresu remisji, zmniejszeniem ryzyka kolektomii, czy długotrwałej steroidoterapii [82].

Leczenie lekkiego do średniociężkiego rzutu choroby

Podstawowym lekiem w leczeniu zaostrzenia lekkich i średniociężkich rzutów choroby jest kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) m.in. sulfasalazyna i mesalazyna. Leki te należą do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, których działanie jest złożone. W przypadku NChZJ ich korzystny efekt wynika z miejscowej aktywności przeciwzapalnej w obrębie jelita grubego i końcowego odcinka jelita cienkiego. W przypadku zajęcia samej odbytnicy w lekkim rzucie choroby stosuje się preparaty 5 – ASA w postaci czopków, które w zaostrzeniu średniociężkim łączy się z preparatami doustnymi. W przypadku lewostronnego zajęcia jelita grubego, preparaty doustne 5 – ASA (w dawce co najmniej 2g/dobę, a w przypadku dawki początkowej najlepiej 4g/dobę) stosuje się już w lekkim rzucie łącząc je z wlewkami, które prawidłowo wykonane rozprawdają lek aż do zajęcia śledzionowego. W przypadku braku poprawy po leczeniu preparatami 5-ASA w dużych dawkach intensyfikuje się terapię stosując GKS miejscowe, lub w przypadku braku dalszej poprawy GKS doustne. W rozległym zajęciu jelita grubego, terapię można rozpocząć również od preparatów 5-ASA w formie doustnej i w postaci wlewek. Brak odpowiedzi na to leczenie wskazuje na konieczność zintensyfikowania leczenia i zastosowania GKS doustnych w dawce prednizonu 40mg/dobę przez tydzień, z redukcją dawki o 5mg w każdym kolejnym tygodniu [82-84].

Leczenie średnio – ciężkiego do ciężkiego rzutu choroby

W przypadku cięższych postaci WZJG należy intensyfikować terapię zaczynając ją od stosowania sterydów doustnych, lub w przypadku ciężkiego przebiegu choroby, czy też braku efektu doustnej sterydoterapii należy zastosować leczenie sterydami dożylnie. U osób z ciężkim

przebiegiem choroby alternatywą dla sterydoterapii jest zastosowanie cyklosporyny. Należy zaznaczyć, że u osób nie reagujących na dożylną steroidoterapię należy dokonać oceny klinicznej w 3 dniu terapii i w razie braku poprawy stanu klinicznego rozważyć włączenie leków biologicznych (infliksimabu), cyklosporyny lub takrolimusu. W tym okresie konieczna jest ścisła obserwacja chorych, gdyż w razie nieuzyskania pożądanego efektu tej terapii w 4-7 dniu należy skierować pacjenta na leczenie operacyjne. Leczeniem z wyboru jest proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika J-Poucha. Leczenie średnio-ciężkiego lub ciężkiego zaostrzenia choroby jest również często powikłane niedożywieniem i odwodnieniem oraz niedokrwistością związaną najczęściej z utratą krwi z krwistymi wypróżnieniami. Leczenie żywieniowe, jeśli to możliwe w formie doustnej oraz wyrównanie anemii jest nieodłącznym elementem terapii tych osób znacznie poprawiając rokowanie chorych oraz zmniejszając w przypadku koniecznego zabiegu ilość powikłań pooperacyjnych. Podobnie jak w przypadku ChLC u każdego chorego należy wykluczyć choroby infekcyjne przewodu pokarmowego, w tym przede wszystkim zakażenia *C. Difficile* oraz CMV, które mogą zaostrzać przebieg choroby i pogarszać rokowanie. Istotną rolę warunkującą leczenie odgrywa również odpowiedź na steroidoterapię. W przypadku osób ze steroidozależną postacią choroby należy uzupełnić terapię o tiopuryny (azatiopryne lub 6-merkaptopure), leki anty TNF- α (same lub w połączeniu z tiopurynami), wedolizumab lub metotreksat. Należy pamiętać, że najważniejszym celem choroby jest uzyskanie długotrwałej remisji klinicznej i endoskopowej. Podtrzymanie remisji uzyskuje się stosując przede wszystkim preparaty 5-ASA i terapię uzupełnia się w razie potrzeby o tiopuryny lub leki biologiczne [84-87].

2.3.2. Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna

Leczenie ChLC stanowi często dla klinicystów znaczny problem. Uwarunkowane jest to zasięgiem choroby, lokalizacją, częstszym występowaniem dolegliwości niekoniecznie wywołanych chorobą zasadniczą oraz częstszą liczbą komplikacji. Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu należy wziąć pod uwagę umiejscowienie choroby, jej przebieg, potencjalne powikłania (zwłaszcza ropnie i przetoki) oraz nasilenie kliniczne – mierzone najczęściej za pomocą skali CDAI. Skala ta ma jednak swoje ograniczenia, niemniej jednak nadal pozostaje nieodłącznym elementem określania zaostrzenia choroby i procesu podejmowania decyzji o włączeniu leczenia.

Zasadniczą rolę w leczeniu ChLC odgrywa określenie celu terapii. Coraz częściej określa się go na podstawie wygojenia błony śluzowej jelita, która dobrze koreluje z mniejszą nawrotowością i potrzebą leczenia chirurgicznego. Jednakże w przypadku, gdy dolegliwości dominują ze strony uformowanych przetok, ropni czy też zwężeń od samego początku podstawową rolę odgrywa leczenie chirurgiczne. Podobnie jak w przypadku WZJG konieczne jest wykluczenie infekcji wirusowych, bakteryjnych oraz pasożytniczych, które często są przyczyną dolegliwości z którymi chory zgłasza się do lekarza, jak i również prowadzą do zaostrzeń ChLC. Również konieczne jest zwrócenie uwagi na towarzyszące niedożywienie oraz niedokrwistość, przede wszystkim na tle choroby przewlekłej wymagających często intensywnego leczenia niezależnie od nasilenia choroby.

W przypadku zajęcia okolicy krętniczo – kątniczej leczeniem pierwszego wyboru w łagodnej postaci choroby jest doustne zastosowanie budezonidu w dawce 9 mg i jego stopniowa redukcja. W średnio – ciężkiej postaci zaleca się rozpoczęcie terapii budezonidem lub sterydem systemowym, przy czym terapia budezonidem jest często preferowana, ze względu na dużo mniejsze powikłania ogólnoustrojowe w porównaniu do sterydów systemowych. W razie wystąpienia postaci odpornej terapię rozpocząć należy od stosowania preparatów anty TNF – α . Natomiast ciężkie zaostrzenie jest wskazaniem do sterydoterapii doustnej lub dożylniej, z rozważeniem leczenia chirurgicznego w postaciach opornych [88].

ChLC obejmująca jelito grube jest wskazaniem do sterydoterapii, a w przypadku częstych nawrotów należy zastosować preparaty anty TNF – α . Stosuje się je również zamiennie z wedolizumabem w steroidoopornych postaciach choroby.

Bardziej radykalne podejście zalecane jest w ChLC z zajęciem jelita cienkiego. Wówczas również leczeniem pierwszego wyboru jest steroidoterapia, jednak wcześniej należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia biologicznego.

Odmienne podejście obowiązuje, gdy ChLC lokalizuje się w obrębie żołądka lub dwunastnicy. W lekkim zaostrzeniu można zastosować wyłącznie inhibitory pompy protonowej, jednak w przypadku cięższego przebiegu należy włączyć standardowe leczenie: steroidoterapię ewentualnie leczenie biologiczne [89].

Podobnie jak w przypadku WZJG celem jest osiągnięcie długotrwałej remisji. Odchodzi się obecnie od leczenia 5 – ASA, jako że ta terapia nie wykazuje przewagi nad placebo w utrzymaniu remisji choroby [90].

Gdy dochodzi do wczesnego (< 6 miesięcy) nawrotu choroby należy włączyć leczenie azatiopryną, 6 – merkaptopuryną lub metotreksatem. Jednakże, gdy tak wczesny nawrót choroby będzie przebiegał w postaci średnio – ciężkiej, a zwłaszcza ciężkiego zaostrzenia należy wcześniej rozpocząć terapię infliksimabem. W przypadku jego niepowodzenia stosuje się leczenie wedolizumabem. Wskazaniem do takiego leczenia jest również uzyskanie remisji już przy pierwszej manifestacji choroby, jeżeli istniała konieczność zastosowania sterydów systemowych oraz w postaciach steroidozależnych [89].

Leczenie operacyjne w ChLC jest nieodłącznym elementem terapii. Powinno być rozważone zwłaszcza przy zlokalizowanych postaciach choroby, w przypadku wczesnych lub licznych nawrotów. Jest to również podstawowa metoda leczenia w przypadku wystąpienia zwężeń, niedrożności, przetok, ropni lub gdy choroba nie reaguje na zastosowane leczenie nieoperacyjne [88, 91].

Przy udowodnieniu zwiększonej roli dysbiozy w etiopatogenezie ChLC wcześniej rozpoczęto próby leczenia wybranymi antybiotykami – przede wszystkim metronidazolem i ciprofloksacyną. Niestety, duże projekty badawcze i metaanalizy wykluczyły ich skuteczność w porównaniu z placebo w indukcji remisji. Obecnie, nadzieje wiąże się ze stosowaniem ryfaksyminy, która w niedawnym badaniu wykazała skuteczność w indukcji remisji u chorych z lekkim lub średnio – ciężkim zaostrzeniem choroby w porównaniu do placebo [92].

3. STRES OKSYDACYJNY

Stres oksydacyjny, to brak równowagi pomiędzy wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (RFT), a zdolnościami antyoksydacyjnymi organizmu. Jako że ponad 90% tlenu komórkowego wykorzystywane jest przez mitochondria w procesie fosforylacji oksydacyjnej to właśnie mitochondria są głównym źródłem RFT. Fosforylacja oksydacyjna, czyli główny i najbardziej wydajny proces wytwarzania energii przez organizm ludzki, oparta jest na łańcuchu transportu elektronów, których ostatecznym akceptorem jest właśnie tlen w trakcie czterostopniowej redukcji do cząsteczki wody. RFT to produkty jedno-, dwu-, lub trójstopniowej, czyli niepełnej redukcji cząsteczki tlenu, które są wyjątkowo niestabilne. Powstają w kolejnych reakcjach:

- Przyłączenia 1e⁻, co generuje anionorodnik ponadtlenkowy: $O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$
- Przyłączenia 2e⁻, co generuje nadtlenek wodoru: $O_2 + 2e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$
- Przyłączenia 3e⁻, co generuje rodnik hydroksylowy $O_2 + 3e^- + 3H^+ \rightarrow H_2O + \bullet OH$ **najbardziej** reaktywny i toksyczny.

Rodnik hydroksylowy powstaje również w reakcjach Fentona (punkt 2 rycina 7) i Habera-Weissa, w których wolne jony żelaza lub miedzi wchodzi w reakcje z dużo mniej toksycznym nadtlenkiem wodoru i anionorodnikiem ponadtlenkowym [93, 94]. Te wysoko reaktywne formy tlenu prowadzą do reakcji łańcuchowych, w których jeden wolny rodnik, czyli atom, jon lub cząsteczka posiadająca niesparowany elektron rozpoczyna reakcję niszczącą szereg molekuł. Jednym z najistotniejszych przykładów jest proces peroksydacji lipidów, w którym dochodzi do reakcji pomiędzy RFT, a wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi. PUFA odgrywają znaczącą rolę nie tylko jako składnik budulcowy błony komórkowych, ale również jako istotny czynnik immunomodulujący. Najnowsze badania naukowe dowodzą ich roli w proliferacji limfocytów, produkcji cytokin, fagocytozie, apoptozie komórek, co prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi

zapalnej organizmu [95, 96]. Należy w tym przypadku zauważyć, że zainicjowana reakcja łańcuchowa przez pojedynczy wolny rodnik może spowodować uszkodzenie nawet 400 różnych cząsteczek zanim zostanie zneutralizowana. Pokazuje to niezwykle szkodliwość wolnych rodników i tym samym rolę antyoksydantów i ich znaczenie w utrzymaniu homeostazy oksydacyjnej organizmu. Co więcej, uszkodzenie lipidów błony komórkowej prowadzi do wzrostu jej przepuszczalności i akumulacji m.in. jonów wapnia wewnątrz komórki. Powoduje to z kolei do aktywację fosfolipazy A2 odpowiedzialnej za dalszą degradację błony komórkowej i uwalnianie z niej kwasu arachidonowego, który jest podstawowym substratem w syntezie aktywnych biologicznych związków m.in. o charakterze prozapalnym (prostaglandyny, leukotrieny itp.). W trakcie przemiany kwasu arachidonowego z udziałem cyklooksygenaz i lipooksygenaz wytwarzają się również dodatkowe ilości RFT, napędzając tym samym spiralę zniszczeń dokonanych przez wolne rodniki (WR) [93]. Podobnie toksyczne właściwości RFT udowodniono w stosunku do białek i kwasów nukleinowych prowadzące między innymi do utlenienia zasad azotowych nukleotydów, rozwinięcia podwójnej nici DNA, tworzenia wiązań sieciujących czy adduktów białkowych. Ta modyfikacja struktur białek i kwasów nukleinowych prowadzi do utraty przez nie funkcji biologicznych, co przedstawiono w tabeli 7. Co więcej, niektóre produkty utleniania białek mają również właściwości cytotoksyczne [97-99]. Stres oksydacyjny nasilają również reaktywne formy azotu (RFA), posiadające w swoich cząsteczkach niesparowane elektrony, tym samym charakteryzujące się wyjątkowo dużą reaktywnością podobnie jak RFT. W skład RFA wchodzi tlenek azotu (NO) oraz jego pochodna, nadtlenoazotyn, powstający w wyniku reakcji NO z anionorodnikiem ponadtlenkowym. Podobnie jednak jak w przypadku RFT, ich nadmiar jest toksyczny i prowadzi do uszkodzenia struktury białek i lipidów [100].

Tabela 7 Wybrane efekty działania RFT na komórki i ich składniki [99]

Utlenianie związków niskocząsteczkowych (glutation, askorbinian, nukleotydy nikotynoamidoadeninowe)
Peroksydacja lipidów błon komórkowych, peroksydacja LDL i sdLDL
Liza erytrocytów
Utlenianie hemoglobiny
Inaktywacja enzymów
Inaktywacja białek transportowych
Depolimeryzacja kwasu hialuronowego
Degradacja kolagenu
Pogorszenie funkcji surfaktantu płucnego, zaburzenia syntezy substratów tłuszczowych wchodzących w skład surfaktantu
Zaburzenia syntezy proteoglikanów
Inhibicja fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach
Zaburzenia wewnątrzkomórkowej homeostazy wapniowej
Modyfikacja właściwości antygenowych komórek
Zaburzenia struktury cytoszkieletu (polimeryzacja aktyny, rozerwanie mikrofilamentów)
Agregacja płytek krwi
Pęknięcia nici DNA, uszkodzenie zasad DNA, degradacja rybozy
Uszkodzenia chromosomów
Powstanie mutacji
Transformacja nowotworowa komórek
Zmiany morfologii komórek (m.in. powstanie i odrywanie się pęcherzyków od powierzchni komórki, ang. membrane blebbing).

Ze względu na wyjątkowo destrukcyjne działanie wolnych rodników, organizmy żywe wykształciły szereg mechanizmów obronnych, opartych o działanie antyoksydantów.

Antyoksydanty ze względu na rolę w odpowiedzi na stres oksydacyjny dzieli się na prewencyjne, zmiatające i unieszkodliwiające już powstałe WR i naprawcze. Antyoksydanty prewencyjne zapobiegają tworzeniu WR, są to białka wiążące jony żelaza, miedzi, uniemożliwiające przebieg reakcji Fentona, wliczając w to albuminę, ferrytynę, transferynę i

inne. Drugą grupę stanowią antyoksydanty zmiatające i unieszkodliwiające już powstałe WR m.in. SOD, GPx, CAT, nisko- i wielkocząsteczkowe, w tym witaminy A, E, C, glutation, kwas moczowy, bilirubina, polifenole, czyli egzo- i endogenne antyoksydanty. Przerywają one dzięki temu łańcuch wytwarzania wolnych rodników. Ostatnią grupę stanowią antyoksydanty pełniące funkcje naprawcze, czyli enzymy naprawiające uszkodzone lipidy, białka – np. lipazy, aminotransferazy, enzymy naprawiające kwasy nukleinowe [101].

Natomiast ze względu na właściwości i budowę wyróżniamy grupę antyoksydantów enzymatycznych oraz nieenzymatycznych, które przedstawiono w tabeli 8 i 9 [93].

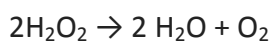
Tabela 8 Podział antyoksydantów ze względu na funkcję [93]

ANTYOKSYDANTY	
ENZYMATYCZNE	NIEENZYMATYCZNE
Dysmutaza ponadtlenkowa SOD	Witamina C
Peroksydaza glutationowa (GPx)	Witamina E
Reduktaza glutationowa (GR)	β -karoten
Katalaza (CAT)	Glutation
	Bilirubina
	Kwas moczowy
	Albuminy

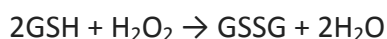
Tabela 9 Podział antyoksydantów ze względu na wielkość cząsteczki

ANTYOKSYDANTY	
WIELKOCZĄSTECZKOWE	DROBNOCZĄSTECZKOWE
Dysmutaza ponadtlenkowa SOD	Witamina C
Peroksydaza glutationowa (GPx)	Witamina E
Katalaza (CAT)	β -karoten
Albuminy	Glutation

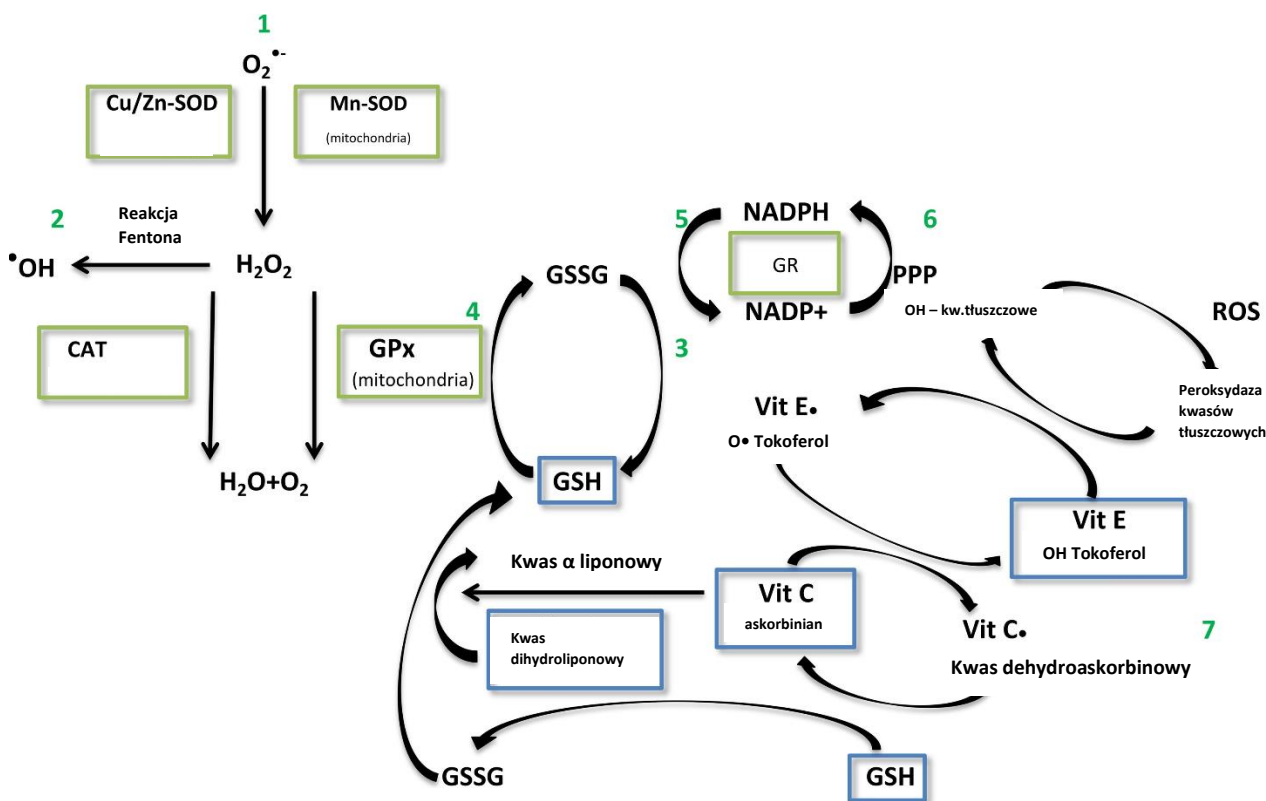
Antyoksydanty enzymatyczne, nieenzymatyczne, wielko jak i drobnocząsteczkowe biorą udział w złożonym cyklu często zależnych od siebie reakcji, mających na celu zmniejszenie potencjału oksydacyjnego środowiska (Rycina 7). Dysmutaza ponadtlenkowa (z ang. SOD – *superoxide dismutase*) występuje w postaci 3 izoform: SOD1 (CuZnSOD), SOD2 (MnSOD) i SOD3 (ecSOD – z ang. *extracellular* – pozakomórkowa), każda jest produktem innego genu oraz różni się lokalizacją w obrębie komórki, jednak katalizują tę samą reakcję – dysmutację anionorodnika ponadtlenkowego (punkt 1, rycina 7) [102]. Powstający nadtlenek wodoru jest następnie neutralizowany za pomocą katalazy bądź peroksydazy glutationowej w następującej reakcji:



Peroksydaza glutationowa (GPx – z ang. glutathione peroxidase) występująca głównie w cytozolu oraz w mniejszych ilościach w mitochondriach i jądrze komórkowym, odpowiedzialna jest za redukcję nadtlenu wodoru jak i również nadtlenków organicznych, w tym wodoronadtlenków lipidowych. Podstawowa reakcja katalizowana przez GPx zachodzi z udziałem zredukowanego glutationu (GSH) w następującej reakcji:



Glutation w formie zredukowanej jest jednym z najważniejszych antyoksydantów występujących w organizmie człowieka, jak i również występuje w największej ilości. U zdrowych osób stosunek formy zredukowanej do utlenionej (GSSG) wynosi 10:1. Z formy utlenionej zredukowany jest do GSH za pomocą reduktazy glutationowej (GR) przy udziale NADPH (Rycina 7, punkt 5). Nasilenie stresu oksydacyjnego w organizmie prowadzi do obniżenia stężenia GSH, co koreluje ze zmniejszeniem potencjału antyoksydacyjnego organizmu [103]. Liczne badania sugerują, że dodatkową rolę w przywróceniu stężenia GSH odgrywają również witamina C i E [104].



Rycina 7. Mechanizm obrony antyoksydacyjnej. Rycina na podstawie Adv Med Sci. 2018 Mar;63(1):68-78 w modyfikacji własnej.

1. Anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\bullet-}$) powstały w jednoelektronowej redukcji cząsteczki tlenu. W reakcji katalizowanej przez dysmutazę ponadtlenkową (SOD, Cu/Zn-SOD lub Mn-SOD), anionorodnik ponadtlenkowy wiąże jeden elektron i dwa jony H prowadząc do powstania H_2O_2 . W dalszej redukcji nadtlenu wodoru do wody i tlenu uczestniczą: katalaza (CAT) oraz peroksydaza (GPx).
2. Reakcja Fentona.
3. Utleniony glutation ulega redukcji w obecności NADPH i reduktazy glutationowe (GR).
4. Nadtlenek wodoru (H_2O_2) ulega redukcji za pomocą peroksydazy glutationowej oraz zredukowanego glutationu (GSH) prowadząc do powstania utlenionego glutationu (GSSG).
5. NADPH jest donorem wodoru w reakcji redukcji GSSG katalizowanej przez GR.
6. NADPH jest wytwarzany w szlaku pentozofosforanowym (z ang. pentose phosphate pathway PPP).
7. Witamina E usuwa nadtlutki lipidowe utworzone podczas peroksydacji lipidów (nienasyconych kwasów tłuszczowych), przekształcając się w rodnik tokoferylowy. Rodnik ten ulega regeneracji kosztem witaminy C, która ulega przekształceniu w rodnik askorbylowy. Jest to przykład współdziałania obu witamin będących antyoksydantami.

Istotą działania witaminy C jako antyoksydanta jest jej zdolność do oddawania elektronów, tym samym może ona zmniejszać nasilenie stresu oksydacyjnego i przywracać właściwości antyoksydacyjne witaminy E [105]. Dodatkowo witamina C poprawia przepływ krwi w mikrokrążeniu, przywracając tym samym właściwą odpowiedź skurczową naczyń, a ponadto

uszczelnia barierę nabłonkową, najprawdopodobniej na skutek zmniejszenia nasilenia stresu oksydacyjnego [106].

Homeostaza pomiędzy generowanymi w warunkach fizjologicznych RFT, a antyoksydantami odgrywa kluczową rolę w zwalczaniu stresu oksydacyjnego. Badania ostatnich lat sugerują, że pomimo swojej bezsprzecznej szkodliwości wolne rodniki odgrywają znaczącą rolę regulatorową w metabolizmie komórkowym. Przykładem jest rola nadtlenu wodoru wydzielanego w trakcie hipoksji. Stymuluje on ekspresję czynnika indukowanego hipoksją (z ang. hypoxia inducible factor 1, HIF-1), który odgrywa istotną rolę w komórkowej adaptacji do warunków niskiego stężenia tlenu. Dane te sugerują bardziej kompleksową rolę WR i RFT, niż jak do tej pory sądzono, czynnika wyłącznie szkodliwego [107].

4. STRES OKSYDACYJNY W NIESWOISTYCH CHOROBYCH ZAPALNYCH JELIT

Uogólniony charakter NChZJ i złożoność ich podłoża etiologicznego oraz zwiększenie ryzyka nowotworzenia przyczyniły się do wczesnego powiązania tych chorób ze stresem oksydacyjnym. Mimo upływu lat liczba dostępnych publikacji na ten temat pozostaje niewielka. Przyczyną może być właśnie złożoność tych chorób, towarzyszący im przewlekły stan zapalny z okresami zaostrzeń i remisji o różnym nasileniu. Czynniki środowiskowe jak palenie tytoniu, leki, alkohol, ksenobiotyki i wiele innych, zwiększają zarówno ryzyko rozwoju jak i zaostrzeń NChZJ [108]. Tym samym można by sądzić, że okresy nasilenia aktywności choroby powinny korelować ze stężeniem antyoksydantów, czy też markerów stresu oksydacyjnego, jednak liczne badania prezentują często sprzeczne ze sobą wyniki. Temat wydaje się szczególnie istotny, gdy coraz częściej wykazuje się prozdrowotną rolę antyoksydantów w NChZJ. W modelu WZJG indukowanego u myszy, w grupie leczonej kwasem askorbinowym wykazano ustępowanie objawów klinicznych, spadek wydzielania cytokin prozapalnych oraz stężenia produktów stresu oksydacyjnego. Aktywność antyoksydantów wliczając w to SOD, GPx, była natomiast istotnie zwiększona [109]. W przypadku suplementacji witaminy E wykazano zmniejszenie uszkodzenia błony śluzowej jelit, spadek stężenia TNF- α , IL-1, IL-6, MPO oraz MDA [110]. Co więcej, przypadku populacji polskiej udowodniono, że genotyp A/C oraz polimorfizmy genu SOD1, oraz genotyp C/T i T/T genu GSHPX1 zmniejszały ryzyko zachorowania na NChZJ [111]. Związane jest to ze znacznie zwiększonym wydzielaniem cytokin prozapalnych u chorych z NChZJ, których skutkiem jest aktywacja limfocytów T, napływ neutrofilów i makrofagów do błony śluzowej jelita u osób chorych na NChZJ. Prowadzi to do zwiększenia produkcji MPO, RFT, które pośrednio stymulują produkcję TNF- α . Prowadzi to do mechanizmu błędnego koła, gdzie dochodzi do jeszcze większego wydzielania cytokin prozapalnych, dalszego uszkodzenia nabłonka jelitowego i zwiększenia jego przepuszczalności, co nasila napływ bakterii jelitowych. Bakterie w jeszcze większym stopniu nasilają napływ komórek stanu zapalnego, które to zwalczając bakterie wytwarzają WR i RFT prowadząc do zaburzenia równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej [112].

4.1. Zawansowane produkty utlenienia białek (AOPP)

Stres oksydacyjny prowadzi do zmiany struktury białek, które wówczas przekształcane są w zaawansowane produkty utlenienia białek (z ang. advanced oxidation protein products, AOPP). Są one powszechnie uznane za wiarygodny marker, a nawet mediator prozapalnego efektu stresu oksydacyjnego [113]. AOPP są przede wszystkim produktami przemiany albumin. Posiadają one zdolność stymulacji tzw. wybuchu tlenowego, czyli nagłego uwolnienia dużej ilości RFT przez neutrofile oraz indukują produkcję czynników chemotaktycznych dla komórek zapalnych [114, 115]. Niewiele jest jednak doniesień dotyczących produktów utlenienia białek w NChZJ. Krzystek-Korpaczka i wsp. przeanalizowali stężenie AOPP w surowicy u chorych na WZJG i ChLC w porównaniu z grupą kontrolną jak i również zwrócili uwagę na ich stężenie w zaostrzeniach tych chorób. Udowodnili oni statystycznie istotne różnice w stężeniu AOPP pomiędzy grupą kontrolną, a WZJG i ChLC. Nie wykazali zaś różnic pomiędzy aktywną i nieaktywną postacią tych chorób, natomiast stwierdzili w przypadku ChLC istotnie statystyczną korelację z nasileniem choroby w skali CDAI [116]. Alagozlu H. i wsp. wykazali zwiększenie stężenia AOPP u osób z zaostrzeniem WZJG, w porównaniu z remisją i grupą kontrolną. Nie wykazali natomiast różnicy pomiędzy chorymi w remisji, a grupą kontrolną [117]. Zwiększenie AOPP u osób z WZJG w porównaniu z grupą kontrolną wykazali również Baskol i wsp. Nie badali oni jednak korelacji AOPP z nasileniem choroby [118]. Co istotne, w żadnym z ww. badań nie wykazano różnic dotyczących płci, wieku czy czasu trwania choroby.

4.2. Izoprostany

Izoprostany są produktem utleniania kwasu arachidonowego przez wolne rodniki. Cracowski i wsp. jako pierwsi zainteresowali się rolą izoprostanów w NChZJ. Przebadali oni grupę 23 pacjentów z ChLC i wykazali zwiększenie wydalania izoprostaglandyny F2 α typu III z moczem u chorych z zaostrzeniem w porównaniu z grupą kontrolną (23 osoby). Stwierdzili oni również korelację jego stężenia w moczu ze stężeniem CRP w surowicy chorych, nie wykazali jednak różnicy w jego stężeniu pomiędzy chorymi w remisji a grupą osób zdrowych [119]. Podobne rezultaty przedstawili Wendland B. i wsp. wykazując istotne zwiększenie stężenia izoprostanu F2 w surowicy pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej [120]. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego brak jest dostępnych publikacji opisujących rolę izoprostanów w NChZJ *in vivo* natomiast publikacje indukowanego zapalenia jelit u myszy

wskazują na wzrost stężenia izoprostanu 8 wydalanego z moczem, jak i również zwiększenie stężenia izoprostanów w błonie śluzowej jelita grubego [121].

4.3. MDA - Dialdehyd malonowy

Dialdehyd malonowy (z ang. malonyldialdehyde) jest produktem peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Peroksydacja lipidów będących elementem składowym błon komórkowych przede wszystkim wpływa na ich funkcję poprzez zmniejszenie elastyczności i zwiększenie przepuszczalności. MDA cechuje zdolność do tworzenia adduktów z białkami oraz RNA i DNA, prowadząc do nagromadzenia szkodliwych mutacji [122]. Większość badań dotyczących roli MDA dowodzi ich zwiększonej produkcji w NChZJ. Boehm i wsp. wykazali jego zwiększone stężenie w osoczu u osób chorych na ChLC zarówno w zaostrzeniu jak i w remisji w porównaniu z grupą kontrolną [123]. Beltran i wsp. wykazali wzrost stężenia MDA w surowicy u chorych na ChLC, zarówno w przypadku zaostrzenia jak i remisji. Nie wykazali oni różnic pomiędzy osobami palącymi i niepalącymi chorującymi na tę chorobę [124]. Kontrastuje to z wcześniejszymi wynikami Tüzün i wsp., którzy badali pacjentów chorujących na WZJG oraz ChLC. Nie tylko nie wykazali oni zwiększenia stężenia MDA u osób z NChZJ (a przypadku pacjentów w remisji wykazali nawet jego zmniejszenie), ale nie wykazali również istotnych korelacji pomiędzy pacjentami w zaostrzeniu i w remisji. Dokonali oni również porównania stężenia MDA w zaostrzeniu i remisji WZJG z zaostrzeniem i remisją w ChLC, jednak nie wykazali oni statystycznie istotnych różnic [125]. Alzoughaibi i wsp. również zwrócili uwagę na porównanie obu jednostek chorobowych. W grupie 42 chorych na NChZJ, stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie stężenia MDA w surowicy krwi u chorych na ChLC, w porównaniu z grupą kontrolną [117]. Podobne rezultaty we WZJG zaprezentował zespół Baskol i wsp., którzy natomiast wykazali statystycznie istotną różnicę pomiędzy stężeniem MDA u chorych z WZJG, a osobami z grupy kontrolnej [118].

4.4. Utlenione LDL (oxLDL)

Utlenione LDL są opisane w literaturze jako przede wszystkim nasilające proces aterogenezy w ścianie naczyń. Niezależnie jednak od tego procesu, powstanie oxLDL nasila migrację i aktywację komórek zapalnych, ogranicza funkcje LDL jako transporterów m. in witamin

rozpuszczalnych w tłuszczach, jak i również destabilizuje błonę komórkową [126]. Również w przypadku oxLDL dostępne są pojedyncze badania określające ich rolę w NChZJ. Rezultaty tych badań są sprzeczne, jako, że Boehm D. i wsp. nie wykazali zwiększenia stężenia oxLDL w porównaniu z grupą kontrolną, co więcej zaprezentowali oni statystycznie istotną negatywną korelację oxLDL z zaostrzeniem ChLC w skali CDAI, podczas gdy Grip O. i wsp. zaprezentowali wzrost stężenia oxLDL w surowicy chorych na ChLC jednak na bazie mniej licznej grupy badane [123, 127]. Analiza podobnej roli oxLDL we WZJG nie została natomiast przeprowadzona do tej pory i nie są dostępne w tym zakresie żadne badania.

4.5. Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD)

Dysmutaza ponadtlenkowa odpowiedzialna jest za dysmutację anionorodnika ponadtlenkowego ($O_2^{\cdot-}$) do nadtlenu wodoru i tlenu [102]. W ChLC wykazano statystycznie istotne zwiększenie aktywności SOD w surowicy u chorych z zaostrzeniem choroby w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono, że aktywność wraca również do normy w przypadku osiągnięcia remisji u osób z ChLC i nie wykazuje wówczas odchylenia od stężenia wykazywanego przez osoby zdrowe [124, 128]. Odmienne wyniki uzyskali Alzoughaibi M. i wsp., którzy przebadali grupę 42 osób chorych na ChLC oraz 38 zdrowych osób i wykazali statystycznie istotne zmniejszenie aktywności SOD w surowicy u osób chorych. Badanie to nie uwzględniało jednak podziału osób chorych według zaostrzenia choroby i jego znaczenia w regulacji stężenia SOD u tych chorych [129]. Znacznie wcześniej podobne rezultaty przedstawili również Verspaget H.W. i wsp., którzy wykazali istotne zmniejszenie aktywności SOD zarówno u osób chorujących na ChLC, jak i również WZJG [130]. Podobne rezultaty przedstawili również Mohhamadi E. i wsp., którzy również wykazali zmniejszenie aktywności SOD zarówno w przypadku ChLC jak i WZJG [131]. Na istotny aspekt zwrócił uwagę zespół Szczeklika K., przedstawiając odmienne aktywności SOD w ślinie i surowicy chorych. Wykazali oni negatywną korelację SOD ze wskaźnikiem zaostrzenia CDAI oraz zmniejszenie aktywności SOD w surowicy u osób z zaostrzeniem w porównaniu do grupy kontrolnej. Zwrócili oni również uwagę na korelację aktywności SOD z parametrami stanu zapalnego wykazując jego negatywną korelację z CRP i PLT [132]. Krzystek-Korpacka i wsp. natomiast wykazali negatywną korelację pomiędzy stężeniem SOD a OB w ChLC [133].

4.6. Całkowity status antyoksydacyjny (TAS)

TAS jest to marker opisujący całkowitą zdolność antyoksydacyjną w badanym materiale. Brak jest jednak danych literaturowych opisujących wpływ NChZJ na TAS.

4.7. Glutation zredukowany (GSH)

Glutation zredukowany jest jednym z najważniejszych antyoksydantów w organizmie człowieka. Lantomasi T i wsp. przebadali grupę chorych na ChLC analizując stężenie glutationu w biopsjach z jelita cienkiego. Wykazali oni, iż w przypadku wycinków błony śluzowej pobranej od osób chorych z zarówno zmienionego chorobowo, jak i również z prawidłowo prezentującego się odcinka jelita stężenie glutationu jest zmniejszone w porównaniu do stężenia w wycinkach pobranych od osób z grupy kontrolnej [134]. Podobne wyniki uzyskali Miralles-Barrachina O. i wsp, przy czym zwrócili oni również uwagę na stan odżywienia chorych wpływający na stężenie GSH, wykazując zmniejszenie stężenia GSH w wycinkach z niezmiennego zapalnie odcinka jelita u osób niedożywionych z ChLC [135]. W piśmiennictwie brak jest jednak doniesień dotyczących stężenia GSH w surowicy krwi, który umożliwiłby ocenę odpowiedzi całego organizmu na zwiększenie stresu oksydacyjnego i jego korelacje z zaostrzeniem choroby, a w przypadku WZJG dostępne są nieliczne publikacje na ten temat. Rana SV. i wsp. dokonali pomiaru stężenia GSH w erytrocytach pozyskanych od chorych i jednocześnie stwierdzili istotne zmniejszenie stężenia GSH u chorych w porównaniu z grupą kontrolną [136]. Zmniejszenie stężenia GSH w błonie śluzowej jelita grubego stwierdzili Ruan E.A. i wsp. u osób z WZJG [137].

4.8. Peroksydaza glutationowa (GPx)

Szczeklik K. i wsp. zwrócili także uwagę na stężenie GPx w ślinie i surowicy w ChLC, nie wykazali oni jednak istotnych różnic zarówno pomiędzy GPx a CDAI oraz pomiędzy stężeniem GPx w zaostrzeniu a grupą kontrolną. Nie stwierdzono również korelacji GPx z parametrami stanu zapalnego jak CRP, WBC czy PLT [132]. Dane te kontrastowały z wynikami badania Tüzün A. i wsp., którzy w surowicy chorych z ChLC i WZJG w porównaniu z grupą kontrolną wykazali zwiększenie aktywności GPx zarówno w przypadku zaostrzenia jak i remisji NChZJ. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy jego stężeniem w zaostrzeniu i remisji [125]. Odmienne wyniki badań przedstawili Krzystek-Korpaczka i wsp., którzy po przebadaniu znacznej grupy chorych (93 pacjentów z ChLC oraz 81 pacjentów z WZJG) wykazali statystycznie istotne

zmniejszenie aktywności GPx w aktywnej postaci zarówno ChLC jak i WZJG w porównaniu do pacjentów w remisji oraz osób z grupy kontrolnej. Nie wykazali natomiast różnicy pomiędzy aktywnością GPx w zaostrzeniu i remisji ChLC ani w WZJG. Co więcej wykazano istotne statystycznie negatywne korelacje pomiędzy GPx, a CRP, WBC, PLT oraz OB w ChLC, natomiast w przypadku WZJG negatywna korelacja istniała tylko pomiędzy GPx [133].

4.9. Reduktaza glutationowa (GR)

W dostępnej literaturze znaleziono nieliczne doniesienia dotyczące wpływu NChZJ na aktywność reduktazy glutationowej (GR). Bhaskar L. i wsp. przeprowadzili analizę wycinków zmienionej zapalnie błony śluzowej jelita u chorych na WZJG oraz niezmienionej błony śluzowej od pacjentów z grupy kontrolnej. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w aktywności GR pomiędzy chorymi na WZJG a osobami z grupy kontrolnej w tych wycinkach [138].

4.10. Bilirubina całkowita

Rola bilirubiny w NChZJ została oceniona w nielicznych badaniach, mimo, że związek ten jest jednym z najpowszechniej występujących antyoksydantów. Analizując dużą grupę 623 pacjentów z ChLC, wykazano znaczne niższe stężenie bilirubiny. W tym samym badaniu dokonano porównania stężenia bilirubiny w surowicy u chorych z różnym stopniem zaostrzenia choroby. Stwierdzono tylko nieznaczne obniżenie jej stężenia [139]. Podobne rezultaty wykazali Schieffer K.M i wsp. w przypadku WZJG na podstawie analizy retrospektywnej [140].

4.11. Witamina C

Imes S. i wsp. już ponad 30 lat temu zwrócili uwagę na zmniejszenie spożycia pokarmów bogatych w witaminę C przez osoby chorujące na ChLC. Wykazali oni również obniżenie stężenia witaminy C w surowicy u 18% mężczyzn i aż 37% kobiet chorujących na ChLC w porównaniu z osobami zdrowymi, zwracając tym samym uwagę na rolę suplementacji witamin w tej jednostce chorobowej [141]. Odpowiednia suplementacja witamin jest istotna, gdyż nawet u pacjentów w remisji wyjątkowo często stwierdza się hipowitaminozę [142]. Co więcej, niektóre badania wykazały nawet zmniejszenie stężenia witaminy C u pacjentów z ChLC z prawidłową podażą

witaminy C w diecie. W tym celu Wendland B. i wsp. wykluczyli z grupy badanej osoby niedożywione oraz palące i poddali osoby chore ścisłej diecie w celu wykluczenia niedoborów witaminy C. Rezultaty potwierdziły statystycznie istotną różnicę pomiędzy stężeniem witaminy C u osób chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzili również jego negatywną korelację z zaostreniem w skali CDAI [120]. Dane te kontrastują z wcześniejszymi danymi uzyskanymi przez Pettit SH i wsp., sugerującymi brak różnicy stężeń witaminy C w surowicy pomiędzy pacjentami z ChLC a osobami zdrowymi, sugerującymi również brak zaburzeń wchłaniania witaminy C u osób chorych [143].

4.12. Witamina E

Wendland B. i wsp. oceniali stężenie witaminy E u chorych z NChZJ i mimo, że wykluczyli z grupy badanej osoby niedożywione oraz palące i poddali osoby chore ścisłej diecie w celu wykluczenia niedoborów, nie stwierdzili statystycznie istotnej różnicy w stężeniu witaminy E u osób chorych w porównaniu z grupą kontrolną, wykazali natomiast istotną statystycznie dodatnią korelację witaminy E z nasileniem choroby w skali CDAI [120]. Rezultaty te potwierdzały poprzednie badania stwierdzające istotny wzrost stężenia witaminy E w ChLC. We WZIG nie wykazano natomiast podobnych korelacji witaminy E z zaostreniem procesu chorobowego [144]. Dane te kontrastują z metaanalizą stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w NChZJ wykonaną przez Fabisiak N. i wsp. W przypadku witaminy E metaanaliza objęła 171 osób z ChLC i 655 osób zdrowych, co pozwoliło wykazać statystycznie istotne obniżenie jej stężenia w grupie osób chorych [145].

Zestawienie opisanych wyżej zależności parametrów stresu oksydacyjnego oraz antyoksydantów przedstawiono w tabeli 10 dla ChLC oraz tabeli 11 dla WZIG.

Tabela 10 Dostępne dane literaturowe przedstawiające zmiany markerów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w ChLC.

Choroba Leśniowskiego - Crohna						
	Choroba vs grupa kontrolna	Zaostrzenie vs remisja	Zaostrzenie vs grupa kontrolna	Remisja vs grupa kontrolna	Badany materiał	Materiał źródłowy
AOPP		B/Z	↑	B/Z	surowica	[116]
Izoprostany		↑	↑	B/Z	mocz	[119]

		B/Z	↑		mocz	[120]
MDA		↑	↑	↑	surowica	[123]
	B/Z		B/Z	↓	surowica	[125]
oxLDL	B/Z	↓	↓	B/Z	surowica	[123]
	↑				surowica	[127]
SOD	B/Z				surowica	[129]
	↓				neutrofile	[130]
	B/Z				surowica	[131]
		↑	↑	B/Z	leukocyty	[124]
			↑	B/Z	surowica	[128]
		↓	↓	B/Z	surowica	[132]
	B/Z	B/Z	B/Z	B/Z	ślina	[132]
TAS	B/D	B/D	B/D	B/D		
GSH	↓			↓	jelito	[134]
GPx		B/Z	B/Z	B/Z	ślina	[132]
	B/Z	B/Z	B/Z	B/Z	surowica	[132]
	↑	B/Z	↑	↑	surowica	[125]
		↓	↓	B/Z	erytrocyty	[133]
GR	B/D	B/D	B/D	B/D		
Wit C	↓	↓			surowica	[120]
	B/Z				surowica	[143]
	B/Z				surowica	[144]
Wit E	B/Z	B/Z			surowica	[120]
	↓				surowica	[145]
	↓	B/Z			surowica	[123]

↑ - wzrost, ↓ - zmniejszenie, B/Z - bez zmian istotnych statystycznie, B/D – brak danych literaturowych

Znaczenie witamin w NChZJ wykazano na podstawie badań wielośrodkowych, w których wykazano zwiększenie ryzyka WZJG w przypadku niedoboru witaminy C oraz wzrostu ryzyka ChLC w przypadku obniżonego stężenia witaminy E [123].

Tabela 11 Dostępne dane literaturowe przedstawiający zmiany markerów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów we WZJG.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego						
	Choroba vs grupa kontrolna	Zaostrzenie vs remisja	Zaostrzenie vs grupa kontrolna	Remisja vs grupa kontrolna	Badany materiał	Materiał źródłowy
AOPP	↑	↑ ↑	↑ ↑	↑ B/Z	Surowica Surowica surowica	[116] [117] [118]
Izoprostany	↑*					[121]
MDA	B/Z		B/Z	B/Z	surowica	[125]
oxLDL	B/D	B/D	B/D	B/D		
SOD	↓ B/Z	 B/Z	↓ B/Z	 B/Z	neutrofile surowica surowica erytrocyty	[130] [131] [146] [133]
TAS	B/D	B/D	B/D	B/D		
GSH	↓ ↓	B/Z			erytrocyty jelito	[136] [137]
GPx	↑	B/Z ↓	↑ ↓	↑ B/Z	surowica erytrocyty	[125] [133]
GR	B/Z				jelito	[138]
Wit C	B/Z				surowica	[144]
Wit E	B/Z ↓ B/Z	↓ B/Z			surowica surowica surowica	[144] [147] [148]

*zapalenie jelit indukowane u myszy, ↑ - wzrost, ↓ - spadek, B/Z – bez zmian istotnych statystycznie, B/D – brak danych literaturowych

5. CEL PRACY

Głównym celem pracy jest wykazanie udziału stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie NChZJ, a w szczególności:

- ocenę stężenia parametrów stresu oksydacyjnego (AOPP, MDA, 15 – izoprostan F2 α oraz oxLDL) oraz parametrów antyoksydacyjnych (SOD, TAS, glutation, GPX, GR, bilirubina, witamina C, witamina E) w zależności od ciężkości przebiegu choroby w NChZJ,
- ocenę zależności stężenia parametrów stresu oksydacyjnego (AOPP, MDA, 15 – izoprostan F2 α oraz oxLDL) oraz antyoksydantów (SOD, TAS, glutation, GPx, GR, bilirubina, witamina C, witamina E), od stężenia wykładników stanu zapalnego (kalprotektyna, WBC, PLT, OB, hsCRP) w NChZJ,
- ocenę korelacji pomiędzy stężeniem parametrów stresu oksydacyjnego (AOPP, MDA, 15 – izoprostan F2 α oraz oxLDL) i antyoksydantów (SOD, TAS, glutation, GPX, GR, bilirubina, witamina C, witamina E), a stężeniem parametrów niedożywienia (białko całkowite, albumina, prealbumina, trójglicerydy, LDL i cholesterol całkowity) u chorych z NChZJ.

Rola stresu oksydacyjnego w rozwoju i progresji wielu chorób układowych i zapalnych, w tym NChZJ jest niejasna. Tym samym trudno ocenić możliwości i znaczenie zmniejszenia stresu oksydacyjnego, podobnie jak stanu zapalnego poprzez właściwe leczenie NChZJ. Brak również jednoznacznych badań dotyczących zarówno stresu oksydacyjnego, jak i również potencjału antyoksydacyjnego organizmu, a zwłaszcza w przypadku wystąpienia zaostrzenia u pacjentów chorujących na NChZJ. W pracy podjęto badanie parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w grupie 112 osób, zakładając, że przeprowadzone badania pozwolą nam bliżej zrozumieć rolę stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w przebiegu NChZJ, a otrzymane wnioski mogą przyczynić się do optymalizacji schematów leczenia oraz suplementacji w NChZJ.

6. MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w oparciu o projekt pt. „Nowa żywność bioaktywna o zaprogramowanych właściwościach prozdrowotnych” PO IG 01.01.02-00-061/09 w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, Priorytet 1 Badania i rozwój nowoczesnych technologii, Działanie 1.1. Wsparcie badań naukowych dla budowy gospodarki opartej na wiedzy, Podziałanie 1.1.2. Strategiczne programy badań naukowych i prac rozwojowych. Badanie przeprowadzono w ramach projektu “Bioaktywna Żywność POIG 01.01.02-00-061/09” we współpracy z Uniwersytetem Przyrodniczym w Poznaniu (który był stroną zamawiającą w ww. przetargu) zgodnie z umową nr 37/DGZ/PN/2013 na przeprowadzenie badań żywieniowo-klinicznych w populacji osób chorujących na nieswoiste choroby zapalne jelit. Na przeprowadzone badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (Uchwała nr 757/13; Aneks 1 nr 854/13; Aneks 2 nr 774/17). Prace nad projektem trwały od września 2013 roku do maja 2015 roku, a autor przedstawionej pracy był odpowiedzialny za kwalifikację, raportowanie pacjentów oraz nadzór nad przebiegiem projektu i opieką lekarską wszystkich chorych na NChZJ zakwalifikowanych do badania.

6.1. Charakterystyka grupy badanej

Do badania zakwalifikowano 112 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem ChLC lub WZJG hospitalizowanych lub leczonych ambulatoryjnie w Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu oraz przyszpitalnej poradni gastroenterologicznej. Wśród 112 osób zakwalifikowanych do badania, 59 chorowało na ChLC oraz 53 na WZJG. Wszyscy pacjenci, którzy wzięli udział w projekcie byli osobami pełnoletnimi, zarówno mężczyźni jak i kobiety oraz wyrazili dobrowolną zgodę na udział w badaniu naukowym i nie brali równocześnie udziału w innych badaniach naukowych oraz klinicznych. U każdej osoby przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe z szczególnym uwzględnieniem wywiadu rodzinnego, chorób towarzyszących, czasu trwania choroby, częstości zaostrzeń oraz dotychczasowego leczenia. Zaostrzenia kwalifikowano na podstawie standardów sugerowanych przez ECCO i użyto skali CDAI w ChLC oraz zmodyfikowanej skali Truelove’a i Wittsa we WZJG. Wszystkie osoby

zakwalifikowano możliwie ograniczając czynniki wpływające na stężenie produktów stresu oksydacyjnego oraz antyoksydantów.

Tym samym wykluczono z badania osoby:

- palące papierosy, cygara lub żujące tytoń,
- chorujące na przewlekłe choroby wątroby lub nerek,
- chorujące na choroby przewlekłe o podłożu autoimmunologicznym,
- z zaburzeniami wchłaniania o innej przyczynie niż NChZJ,
- ciężko niedożywione (NRS \geq 3pkt), lub ze znaczną utratą masy ciała w okresie poprzedzającym włączenie do badania.

Pełną charakterystykę demograficzną osób chorych na NChZJ włączone do badania przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12 Charakterystyka demograficzna grupy badanej.

	ogółem (n=112)	ChLC (n=59)	WZJG (n=53)
płeć n (%)			
kobiety	49 (44%)	23 (39%)	27 (51%)
Wiek (lata)			
średnia \pm SD	35,57 \pm 13,09	30,78 \pm 9,07	40,91 \pm 16,47
mediana (min-max)	31 (18-69)	28 (18-60)	35 (18-69)
<40 roku życia n (%)	79 (71%)	48 (81%)	22 (42%)
czas od postawienia diagnozy (lata)			
średnia \pm SD	7,69 \pm 8,20	5,98 \pm 5,21	9,56 \pm 10,27
mediana (min-max)	5 (0,2-44)	4,25 (0,2-18)	7 (0,5-44)
Pacjenci z różnym nasileniem choroby n (%)			
Remisja	51 (46%)	29 (50%)	22 (41%)
Lekkie zaostrzenie	36 (32%)	15 (25%)	21 (40%)
Średnio – ciężkie zaostrzenie	25 (22%)	15 (25%)	10 (19%)

Ze względu na zasady prowadzenia projektu “Bioaktywna Żywność POIG 01.01.02-00-061/09”, który uwzględniał doustną interwencję żywieniową u wszystkich zakwalifikowanych pacjentów, z badania wykluczono osoby z ciężkim zaostrzeniem choroby, z powodu braku

możliwości bezpiecznej kontroli nad pacjentami podczas wymaganej trzymiesięcznej obserwacji oraz koniecznej hospitalizacji i znacznej intensyfikacji leczenia u tych chorych.

Natomiast do badania kwalifikowano pacjentów będących na następujących terapiach lekowych:

- azatiopryna: 40 chorych na NChZJ, w tym 28 (47%) pacjentów z ChLC oraz 12 (23%) z WZJG w dawkach od 50mg do 150mg/dobę.
- preparatami 5-ASA: 95 chorych na NChZJ, w tym 49 (83%) i 46 (87%) pacjentów odpowiednio z ChLC i WZJG w dawkach od 2g do 4g/dobę.
- steroidoterapii: 24 chorych na NChZJ, w tym 12 (20%) i 12 (23%) pacjentów odpowiednio z ChLC i WZJG. Trzeba zaznaczyć, że tylko 3 chorych przyjmowało dawkę metypredu większą niż 10mg/dobę, ale żaden nie pobierał go w dawkę większej niż 20mg/dobę.
- leczenie biologiczne (infliksimab lub adalimumab) przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13 Rozkład badanych w zależności od leczenia biologicznego w grupie ChLC

stopień nasilenia choroby	leczenie biologiczne		bez leczenia biologicznego	
	N	%	N	%
Remisja	14	64	15	41
Lekkie zaostrzenie	3	13	12	32
Średnio – ciężkie zaostrzenie	5	23	10	27

Kwalifikacja pacjentów do badania bez względu na stosowaną terapię, w tym leczenie biologiczne, tiopuryny, sterydy i preparaty 5 – ASA, była zgodna z zasadami kwalifikacji pacjentów w dostępnej literaturze.

Ze względu na dużą dostępność literatury opisującej różnice pomiędzy stresem oksydacyjnym i antyoksydantami w NChZJ, a grupami osób zdrowych, zdecydowano o kwalifikacji większej ilości osób chorujących na NChZJ i skupienie uwagi na wykazaniu różnic pomiędzy poszczególnymi zaostrzeniami choroby.

6.2. Metodyka badań

Po zakwalifikowaniu pacjentów do badania materiał biologiczny szczegółowo opisany poniżej, został pobrany przez pielęgniarkę w specjalnym pomieszczeniu przygotowanym na potrzeby badania w obrębie Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu. Materiał przechowywany był w temperaturze minus 70°C oraz analizowany przez firmę SYNEVO Sp. Z.O.O. zgodnie z poszczególnymi zestawami w sposób opisany poniżej:

Morfologia – oznaczono za pomocą urządzenia Sysmex-1000i oraz XS-800i.

AOPP – oznaczono w surowicy metodą ELISA wg protokołu firmy CUSABIO nr katalogu CSB-E09925h.

15 – izoprostan F2 α – oznaczono w porannej próbce moczu i za pomocą metody ELISA oznaczono stężenie 15 – izoprostanu F2 α wg protokołu firmy Neogen Corporation product #430110.

MDA i oxLDL – oznaczono w surowicy używając odczynników BI-20022 MDA-oxLDL wg protokołu firmy BIOMEDICA. Stężenie MDA i oxLDL oznaczono za pomocą reakcji immunoenzymatycznej.

SOD – oznaczono w erytrocytach jako SOD/gram hemoglobiny wg protokołu RANSOD INTEGRA 400 INTEGRA 800 firmy RANDOX LABORATORIES LIMITED.

TAS – oznaczono w surowicy za pomocą procedury TOTAL ANTIOXIDANT STATUS manual firmy RANDOX LABORATORIES LIMITED.

GSH – oznaczono w surowicy za pomocą Cellular Glutathione Detection Assay Kit 13859 firmy Cell Signal Technology.

GPx – jego aktywność oznaczono w krwi pełnej wg procedury RANSEL Glutathione Peroxidase INTEGRA 400 firmy RANDOX LABORATORIES LIMITED.

GR – oznaczono w erytrocytach wg protokołu GLUTATHIONE REDUCTASE (GLUT RED) INTEGRA 400 INTEGRA 800 firmy RANDOX LABORATORIES LIMITED.

Witamina C – oznaczono w surowicy wg protokołu Ascorbic Acid Assay Kit Catalog number MAK074 firmy SIGMA – ALDRICH.

Witamina E – oznaczono metodą HPLC (De Leenher i wsp. „Simultaneous determination of retinal and alpha – tocopherol in human serum by high performance liquid chromatography”, J Chromatogr. 1979 Mar 1;162(3):408-13 w modyfikacji Pracowni Patofizjologii IPCZD – Prószyńska K i wsp. „Ocena Niedoboru witamin A, E i D u dzieci z chorobami wątroby” *Pediatrics Polska*, 1991 LXVI, 9-10: 19-25.

6.3. Statystyka

Wyniki dla zmiennych wyrażonych w skali ilościowej przedstawiono za pomocą średniej, odchylenia standardowego (SD) oraz mediany, natomiast wyniki dla zmiennych kategoryalnych przedstawiono za pomocą liczebności (N) oraz wyrażono w procentach.

Porównanie stężenia produktów stresu oksydacyjnego, antyoksydantów i parametrów odżywiania w chorobie Leśniowskiego Crohna oraz we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w zależności od stopnia nasilenia choroby wykonano za pomocą testu Kruskala-Wallis. W przypadku zmiennych, dla których test ten wykazał statystycznie istotną różnicę, wykonano dalsze obliczenia za pomocą testu wielokrotnych porównań (użyto testu Dunn'a). Natomiast porównania stężenia produktów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w chorobie Leśniowskiego Crohna oraz we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego między remisją a zaostrzeniem wykonano za pomocą testu *U* Manna-Whitney'a. Za pomocą testu *U* Manna-Whitney'a wykonano również porównania stężenia poszczególnych parametrów między badanymi grupami osobno dla remisji, lekkiego zaostrzenia choroby oraz dla średnio-ciężkiego zaostrzenia. Test ten posłużył również do wykrycia różnic w analizie porównawczej wyników grupy kontrolnej z poszczególnym nasileniem choroby ChLC i WZJG.

Dla grupy osób z chorobą Leśniowskiego Crohna wykonano analizę zależności między zaostrzeniem choroby wyrażonym w skali CDAI, a stężeniem parametrów stresu, antyoksydantów i parametrów zapalnych za pomocą korelacji rang Spearmana. Testu tego użyto również w celu sprawdzenia zależności między wybranymi markerami stanu zapalnego z parametrami stresu oksydacyjnego i stężeniem antyoksydantów, a także w celu sprawdzenia zależności między wiekiem a wybranymi parametrami w obu badanych grupach.

Obliczenia wykonano w programie STATISTICA (data analysis software system), version 12 (www.statsoft.com) firmy StatSoft, Inc. (2014). Wyniki uznano za istotne dla $p < 0,05$.

7. WYNIKI

Charakterystyka grupy badanej została przedstawiona w rozdziale 6.1. U wszystkich chorych jak i zdrowych z grupy kontrolnej dokonano pomiarów parametrów stanu zapalnego (OB, hsCRP, WBC, kalprotektyna, PLT), produktów stresu oksydacyjnego (AOPP, 15 – izoprostan F2 α , MDA, oxLDL) oraz antyoksydantów (SOD, TAS, glutation, GPx, GR, bilirubina całkowita, witamina C, witamina E), w sposób opisany powyżej. Pomiary parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów dokonane u osób chorych zarówno w remisji, jak i również w lekkim i średnio – ciężkim zaostrzeniu NChZJ przedstawiono w tabelach 14 i 18 odpowiednio dla ChLC i WZJG.

7.1. Porównanie stężenia produktów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w chorobie Leśniowskiego Crohna, w zależności od stopnia nasilenia choroby.

Charakterystyka populacji chorych na NChZJ zakwalifikowanych do badania została przedstawiona w tabeli 12. Poszczególne stężenia parametrów stresu oksydacyjnego oraz antyoksydantów z uwzględnieniem podziału na poszczególne zaostrzenia choroby i remisję choroby przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14 Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC.

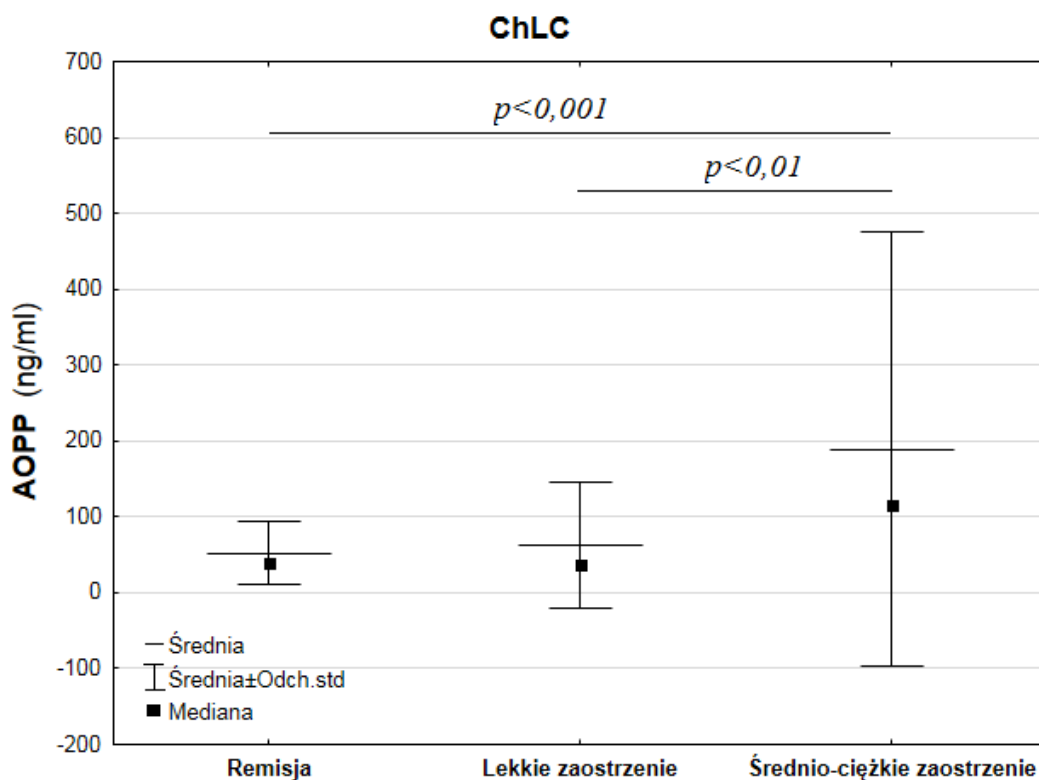
	Remisja			Lekkie zaostrzenie			Średnio – ciężkie zaostrzenie			p
	Średnia	Mediana	SD	Średnia	Mediana	SD	Średnia	Mediana	SD	
AOPP (ng/ml)	52,3	39,7	42,2	62,7	38,3	83,3	188,93	117,1	286,21	0,0005
15 - izoprostan F2α (ng/ml)	0,83	0,80	0,53	0,57	0,40	0,59	2,39	1,70	2,74	0,0149
MDA (ng/ml)	1,1	0,89	0,67	1,35	0,83	1,26	2,48	2,33	1,45	0,0024
oxLDL (μg/ml)	2,59	1,70	2,71	3,49	1,84	5,22	2,94	1,50	4,72	0,9388
SOD (U/ml)	203,86	203,00	37,03	217	217,00	34,92	194,67	186,00	40,48	0,257
TAS (mmol/l)	1,68	1,69	0,18	1,88	1,88	0,39	1,45	1,42	0,26	0,0009
GLUTATION (mg/l)	299,72	284,00	75,14	307,93	298,00	80,34	304,33	327,00	92,94	0,9157
GPX (U/l)	7795,59	7813,00	1725,01	7736,27	7331,00	1735,14	8598,67	8363,00	2263,7	0,6128
GR (U/l)	48	48,00	9,51	53,93	52,00	13,53	52,2	49,00	14,17	0,3861
Bilirubina (mg/dl)	0,65	0,42	0,45	0,59	0,59	0,3	0,38	0,30	0,16	0,0522
Witamina C (mg/l)	6,73	6,10	4,28	5,75	6,30	3,63	5,02	3,50	4,28	0,2819
Witamina E (mg/l)	15,25	15,60	3,95	15,24	14,50	4,77	16,98	15,90	3,42	0,2869

Uwagi: p-poziom istotności testu Kruskala-Wallisa; kolorem czerwonym zaznaczono różnice istotne statystycznie.

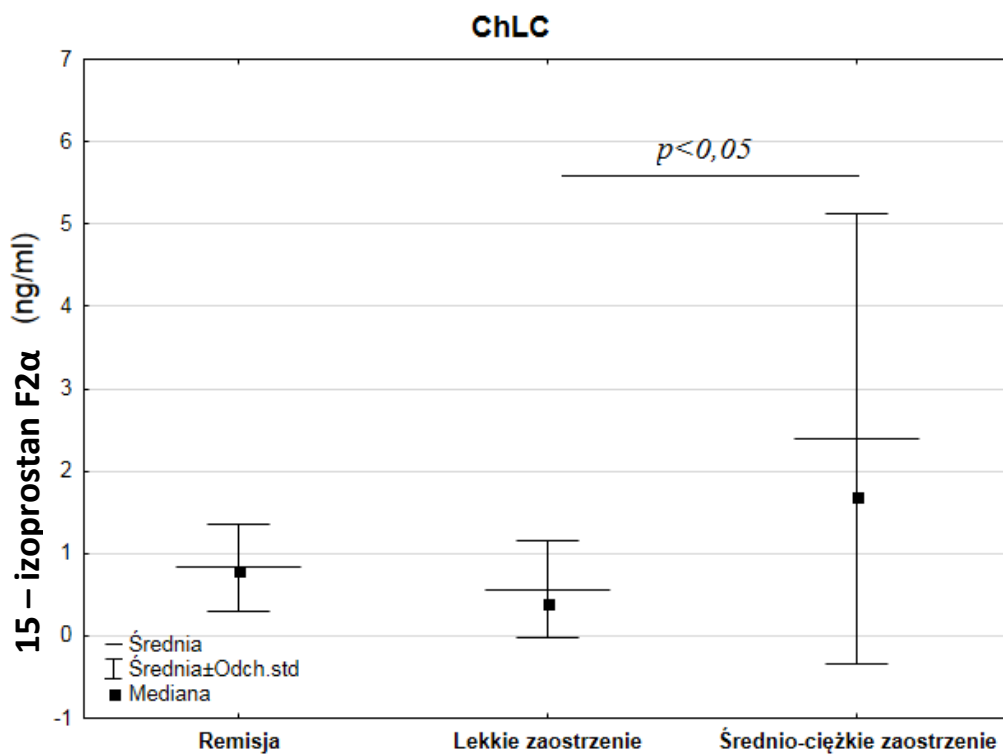
Stężenia oznaczono: AOPP, MDA, oxLDL, TAS, GSH, witaminy C, witaminy E w surowicy, GPx w krwi pełnej, SOD i GR w erytrocytach, 15 – izoprostanu F2α w porannej próbce moczu.

Za pomocą testu Kruskala-Wallisa wykazano statystycznie istotną różnicę w stężeniu w surowicy AOPP ($p=0,0005$), MDA ($p=0,0024$), TAS ($p=0,0009$) oraz stężeniu 15 – izoprostanu F2α w porannej próbce moczu ($p=0,0149$). Dla tych parametrów wykonano dodatkowo analizę testem wielokrotnych porównań (użyto testu Dunn'a) w celu dokładnego sprawdzenia różnic pomiędzy remisją, lekkim zaostrzeniem oraz średnio-ciężkim zaostrzeniem choroby. W analizie tej wykazano, że istnieje statystycznie istotna różnica w stężeniu AOPP pomiędzy pacjentami z ChLC w remisji, a chorymi ze średnio – ciężkim nasileniem choroby (średnia 52,3ng/ml w remisji i 188,93ng/ml w średnio – ciężkim zaostrzeniu, $p=0,0007$) oraz pomiędzy chorymi z lekkim zaostrzeniem, a średnio-ciężkim zaostrzeniem ChLC (średnia 62,7ng/ml w lekkim zaostrzeniu i 188,93ng/ml w średnio – ciężkim zaostrzeniu, $p=0,0037$) (Rycina 8).

W przypadku stężenia 15 – izoprostanu F2α wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy chorymi na ChLC z lekkim zaostrzeniem choroby, a osobami ze średnio-ciężkim zaostrzeniem (średnia 0,57ng/ml w lekkim zaostrzeniu i 2,39ng/ml w średnio – ciężkim zaostrzeniu, $p=0,0117$) (Rycina 9).

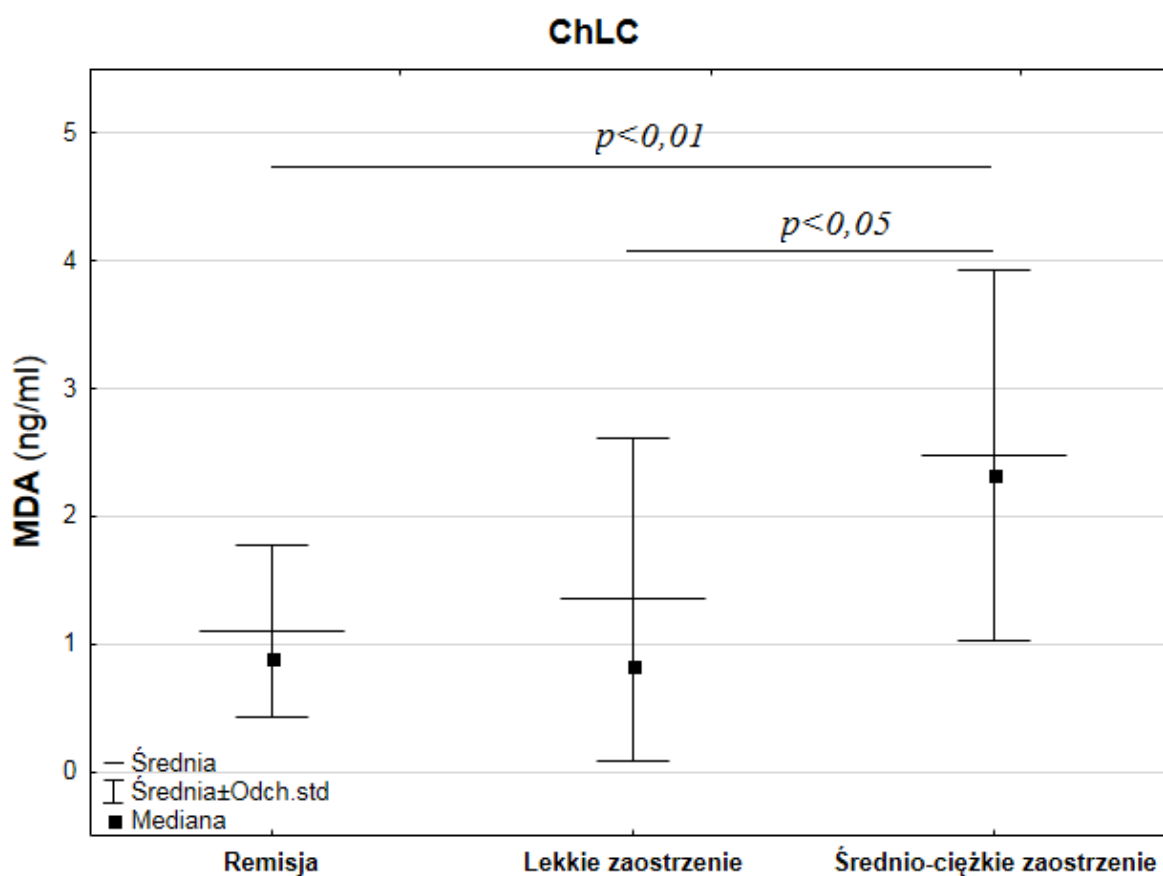


Rycina 8 Stężenie AOPP (ng/ml) w surowicy remisji, lekkim zaostwieniu oraz średnio – ciężkim zaostwieniu ChLC.



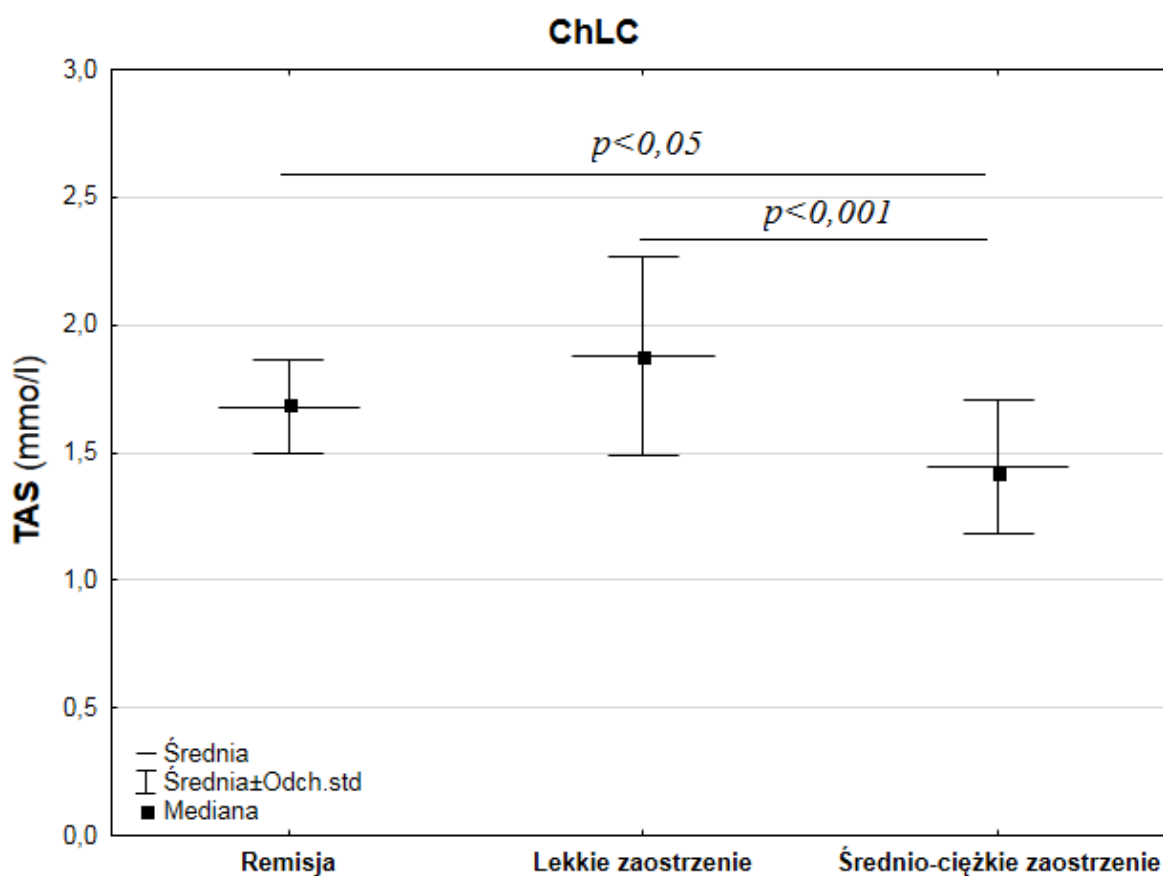
Rycina 9 Stężenie 15 – izoprostanu F2α w porannej próbce moczu (ng/ml) w remisji, lekkim zaostwieniu oraz średnio – ciężkim zaostwieniu ChLC.

W przypadku stężenia MDA wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy chorymi w remisji, a chorymi ze średnio ciężkim nasileniem choroby (średnia 1,1 ng/ml w remisji i 2,48ng/ml, w średnio ciężkim zaostrzeniu, $p=0,0024$) oraz pomiędzy lekkim i średnio ciężkim zaostrzeniem (średnia 1,35ng/ml w lekkim zaostrzeniu i 2,48ng/ml w średnio ciężkim zaostrzeniu, $p=0,0229$) (Rycina 3).



Rycina 10 Stężenie MDA w surowicy (ng/ml) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC.

Również w przypadku stężenia TAS stwierdzono statystycznie istotną różnicę pomiędzy remisją, a średnio – ciężkim zaostrzeniem choroby (średnia 1,68mmol/l w remisji i 1,48mmol/l w średnio ciężkim zaostrzeniu, $p=0,0299$) oraz pomiędzy lekkim i średnio - ciężkim zaostrzeniem ChLC (średnia 1,88mmol/l w lekkim zaostrzeniu i 1,48mmol/l w średnio ciężkim zaostrzeniu, $p=0,0006$) (Rycina 11).



Rycina 11 Stężenie TAS w surowicy (mmol/l) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC.

Brak zależności istotnych statystycznie pomiędzy stężeniami w remisji, lekkim zaostrzeniu i średnio – ciężkim zaostrzeniu stwierdzono natomiast w przypadku stężeń bilirubiny, witaminy C, witaminy E, GPx, GR, SOD czy też oxLDL.

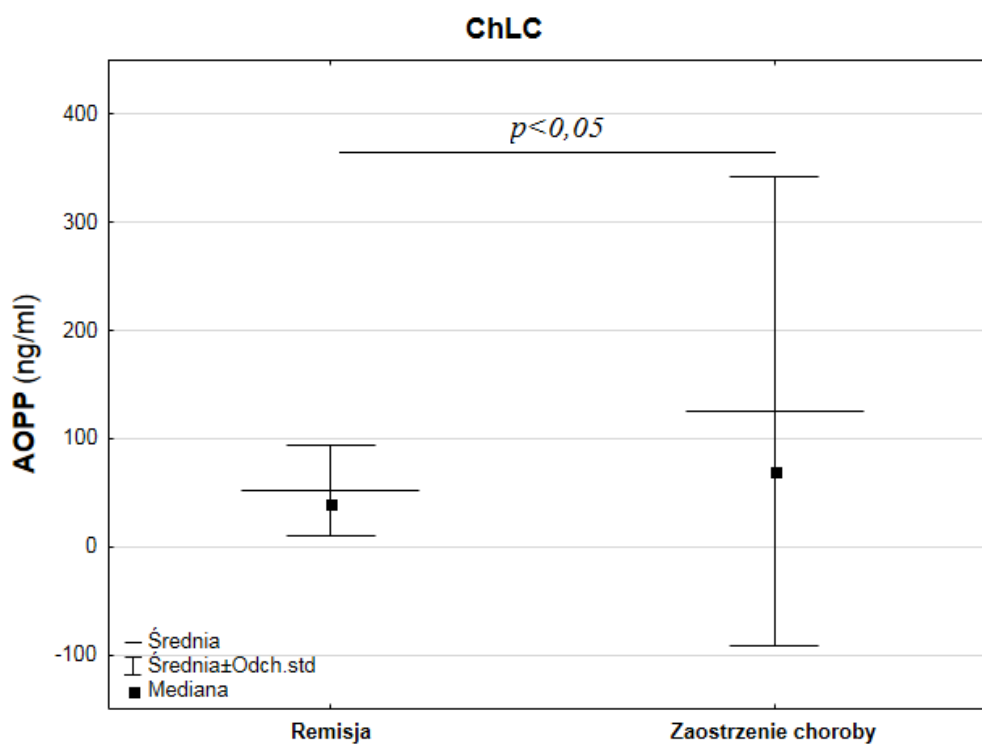
Natomiast, gdy wzięto pod uwagę porównanie stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów u osób w remisji i u wszystkich chorych z zaostrzeniem o jakimkolwiek nasileniu, statystycznie istotną różnicę wykazano tylko w stężeniu AOPP (średnia 52.30ng/ml w remisji i 125.81 ng/ml w zaostrzeniu, p=0,0256) (Rycina 12) oraz MDA (średnia 1.10ng/ml w remisji i 1.92ng/ml w zaostrzeniu, p=0,0256) co przedstawiono na Rycinie 13 oraz w Tabeli 15.

Tabela 15 Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w zaostrzeniu i remisji ChLC.

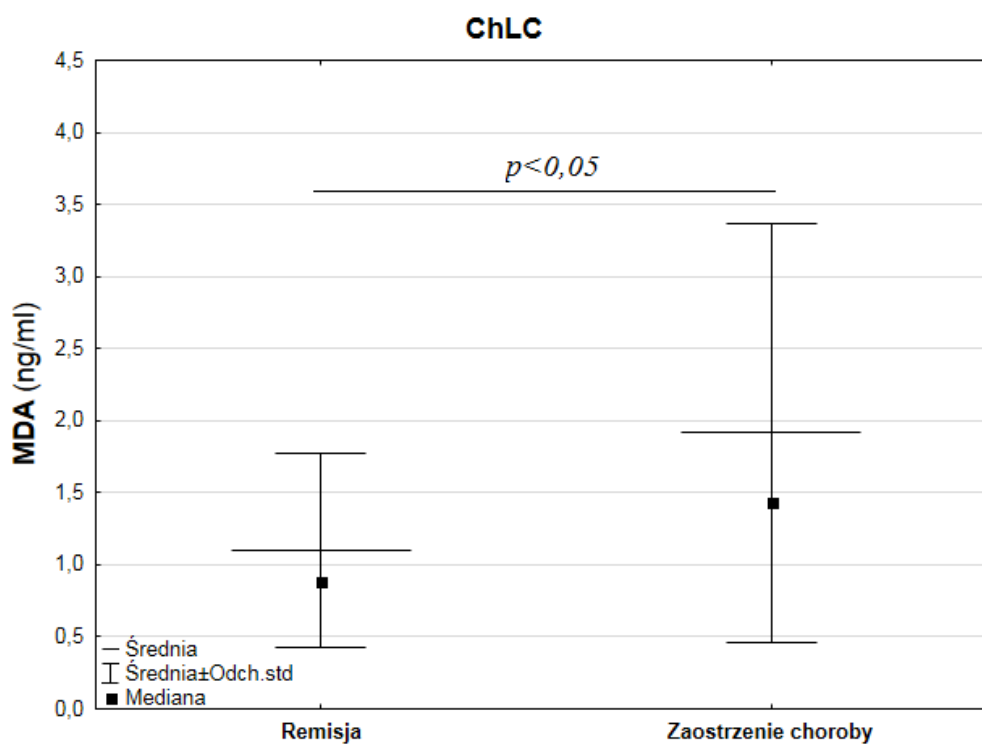
ChLC	remisja			zaostrzenie choroby			p
	średnia	mediana	SD	średnia	mediana	SD	
AOPP (ng/ml)	52,30	39,70	42,20	125,81	70,00	216,83	0,0256
15 – izoprostan F2 α (ng/ml)	0,83	0,80	0,53	1,48	0,50	2,15	0,8982
MDA (ng/ml)	1,10	0,89	0,67	1,92	1,44	1,45	0,0256
oxLDL (μ g/ml)	2,59	1,70	2,71	3,21	1,60	4,90	0,7349
SOD (U/ml)	203,86	203,00	37,03	205,83	201,50	38,84	0,9700
TAS (mmol/l)	1,68	1,69	0,18	1,66	1,61	0,39	0,5930
GLUTATION (mg/l)	299,72	284,00	75,14	306,13	318,50	85,38	0,6789
GPX (U/l)	7795,59	7813,00	1725,01	8167,47	7503,50	2029,68	0,9700
GR (U/l)	48,00	48,00	9,51	53,07	51,00	13,64	0,2183
Bilirubina (mg/dl)	0,65	0,42	0,45	0,49	0,40	0,26	0,1665
Witamina C (mg/l)	6,73	6,10	4,28	5,38	5,15	3,92	0,1665
Witamina E (mg/l)	15,25	15,60	3,95	16,11	15,40	4,17	0,6035

Uwagi: p-poziom istotności testu U Manna-Whitney'a; kolorem czerwonym zaznaczono różnice istotne statystycznie.

Stężenia oznaczono: AOPP, MDA, oxLDL, TAS, GSH, witaminy C, witaminy E w surowicy, GPx w krwi pełnej, SOD i GR w erytrocytach, 15 – izoprostanu F2 α w porannej próbce moczu.



Rycina 12 Stężenie AOPP w surowicy (ng/ml) w remisji i zaostrzeniu ChLC.



Rycina 13 Stężenie MDA w surowicy (ng/ml) w remisji i zaostrzeniu ChLC.

Wykonano również analizę zależności stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów z wartością punktową wg skali CDAI, a wyniki przedstawiono w tabeli 16. Wykazano statystycznie istotną korelację w przypadku stężenia AOPP oraz MDA, przy czym sam współczynnik korelacji „r” nie okazał się wysoki (odpowiednio R=0,37 oraz R=0,33). Nie stwierdzono natomiast żadnych zależności istotnych statystycznie pomiędzy CDAI, a stężeniem 15 – izoprostanu F2 α , glutationu, GPx, GR, witaminy E, witaminy C, oxLDL, SOD, TAS oraz bilirubiny.

Tabela 16 Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy stężeniami parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów, a zaostreniem ChLC mierzonym w skali punktowej CDAI.

	R	p
CDAI & AOPP (ng/ml)	0,37	0,0038
CDAI & 15 – izoprostan F2 α (ng/ml)	0,06	0,6746
CDAI & MDA (ng/ml)	0,33	0,0104
CDAI & OXLDL (μ g/ml)	-0,04	0,7571
CDAI & SOD (U/ml)	-0,06	0,6749
CDAI & TAS (mmol/l)	-0,17	0,1864
CDAI & GLUTATION (mg/l)	0,08	0,5377
CDAI & GPX (U/l)	0,07	0,6150
CDAI & GR (U/l)	0,11	0,4072
CDAI & BILT mg/dl	-0,21	0,1150
CDAI & WIT C (mg/l)	-0,13	0,3416
CDAI & WIT E (mg/l)	0,08	0,5427

R – współczynnik korelacji (test korelacji rang Spearmana)
Korelacje istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

7.2. Porównanie stężenia produktów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w zależności od stopnia nasilenia choroby

Charakterystyka populacji chorych na WZJG zakwalifikowanych do badania została przedstawiona w tabeli 12, natomiast wyniki badań parametrów stresu oksydacyjnego oraz antyoksydantów z uwzględnieniem podziału na poszczególne zaostrzenia choroby i remisję w tabeli 18.

Tabela 17 Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu WZJG.

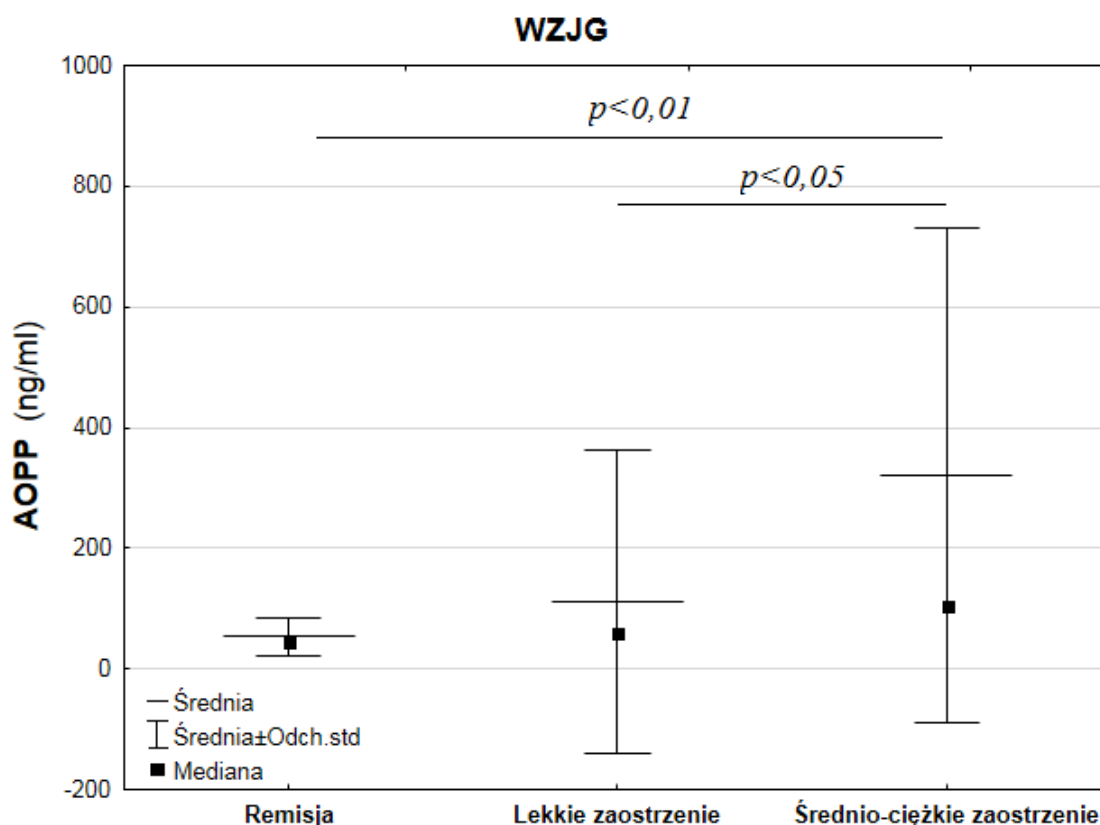
	Remisja			Lekkie zaostrzenie			Średnio – ciężkie zaostrzenie			p
	Średnia	Mediana	SD	Średnia	Mediana	SD	Średnia	Mediana	SD	
AOPP (ng/ml)	53,4	44,45	31,69	112,06	59,10	251,77	320,04	106,20	410,25	0,0095
15 - izoprostan F2α (ng/ml)	0,46	0,40	0,37	0,52	0,30	0,61	0,54	0,55	0,37	0,5999
MDA (ng/ml)	0,97	0,77	0,62	0,94	0,76	0,52	2	1,82	1,24	0,0256
oxLDL (μg/ml)	1,95	0,36	2,55	3,44	1,10	4,87	5,51	2,94	5,47	0,0999
SOD (U/ml)	205,18	206,50	25,57	215,86	215,00	31,5	206,5	209,50	43,45	0,4588
TAS (mmol/l)	1,76	1,78	0,15	1,74	1,76	0,23	1,57	1,57	0,3	0,2614
GLUTATION (mg/l)	309,5	295,00	65,65	327,62	313,00	63,52	293,8	291,50	47,1	0,3122
GPX (U/l)	7325,41	7220,00	999	7717,62	7826,0	1903,33	9414,1	9246,00	2580,42	0,0575
GR (U/l)	58,18	58,00	11,18	51,24	51,00	10,4	54,9	53,00	11,02	0,1232
Bilirubina mg/dl	0,49	0,52	0,26	0,43	0,40	0,16	0,43	0,40	0,12	0,8226
Witamina C (mg/l)	6,75	6,80	4	7,07	6,00	4,99	2,68	2,65	2,2	0,0051
Witamina E (mg/l)	16,18	15,80	4,26	16,55	16,40	3,41	20,1	19,50	5,99	0,1202

Uwagi: p-poziom istotności testu Kruskala-Wallisa; kolorem czerwonym zaznaczono różnice istotne statystycznie.

Stężenia oznaczono: AOPP, MDA, oxLDL, TAS, GSH, witaminy C, witaminy E w surowicy, GPx w krwi pełnej, SOD i GR w erytrocytach, 15 – izoprostanu F2α w porannej próbce moczu.

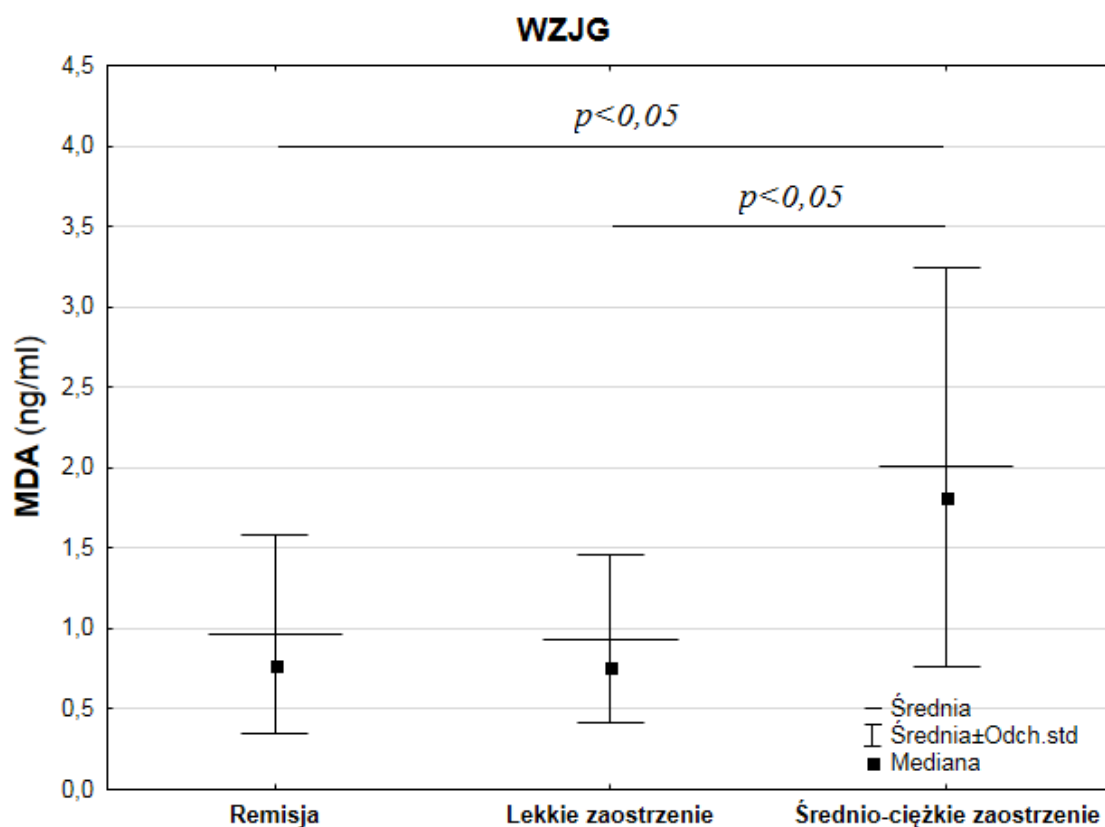
W grupie WZJG za pomocą testu Kruskala – Wallisa wykazano statystycznie istotną różnicę w stężeniu AOPP (p=0,0095), MDA (p=0,0256) oraz witaminy C (p=0,0051) (Tabela 17). Dalsza analiza testem wielokrotnych porównań (użyto testu Dunn'a) wykazała, że dla AOPP istotną różnicę w stężeniu stwierdzono pomiędzy remisją, a średnio – ciężkim zaostrzeniem choroby (średnia 53.40ng/ml w remisji i 320.04ng/ml w średnio – ciężkim zaostrzeniu, p=0,0091) oraz

pomiędzy lekkim zaostreniem i średnio – ciężkim zaostreniem (średnia 112.06ng/ml w lekkim zaostreniu i 320.04 ng/ml w średnio ciężkim zaostreniu, $p=0,0319$) (Rycina 14).



Rycina 14 Stężenie AOPP w surowicy (ng/ml) w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio ciężkim zaostreniu WZJG.

W przypadku MDA wykazano różnice w stężeniu pomiędzy remisją i średnio – ciężką postacią choroby (średnia 0.97ng/ml w remisji i 2.00ng/ml w średnio – ciężkim zaostreniu, przy $p=0,0430$), jak i również pomiędzy materiałem pobranym do badań od osób z lekkim i średnio – ciężkim zaostreniem choroby (średnia 0.94ng/ml w lekkim zaostreniu i 2.00ng/ml w średnio – ciężkim zaostreniu, przy $p=0,0357$) (Rycina 15).

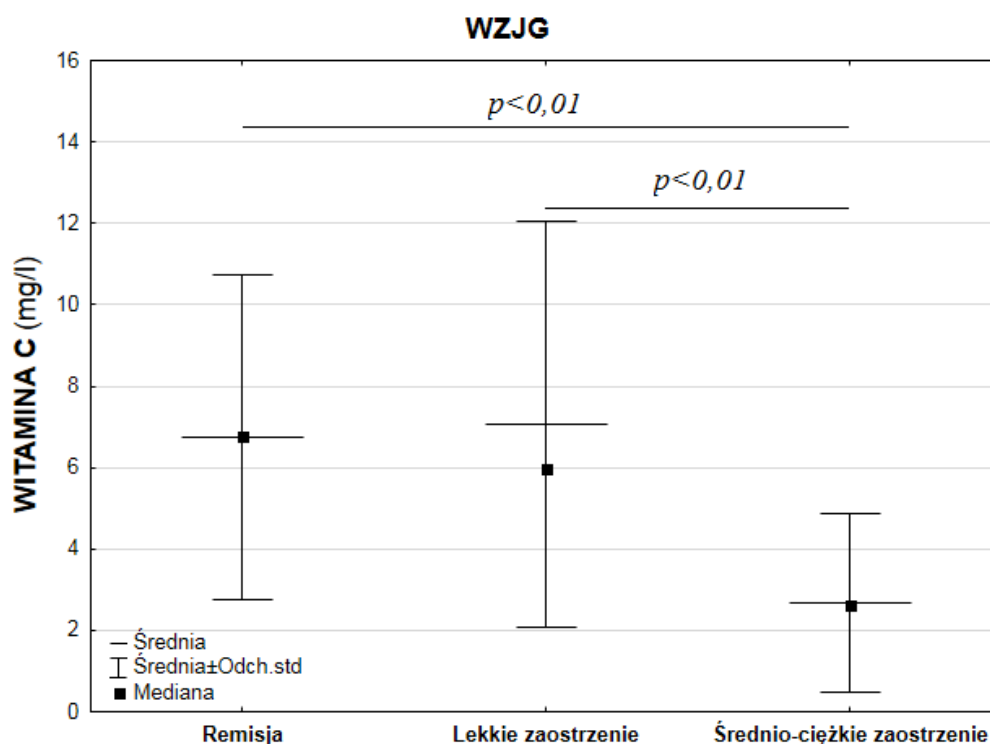


Rycina 15 Stężenie MDA w surowicy (ng/ml) w remisji, lekkim zaostwieciu oraz średnio – ciężkim zaostwieciu WZJG.

Dla witaminy C wykazano statystycznie istotną różnicę w stężeniu pomiędzy remisją, a średnio ciężkim zaostwieciem (średnia 6.75mg/l w remisji i 2.68mg/l w średnio – ciężkim zaostwieciu, $p=0,0080$) oraz lekkim zaostwieciem i średnio – ciężkim zaostwieciem WZJG (średnia 7.07mg/l w lekkim zaostwieciu i 2.68 mg/l w średnio – ciężkim zaostwieciu, przy $p=0,0092$) (Rycina 16).

Brak zależności istotnych statystycznie pomiędzy stężeniami w remisji, lekkim zaostwieciu i średnio – ciężkim zaostwieciu stwierdzono natomiast w przypadku oxLDL, GPx, witaminy E oraz TAS we WZJG.

Nie wykazano również żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy remisją, a wszystkimi osobami z zaostwieciem WZJG, co przedstawiono w tabeli 18. Tylko w przypadku stężenia GR różnica była bliska istotności statystycznej (średnia 58.18 U/l vs 53.42U/l dla odpowiednio remisji, lekkiego i średnio – ciężkiego zaostwienia, $p=0.0588$).



Rycina 16 Stężenie witaminy C w surowicy (mg/ml) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu WZJG.

Tabela 18 Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu WZJG.

WZJG	remisja			zaostrzenie choroby			p
	średnia	mediana	SD	średnia	mediana	SD	
AOPP (ng/ml)	53,40	44,45	31,69	179,15	61,60	320,18	0,0952
15 – izoprostan F2α (ng/ml)	0,46	0,40	0,37	0,53	0,30	0,54	0,9216
MDA (ng/ml)	0,97	0,77	0,62	1,28	0,97	0,95	0,3193
oxLDL (μg/ml)	1,95	0,36	2,55	4,11	2,30	5,08	0,1027
SOD (U/ml)	205,18	206,50	25,57	212,84	215,00	35,32	0,3106
TAS (mmo/l)	1,76	1,78	0,15	1,68	1,76	0,26	0,3463
GLUTATION (mg/l)	309,50	295,00	65,65	316,71	309,00	60,11	0,5485
GPX (U/l)	7325,41	7220,00	999,00	8264,87	7984,00	2250,01	0,1687
GR (U/l)	58,18	58,00	11,18	52,42	52,00	10,56	0,0588
Bilirubina (mg/dl)	0,49	0,52	0,26	0,43	0,40	0,15	0,5366
Witamina C (mg/l)	6,75	6,80	4,00	5,65	4,60	4,73	0,1803
Witamina E (mg/l)	16,18	15,80	4,26	17,70	16,70	4,62	0,2695

Uwagi: p-poziom istotności testu U Manna-Whitney'a;

Stężenia oznaczono: AOPP, MDA, oxLDL, TAS, GSH, witaminy C, witaminy E w surowicy, GPx w krwi pełnej, SOD i GR w erytrocytach, 15 – izoprostanu F2α w porannej próbce moczu.

7.3. Porównanie stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów z markerami stanu zapalnego w NChZJ w zależności od stopnia nasilenia choroby

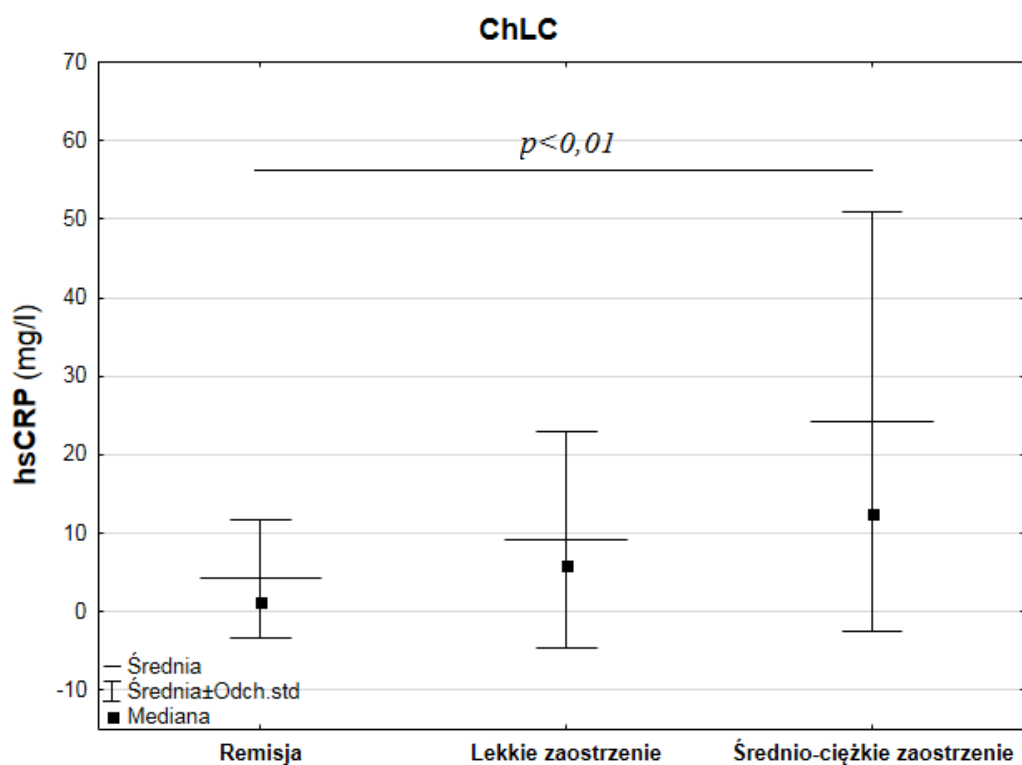
Przeprowadzono analizę zależności pomiędzy parametrami zwiększającymi swoje stężenie w stanie zapalnym, a badanymi markerami stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w poszczególnych zaostrzeniach NChZJ. Wyniki przedstawiono w tabelach 19 i 20.

Tabela 19 Analiza porównawcza stężenia wybranych markerów stanu zapalnego w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC.

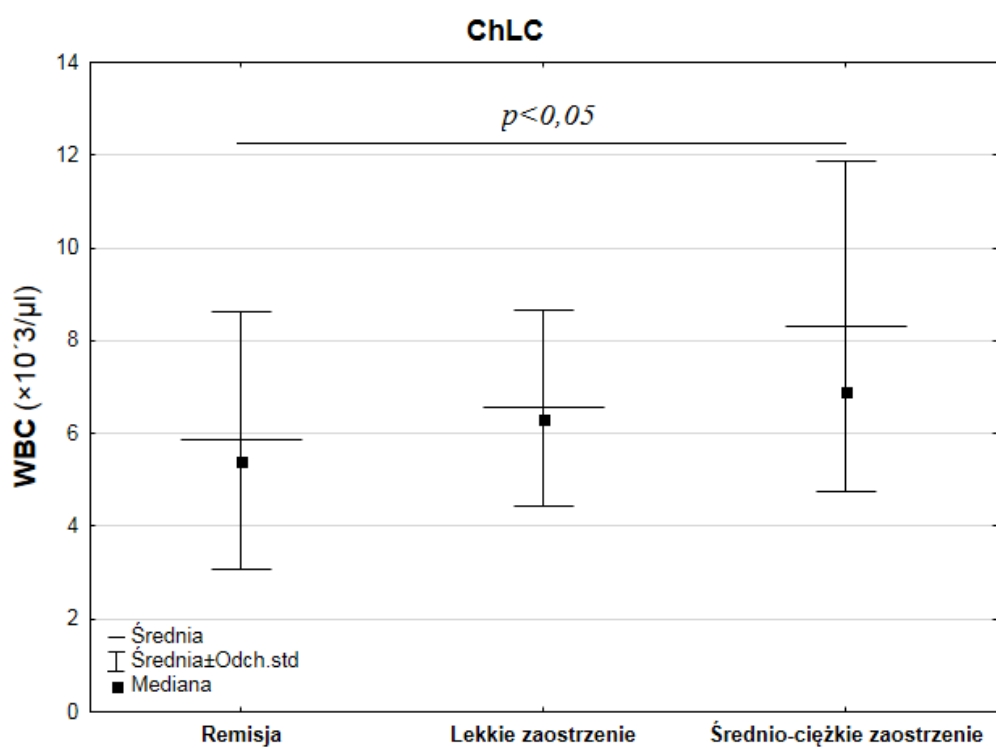
ChLC	Remisja			Lekkie zaostrzenie			Średnio – ciężkie zaostrzenie			p
	Średnia	mediana	SD	Średnia	mediana	SD	Średnia	mediana	SD	
Kalprotektyna(mg/kg)	362,59	281,00	240,77	434,80	600,00	221,08	539,53	600,00	156,54	0,0586
HSCRp (mg/l)	4,25	1,41	7,57	9,15	6,02	13,83	24,26	12,50	26,66	0,0054
OB (mm/h)	10,38	8,00	9,56	16,60	12,00	14,67	16,87	9,00	19,32	0,3247
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	5,85	5,41	2,78	6,55	6,32	2,12	8,31	6,90	3,56	0,0226
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	286,72	269,00	93,01	326,80	311,00	106,23	409,80	368,00	140,94	0,0061

Uwagi: p-poziom istotności testu Kruskala-Wallisa; kolorem czerwonym zaznaczono różnice istotne statystycznie. Stężenia hsCRP, WBC, PLT mierzono w surowicy natomiast kalprotektyny w stolcu.

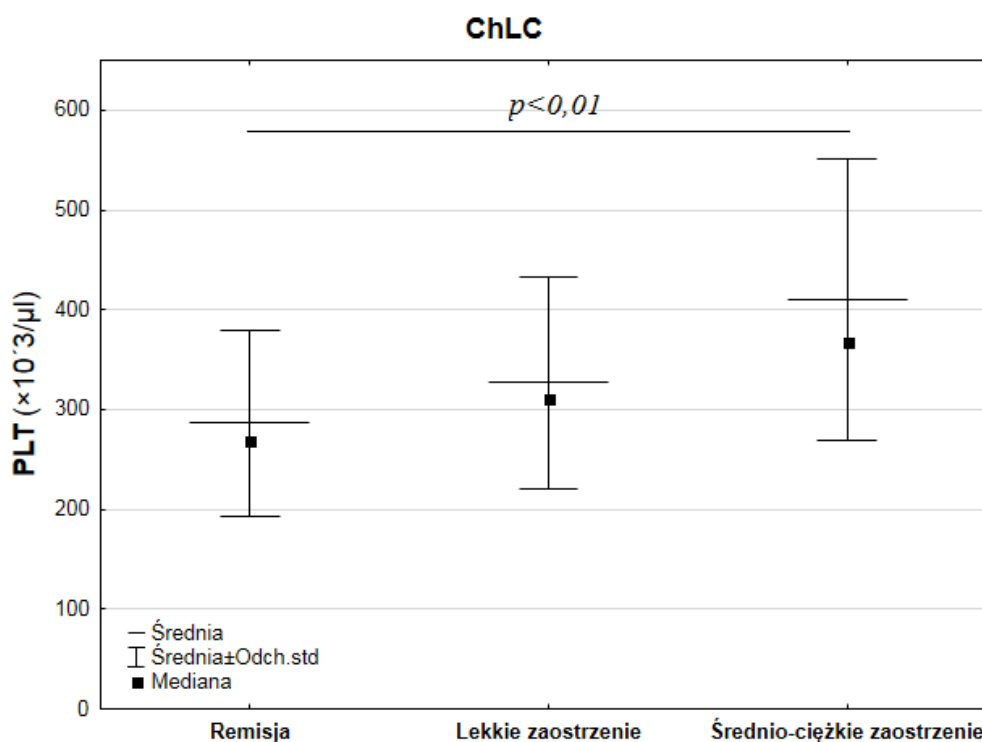
Za pomocą testu Kruskala-Wallisa wykazano, że w grupie ChLC istnieje statystycznie istotna różnica w stężeniu hsCRP ($p=0,0054$), WBC ($p=0,0226$) oraz PLT ($p=0,0061$). Dalsza analiza testem wielokrotnych porównań (użyto testu Dunn'a) wykazała, że u przebadanych osób chorujących na ChLC istnieje statystycznie istotna różnica pomiędzy remisją, a średnio – ciężkim zaostrzeniem choroby dla stężenia hsCRP (średnia 4.25mg/l w remisji i 24.26mg/l w średnio – ciężkim zaostrzeniu, $p=0,0048$) (Rycina 17), WBC (średnia 5.85 w remisji i $8.31 \times 10^3/\mu\text{l}$ w średnio – ciężkim zaostrzeniu, $p=0,0207$) (Rycina 18) oraz PLT (średnia 286.72 w remisji i 409.8 w średnio – ciężkim zaostrzeniu, $p=0,0042$) (Rycina 19).



Rycina 17 Stężenie hsCRP w surowicy (mg/l) w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu ChLC.



Rycina 18 Stężenie WBC w surowicy ($\times 10^3/\mu\text{l}$) w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu ChLC.



Rycina 19 Stężenie PLT w surowicy ($\times 10^3/\mu\text{l}$) w remisji, lekkim zaostwieniu oraz średnio – ciężkim zaostwieniu ChLC.

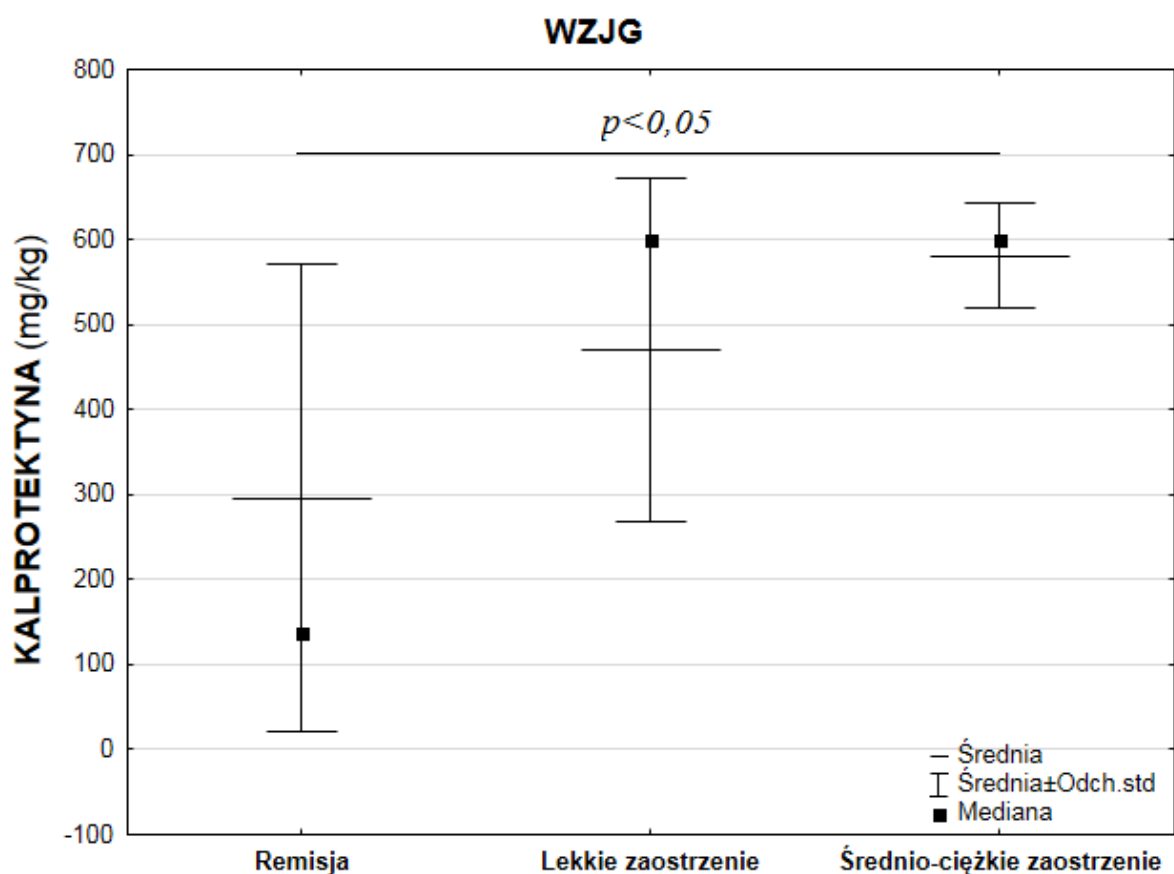
Zwiększenie stężenia bliskie istotności statystycznej stwierdzono również w stężeniu kalprotektyny w stolcu (średnia 362,59mg/kg vs 434,80mg/kg vs 539,53mg/kg dla odpowiednio remisji, lekkiego i średnio – ciężkiego zaostwienia, $p=0,0586$).

Tabela 20 Analiza porównawcza stężenia wybranych markerów stanu zapalnego w remisji, lekkim zaostwieniu oraz średnio – ciężkim zaostwieniu WZJG.

WZJG	Remisja			Lekkie zaostwienie			Średnio – ciężkie zaostwienie			p
	Średnia	mediana	SD	Średnia	mediana	SD	Średnia	mediana	SD	
Kalprot.(mg/kg)	295,81	139,00	275,07	470,65	600,00	202,60	580,50	600,00	61,66	0,0101
HSCRp (mg/l)	2,08	1,28	1,76	1,94	1,04	2,20	6,04	2,69	8,80	0,0719
OB (mm/h)	10,59	5,00	10,14	10,05	8,00	8,27	22,40	24,00	14,14	0,0511
WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$)	5,30	5,06	1,56	7,27	6,44	3,01	8,65	7,75	4,55	0,0541
PLT($\times 10^3/\mu\text{l}$)	263,64	254,00	75,29	286,48	277,00	80,26	341,10	334,50	88,00	0,0546

Uwagi: p-poziom istotności testu Kruskala-Wallisa; kolorem czerwonym zaznaczono różnice istotne statystycznie. Stężenia hsCRP, WBC, PLT mierzono w surowicy natomiast kalprotektyny w stolcu.

W przypadku WZJG istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie w przypadku stężenia kalprotektyny („p” testu Kruskala-Wallisa wynosi 0,0101), pomiędzy remisją, a średnio – ciężkim zaostreniem (średnia 295,81mg/kg w remisji i 580,50mg/kg w średnio – ciężkim zaostreniu, $p=0,0361$) (Rycina 20). Warto jednak zaznaczyć, że również pozostałe parametry stanu zapalnego, w tym hsCRP (średnia 2,08mg/l vs 1,94mg/l vs 6,04mg/l dla odpowiednio remisji, lekkiego i średnio – ciężkiego zaostrenia, $p=0,0719$), OB (średnia 10,59 vs 10,05 vs 22,40 dla odpowiednio remisji, lekkiego i średnio – ciężkiego zaostrenia, $p=0,0511$), WBC (średnia 5,30 vs 7,27 vs 8,65 dla odpowiednio remisji, lekkiego i średnio – ciężkiego zaostrenia, $p=0,0541$) oraz PLT (średnia 263,64 vs 286,48 vs 341,10 dla odpowiednio remisji, lekkiego i średnio – ciężkiego zaostrenia, $p=0,0546$) charakteryzowały się wzrostem bliskim istotności statystycznej.



Rycina 20 Stężenie kalprotektyny w stolcu (mg/kg) w stolcu w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu WZJG.

Wykonano również porównanie parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów z wybranymi markerami stanu zapalnego. W przypadku ChLC stwierdzono istotne statystycznie

negatywne korelacje dla stężenia kalprotektyny z aktywnością GR ($r=-0.27$), bilirubiną ($r=-0.33$) oraz witaminą E ($r=-0.27$). Negatywne istotne statystycznie korelacje wykazano również porównując wartość OB ze stężeniem witaminy E ($r=-0.27$) oraz liczby PLT ze stężeniem bilirubiny ($r=-0.40$). Statystycznie istotne pozytywne korelacje stwierdzono natomiast pomiędzy stężeniami hsCRP i MDA ($r=0.26$) oraz OB i aktywnością SOD ($r=0.31$). Wyniki przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21 Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy stężeniami wybranych markerów stanu zapalnego a stężeniami parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w ChLC.

ChLC	Kalprotektyna (mg/kg)	hsCRP (mg/l)	OB (mm/1h)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
AOPP (ng/ml)	0,14	0,15	-0,04	0,24	0,07
15 – izoprostan F2 α (ng/ml)	0,09	0,00	-0,20	-0,04	0,00
MDA (ng/ml)	0,25	0,26	-0,12	0,13	0,17
oxLDL ($\mu\text{g/ml}$)	-0,03	0,00	-0,14	0,10	-0,10
SOD (U/ml)	0,08	0,01	0,31	0,07	0,04
TAS (mmo/l)	-0,19	-0,18	0,05	0,00	0,01
GLUTATION (mg/l)	0,18	0,08	0,10	0,12	0,09
GPX (U/l)	0,13	-0,01	-0,04	0,15	0,08
GR (U/l)	-0,27	-0,03	-0,02	0,12	-0,02
Bilirubina (mg/dl)	-0,33	-0,17	-0,17	-0,25	-0,40
Witamina C (mg/l)	-0,20	-0,23	-0,10	-0,21	-0,02
Witamina E (mg/l)	-0,27	-0,05	-0,27	0,06	-0,01

Korelacje istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

We WZIG istotne statystycznie, aczkolwiek słabe korelacje stwierdzono pomiędzy stężeniem hsCRP, które dodatnio korelowało ze stężeniami AOPP ($r=0.31$), SOD ($r=0.29$), GR ($r=0.34$) oraz ujemnie ze stężeniem witaminy C ($r=-0.42$). OB korelowało dodatnio ze stężeniem oxLDL ($r=0.28$), aktywnością GR ($r=0.29$), stężeniem witaminy E ($r=0.32$) oraz ujemnie ze stężeniem bilirubiny ($r=-0.29$) i witaminy C ($r=-0.27$). Podczas analizy PLT stwierdzono jedną pozytywną korelację ze stężeniem oxLDL ($r=0.33$). Wyniki przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22 Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy stężeniami wybranych markerów stanu zapalnego a stężeniami parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów we WZJG.

WZJG	Kalprotektyna (mg/kg)	hsCRP (mg/l)	OB (mm/1h)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
AOPP (ng/ml)	0,06	0,31	0,04	0,03	-0,08
15 – izoprostan F2 α (ng/ml)	0,12	-0,01	-0,04	0,16	0,17
MDA (ng/ml)	-0,07	0,02	-0,07	-0,07	-0,11
oxLDL ($\mu\text{g/ml}$)	0,20	-0,05	0,28	-0,01	0,33
SOD (U/ml)	0,03	0,29	-0,12	0,16	-0,11
TAS (mmol/l)	-0,06	0,17	-0,13	-0,07	-0,01
GLUTATION (mg/l)	-0,06	0,05	-0,10	0,02	0,11
GPX (U/l)	0,11	-0,11	-0,16	-0,07	0,27
GR (U/l)	-0,12	0,34	0,29	-0,08	-0,21
Bilirubina (mg/dl)	0,02	0,14	-0,29	0,17	-0,20
Witamina C (mg/l)	-0,21	-0,42	-0,27	-0,24	0,03
Witamina E (mg/l)	-0,12	0,14	0,32	-0,14	0,04

Korelacje istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

7.4. Porównanie stężenia parametrów stresu oksydacyjnego oraz antyoksydantów pomiędzy osobami chorującymi na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego – Crohna

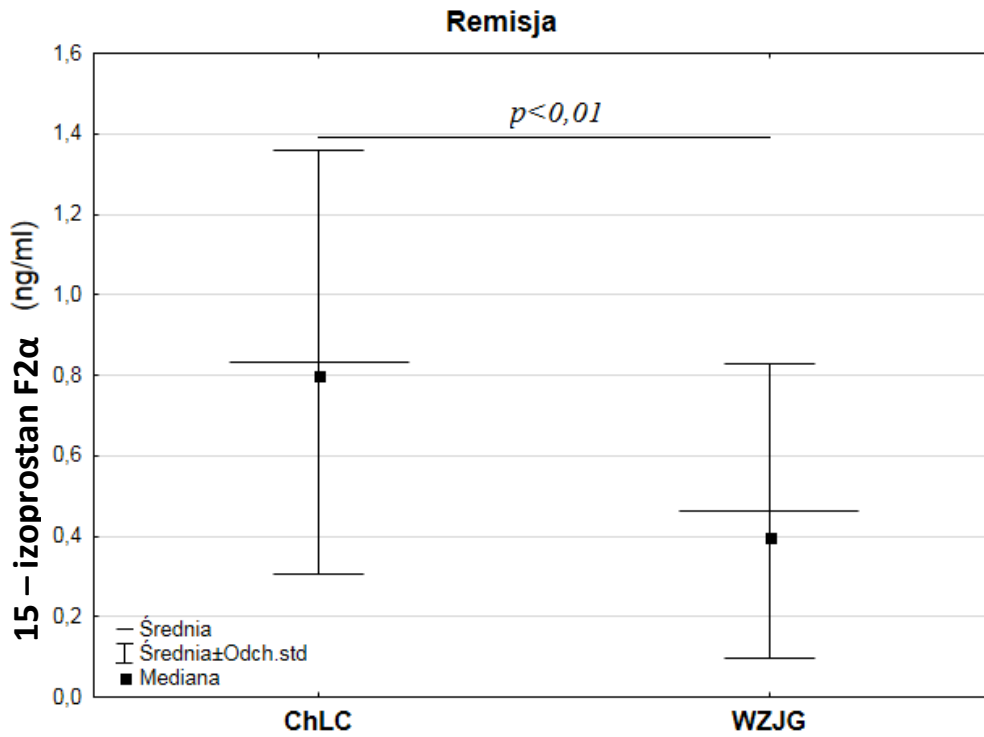
Celem porównania nasilenia stresu oksydacyjnego oraz odpowiedzi antyoksydacyjnej organizmu na zaostrzenie w poszczególnych jednostkach chorobowych porównano stężenia parametrów stresu oksydacyjnego oraz stężenie antyoksydantów u osób chorujących na WZJG i ChLC odpowiednio w remisji i zaostrzeniach tych chorób. W przypadku remisji stwierdzono istotnie statystyczne zwiększenie stężenie 15 – izoprostanu F2 α (Rycina 21) oraz zmniejszenie aktywności GR u osób z ChLC w porównaniu do pacjentów w remisji chorujących na WZJG (Rycina 22). Wyniki przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23 Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów pomiędzy ChLC, a WZJG u osób w remisji.

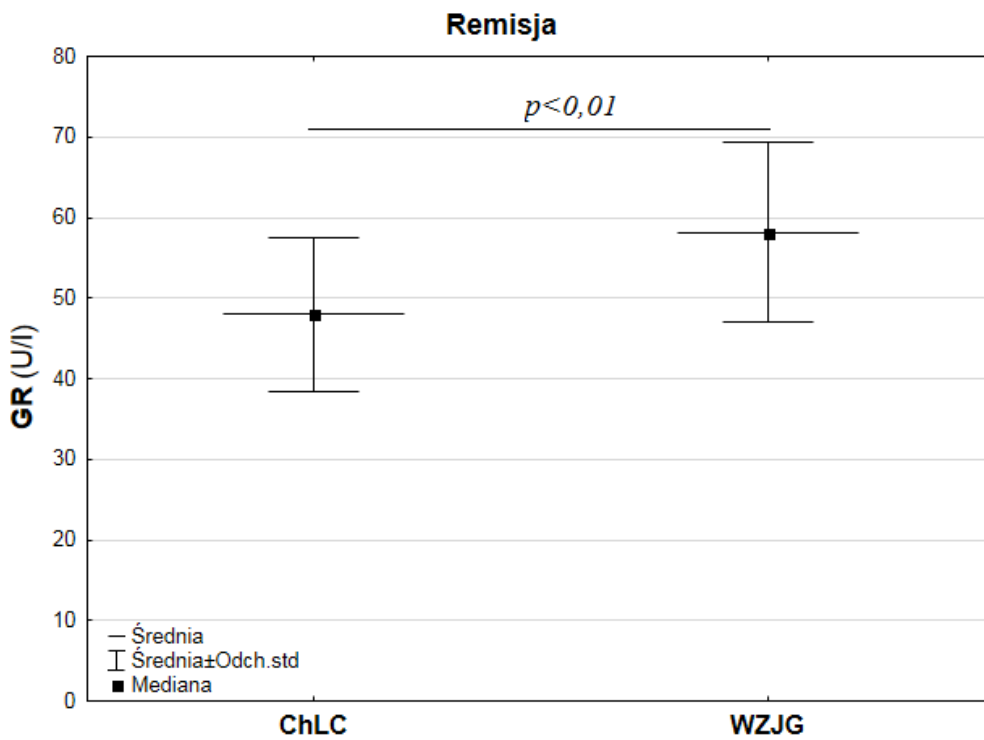
Remisja	ChLC		WZJG		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
AOPP (ng/ml)	52,30	42,20	53,40	31,69	0,6306
15 – izoprostan F2α (ng/ml)	0,83	0,53	0,46	0,37	0,0072
MDA (ng/ml)	1,10	0,67	0,97	0,62	0,4791
oxLDL (μ g/ml)	2,59	2,71	1,95	2,55	0,1173
SOD (U/ml)	203,86	37,03	205,18	25,57	0,9925
TAS (mmol/l)	1,68	0,18	1,76	0,15	0,1218
GLUTATION (mg/l)	299,72	75,14	309,50	65,65	0,6306
GPX (U/l)	7795,59	1725,01	7325,41	999,00	0,1364
GR (U/l)	48,00	9,51	58,18	11,18	0,0021
Bilirubina (mg/dl)	0,65	0,45	0,49	0,26	0,3901
Witamina C (mg/l)	6,73	4,28	6,75	4,00	0,9324
Witamina E (mg/l)	15,25	3,95	16,18	4,26	0,4114

Uwagi: p-poziom istotności testu Manna-Whitney'a; kolorem czerwonym zaznaczono różnice istotne statystycznie.

Stężenia oznaczono: AOPP, MDA, oxLDL, TAS, GSH, witaminy C, witaminy E w surowicy, GPx w krwi pełnej, SOD i GR w erytrocytach, 15 – izoprostanu F2 α w porannej próbce moczu.



Rycina 21 Stężenie 15 – izoprostanu F2α w porannej próbce moczu (ng/ml) w remisji ChLC i WZJG.



Rycina 22 Stężenie GR w erytrocytach (U/l) w remisji ChLC i WZJG.

W przypadku osób z lekkim zaostreniem choroby nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stężeniami parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów pomiędzy osobami z ChLC, a chorującymi na WZJG co przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24 Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów pomiędzy ChLC, a WZJG u chorych z lekkim zaostreniem.

Lekkie zaostrenie	ChLC		WZJG		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
AOPP (ng/ml)	62,70	83,30	112,06	251,77	0,3402
15 – izoprostan F2α (ng/ml)	0,57	0,59	0,52	0,61	0,3910
MDA (ng/ml)	1,35	1,26	0,94	0,52	0,4461
oxLDL (μg/ml)	3,49	5,22	3,44	4,87	0,9747
SOD (U/ml)	217,00	34,92	215,86	31,50	0,8742
TAS (mmol/l)	1,88	0,39	1,74	0,23	0,1908
GLUTATION (mg/l)	307,93	80,34	327,62	63,52	0,4654
GPX (U/l)	7736,27	1735,14	7717,62	1903,33	0,9495
GR (U/l)	53,93	13,53	51,24	10,40	0,6120
Bilirubina (mg/dl)	0,59	0,30	0,43	0,16	0,1168
Witamina C (mg/l)	5,75	3,63	7,07	4,99	0,5899
Witamina E (mg/l)	15,24	4,77	16,55	3,41	0,1599

Stężenia oznaczono: AOPP, MDA, oxLDL, TAS, GSH, witaminy C, witaminy E w surowicy, GPx w krwi pełnej, SOD i GR w erytrocytach, 15 – izoprostanu F2α w porannej próbce moczu.

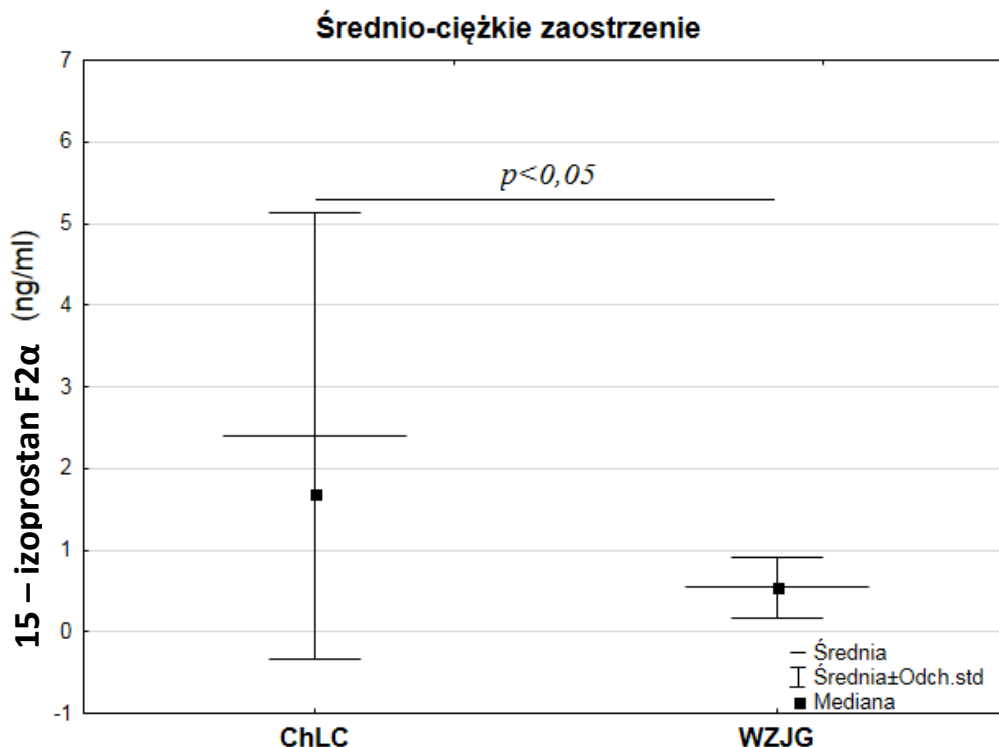
W przypadku średnio-ciężkiego przebiegu choroby statystycznie istotną różnicę stwierdzono w stężeniu 15 – izoprostanu F2α, którego stężenie jest zdecydowanie wyższe u pacjentów z ChLC niż w przypadku osób z WZJG (1.72 vs 0.54, p=0,0413) (Rycina 23). Wyniki przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25 Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów pomiędzy ChLC, a WZJG u chorych z średnio-ciężkim zaostreniem.

Średnio – ciężkie zaostrenie	ChLC		WZJG		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
AOPP (ng/ml)	234,61	342,75	320,04	410,25	0,6830
15 – izoprostan F2α (ng/ml)	1,72	1,74	0,54	0,37	0,0413
MDA (ng/ml)	2,51	1,30	2,00	1,24	0,4284
oxLDL (μg/ml)	3,83	5,56	5,51	5,47	0,1963
SOD (U/ml)	189,00	39,77	206,50	43,45	0,4611
TAS (mmol/l)	1,47	0,22	1,57	0,30	0,3669
GLUTATION (mg/l)	316,40	93,04	293,80	47,10	0,5671
GPX (U/l)	9293,90	2417,15	9414,10	2580,42	0,4611
GR (U/l)	52,80	10,14	54,90	11,02	0,3969
Bilirubina (mg/dl)	0,40	0,18	0,43	0,12	0,2609
Witamina C (mg/l)	5,99	4,87	2,68	2,20	0,2164
Witamina E (mg/l)	17,14	2,92	20,10	5,99	0,1151

Uwagi: p-poziom istotności testu Manna-Whitney'a; kolorem czerwonym zaznaczono różnice istotne statystycznie.

Stężenia oznaczono: AOPP, MDA, oxLDL, TAS, GSH, witaminy C, witaminy E w surowicy, GPx w krwi pełnej, SOD i GR w erytrocytach, 15 – izoprostanu F2α w porannej próbce moczu.



Rycina 23 Stężenie 15 – izoprostanu F2α w porannej próbce moczu (ng/ml) w średnio-ciężkim zaostreniu ChLC i WZJG.

Wykonano również analizę zależności stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów z wiekiem chorych na NChZJ. W przypadku ChLC stwierdzono istotną statystycznie korelację tylko w stężeniu 15 – izoprostanu F2 α ($r=0,26$). We WZJG stężenie 15 – izoprostanu F2 α również wykazało zależność od wieku, jednakże korelacja ta w przeciwieństwie do ChLC była negatywna ($r=-0,32$). Również negatywną korelację we WZJG stwierdzono pomiędzy wiekiem i stężeniem oxLDL ($r=-0,30$) oraz pozytywną dla GR ($r=0,46$). Wyniki przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 26 Analiza zależności pomiędzy wiekiem chorych, a stężeniem parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów.

	Wiek [lat]	
	ChLC	WZJG
AOPP (ng/ml)	0,09	0,24
15 – izoprostan F2α (ng/ml)	0,26	-0,32
MDA (ng/ml)	0,11	-0,01
oxLDL (μ g/ml)	-0,02	-0,30
SOD (U/ml)	-0,23	0,08
TAS (mmol/l)	-0,17	0,10
GLUTATION (mg/l)	-0,12	-0,03
GPX (U/l)	-0,06	-0,11
GR (U/l)	0,06	0,46
Bilirubina (mg/dl)	-0,12	-0,10
Witamina C (mg/l)	-0,08	0,05
Witamina E (mg/l)	0,15	0,19
CDAI	0,06	

Uwagi: Korelacje istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

7.5. Porównanie wpływu niedożywienia na stężenie parametrów stresu oksydacyjnego oraz antyoksydantów, u osób chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego – Crohna

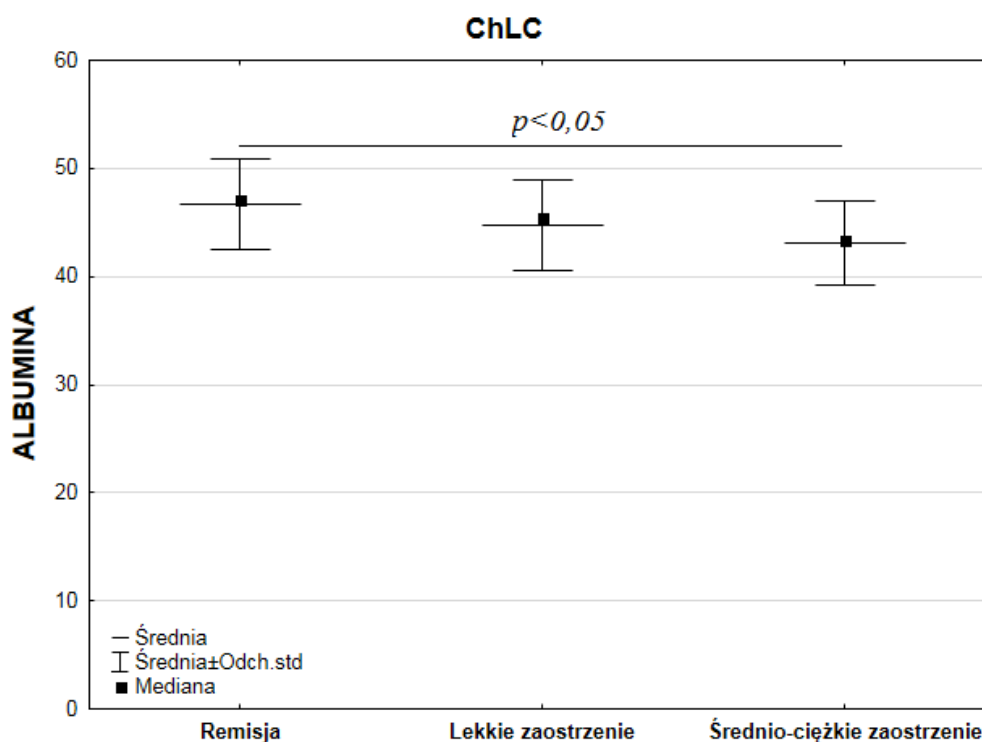
Celem analizy stopnia niedożywienia u chorych na NChZJ, użyto wskaźnika BMI oraz wyników badań laboratoryjnych charakteryzujących stężenie białek i lipidów w surowicy w tym stężenia białka całkowitego, albuminy, prealbuminy, trójglicerydów, LDL oraz cholesterolu całkowitego.

W przeprowadzonej analizie stężenia tych parametrów w remisji i zaostrzeniach ChLC przedstawionej w tabeli 27, stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy parametrami niedożywienia, a poszczególnymi zaostrzeniami choroby tylko w przypadku stężenia albuminy w surowicy (średnia 46,66 g/l vs 44,73g/l vs 43,08g/l odpowiednio dla remisji, lekkiego i średnio – ciężkiego zaostrzenia, $p=0,0218$). Jej stężenie istotnie wzrosło w średnio – ciężkim zaostrzeniu choroby w porównaniu do remisji ($p=0,0187$) (Rycina 24). Należy zaznaczyć, że również stężenie LDL ulegało stopniowemu obniżeniu w zaostrzeniach ChLC i wykazało wartość bliską istotności statystycznej ($p=0.0734$). Nie wykazano natomiast żadnej różnicy istotnej statystycznie w przypadku stężenia białka całkowitego, prealbuminy, trójglicerydów i cholesterolu w poszczególnych zaostrzeniach ChLC.

Tabela 27 Analiza porównawcza parametrów odżywienia w poszczególnych zaostrzeniach ChLC.

ChLC	Remisja			Lekkie zaostrzenie			Średnio – ciężkie zaostrzenie			p
	Średnia	mediana	SD	Średnia	mediana	SD	Średnia	mediana	SD	
BMI (kg/m²)	21,50	20,75	4,02	20,52	19,37	3,52	19,64	19,59	2,53	0,3617
Białko całk. (g/dl)	7,25	7,13	1,01	7,11	7,16	0,64	7,19	7,11	0,80	0,9769
Albumina	46,66	47,10	4,15	44,73	45,50	4,23	43,08	43,40	3,85	0,0218
Prealbumina (g/l)	0,24	0,24	0,07	0,24	0,23	0,07	0,21	0,20	0,06	0,2132
Tg (mg/dl)	76,16	67,10	51,10	108,82	95,80	63,77	108,52	101,70	58,99	0,0515
LDL (mg/dl)	92,06	93,37	22,65	89,71	91,38	29,67	71,34	65,83	29,65	0,0734
Cholesterol (mg/dl)	167,12	156,90	30,60	162,80	170,80	30,64	152,67	160,00	28,88	0,4568

Uwagi: p-poziom istotności testu Kruskala-Wallis; kolorem czerwonym zaznaczono różnice istotne statystycznie.



Rycina 24 Stężenie albuminy w surowicy (g/l) w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu ChLC.

W przypadku WZJG nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w poziomie BMI, białka całkowitego, albuminy, prealbuminy, trójglicerydów, LDL i cholesterolu całkowitego w zależności od zaostrenia choroby. Wyniki przedstawiono w tabeli 28.

Tabela 28 Analiza porównawcza przedstawiona w wartościach „r” parametrów odżywienia w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu WZJG.

WZJG	Remisja			Lekkie zaostrenie			Średnio – ciężkie zaostrenie			p
	Średnia	mediana	SD	Średnia	mediana	SD	Średnia	mediana	SD	
BMI (kg/m ²)	23,28	23,35	3,53	23,01	22,72	4,17	21,40	20,46	3,23	0,3485
Białko całk. (g/dl)	7,54	7,55	0,46	7,30	7,31	0,49	7,32	7,42	0,65	0,3583
Albumina (g/l)	47,12	46,75	2,61	46,23	46,20	2,87	45,48	46,15	2,76	0,2738
Prealbumina (g/l)	0,23	0,22	0,05	0,26	0,25	0,06	0,25	0,25	0,08	0,2256
Tg (mg/dl)	105,21	78,55	75,68	110,20	91,90	65,64	147,17	125,65	105,04	0,3952
LDL (mg/dl)	131,33	126,85	41,43	129,40	138,12	33,39	117,58	122,15	43,50	0,7801
Cholesterol (mg/dl)	203,95	204,50	43,11	214,93	224,30	40,22	210,01	196,65	52,50	0,5669

Ponadto przeprowadzono analizę zależności markerów stanu odżywienia z parametrami stresu oksydacyjnego i antyoksydantami. Stwierdzono istotne statystycznie, aczkolwiek słabe negatywne korelacje pomiędzy stężeniami białka całkowitego i AOPP ($r=-0.30$), MDA ($r=-0.33$) oraz glutationu ($r=-0.30$). Również słabe korelacje stwierdzono pomiędzy stężeniem albumin, a AOPP ($r=-0.26$), MDA ($r=-0.29$), TAS ($r=0.37$) oraz bilirubiną ($r=0.35$). Także analiza zależności stężenia prealbuminy z witaminą C i E wykazała słabą pozytywną korelację istotną statystycznie (odpowiednio $r=0.29$ i $r=0.32$). W przypadku trójglicerydów udowodniono korelację ze stężeniem GR ($r=0.33$). Nie stwierdzono żadnych istotnych zależności pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL oraz BMI, a parametrami stresu oksydacyjnego i antyoksydantami u chorych na ChLC. Wyniki przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 29 Analiza porównawcza przedstawiona w wartościach „r” parametrów odżywienia w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu w ChLC.

ChLC	BMI	Białko całkowite (g/dl)	Albumina (g/l)	Prealbumina (g/l)	Tg (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Cholesterol mg/dl
AOPP (ng/ml)	-0,01	-0,30	-0,26	-0,18	0,06	-0,20	-0,08
15 izoprostan F2 α (ng/ml)	0,15	-0,07	-0,11	0,06	0,14	-0,25	-0,09
MDA (ng/ml)	0,01	-0,33	-0,29	0,12	0,03	-0,24	-0,16
OxLDL (μ g/ml)	0,06	-0,13	-0,17	-0,04	0,07	-0,17	-0,18
SOD (U/ml)	0,04	-0,03	-0,03	0,04	0,04	0,00	-0,08
TAS (mmo/l)	-0,05	0,05	0,37	0,24	0,02	0,25	0,22
GLUTATION (mg/l)	0,01	-0,30	-0,15	-0,24	-0,21	-0,07	-0,04
GPX (U/l)	-0,04	0,14	-0,06	0,04	-0,05	-0,05	-0,11
GR (U/l)	0,18	0,06	0,13	0,16	0,33	0,04	0,13
BILT mg/dl	0,09	0,00	0,35	0,25	-0,02	-0,10	-0,09
WIT C (mg/l)	-0,23	0,03	0,21	0,29	0,13	-0,06	0,02
WIT E (mg/l)	0,01	-0,15	0,10	0,32	0,22	0,02	0,17

Korelacje istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

U osób chorych na WZJG istotne statystycznie zależności wykazano pomiędzy BMI i stężeniem oxLDL ($r=-0.35$) oraz aktywnością GR ($r=0.37$). Podobnie słabe korelacje stwierdzono pomiędzy stężeniami albumin i MDA ($r=-0.28$) oraz prealbuminą i MDA ($r=-0.28$), witaminą C ($r=-0.29$) oraz witaminą E ($r=0.36$). Także w przypadku trójglicerydów stwierdzono słabą ujemną korelację ze stężeniem witaminy C ($r=-0.32$) oraz bardziej znamiennej, dodatnią korelację ze stężeniem witaminy E ($r=0.56$). Wykazano również dodatnią zależność pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego i witaminy E ($r=0.53$), natomiast pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego i bilirubiny korelacja ta była ujemna ($r=-0.36$). Podobnie słabe korelacje stwierdzono pomiędzy stężeniem LDL i TAS ($r=0.33$), LDL i bilirubiną ($r=-0.38$) oraz LDL i witaminą E ($r=0.42$). Wyniki przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30 Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy parametrami odżywienia a parametrami stresu oksydacyjnego i antyoksydantami we WZJG.

WZJG	BMI	Białko całkowite (g/dl)	Albumina (g/l)	Prealbumina (g/l)	Tg (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Cholesterol mg/dl
AOPP (ng/ml)	0,24	-0,05	-0,07	0,13	0,26	0,12	0,12
15 – izoprostan F2 α (ng/ml)	-0,10	-0,06	0,16	-0,07	-0,01	-0,15	-0,14
MDA (ng/ml)	0,00	-0,17	0,21	-0,28	-0,03	-0,16	-0,14
OXLDL (μ g/ml)	-0,35	0,07	-0,10	-0,11	-0,08	-0,10	0,06
SOD (U/ml)	-0,03	-0,16	0,00	-0,02	-0,11	-0,09	-0,11
TAS (mmo/l)	0,12	0,25	0,39	0,11	0,17	0,33	0,22
GLUTATION (mg/l)	-0,02	0,19	0,07	0,04	0,17	0,04	0,05
GPX (U/l)	-0,01	0,26	0,25	-0,17	-0,18	-0,10	-0,12
GR (U/l)	0,37	0,07	-0,14	-0,09	0,08	0,01	0,01
BILT mg/dl	0,01	0,11	0,21	0,13	0,00	-0,38	-0,36
WIT C (mg/l)	0,18	-0,09	0,20	-0,29	-0,32	-0,06	-0,10
WIT E (mg/l)	0,08	-0,11	-0,07	0,36	0,56	0,42	0,53

Korelacje istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

Przeanalizowano także zależności pomiędzy nasileniem stanu zapalnego, a stanem odżywienia. Stwierdzono liczne istotne statystycznie korelacje u pacjentów z ChLC, w tym przede wszystkim ze stężeniem kalprotektyny, które korelowało negatywnie z białkiem całkowitym ($r=-0.29$), znacznie silniej ze stężeniem albuminy ($r=-0.59$) oraz w mniejszym stopniu ze stężeniem prealbuminy ($r=-0.27$), LDL ($r=-0.36$) oraz cholesterolu całkowitego ($r=-0.46$). Ponadto istotne

zależności stwierdzono również pomiędzy stężeniami hsCRP i albuminy ($r=-0.50$), prealbuminy ($r=-0.45$) oraz w mniejszym stopniu ze stężeniem cholesterolu całkowitego ($r=-0.27$). Istotne statystycznie korelacje stwierdzono również w przypadku OB i stężenia prealbuminy ($r=-0.36$), WBC i stężenia albuminy ($r=-0.33$) oraz PLT i stężenia albuminy ($r=-0.48$). Wyniki przedstawiono w tabeli 31.

Tabela 31 Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy parametrami stanu zapalnego, a parametrami stanu zapalnego w ChLC.

ChLC	Kalprotektyna (mg/kg)	hsCRP (mg/l)	OB (mm/1h)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
Białko całkowite (g/dl)	-0,29	-0,03	0,25	-0,05	-0,16
Albumina (g/l)	-0,59	-0,50	-0,20	-0,33	-0,48
Prealbumina(g/l)	-0,27	-0,45	-0,36	-0,22	-0,06
Tg (mg/dl)	0,00	0,03	-0,10	0,16	0,15
LDL (mg/dl)	-0,36	-0,16	0,00	-0,11	-0,23
Cholesterol mg/dl	-0,46	-0,27	-0,12	-0,10	-0,10

Korelacje istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

W przypadku osób chorych na WZJG korelacje istotne statystycznie stwierdzono tylko w przypadku stężenia albuminy i kalprotektyny ($r=-0.31$), albuminy i OB ($r=-0.49$) oraz albuminy i WBC ($r=0.29$), co przedstawiono w tabeli 32.

Tabela 32 Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy parametrami stanu zapalnego, a parametrami stanu zapalnego we WZJG.

WZJG	Kalprotektyna (mg/kg)	HSCRP (mg/l)	OB (mm/1h)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
Białko całkowite (g/dl)	-0,15	0,00	-0,08	-0,14	-0,02
Albumina (g/l)	-0,08	-0,31	-0,49	-0,29	-0,03
Prealbumina(g/l)	0,05	-0,02	0,03	0,16	-0,05
Tg (mg/dl)	0,05	0,20	0,18	0,05	-0,09
LDL (mg/dl)	-0,12	0,07	0,16	-0,03	0,06
Cholesterol mg/dl	-0,04	-0,08	0,10	-0,06	0,10

Korelacje istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

8. DYSKUSJA

Pomimo ogromnego zainteresowania etiopatogenezą NChZJ i dotychczasowych osiągnięć naukowych pozwalających zrozumieć mechanizmy wpływające na ich rozwój nadal nieznane są dokładnie procesy warunkujące przebieg tych chorób. Wiadomym jest, że u ich podłoża leżą czynniki genetyczne, immunologiczne i środowiskowe, a mechanizmem pośrednim każdego z nich jest stres oksydacyjny. Jak już wspomniano, stres oksydacyjny jest nieodłącznym elementem fizjologicznej obrony immunologicznej organizmu oraz istotnym czynnikiem regulatorowym, począwszy od stymulacji komórek progenitorowych, aż do indukowania śmierci komórkowej. RFT są przede wszystkim produkowane w procesie mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej w obrębie kompleksów łańcucha oddechowego. Jest to jeden z najważniejszych elementów w procesie produkcji energii przez organizmy żywe i zarazem najwydajniejszy proces produkcji ATP przez komórkę. Ilość RFT wytwarzanych w tym procesie jest ogromna i stanowi 1-2% całego tlenu zużywanego w procesie oddychania tlenowego. Daje to obraz ogromnej pracy komórek na rzecz przeciwdziałania tak znacznej ilości wytworzonych wolnych rodników. Homeostaza jest utrzymywana za pomocą antyoksydantów, które neutralizują RFT przeciwdziałając tym samym uszkodzeniu struktur wewnątrzkomórkowych. W przypadku zachwiania hemostazy i nasilenia stresu oksydacyjnego dochodzi do uszkodzenia DNA, peroksydacji lipidów, oksydacji białek i przede wszystkim zaburzenia funkcji mitochondriów, zaburzając proces oddychania tlenowego i dalej zwiększając produkcję wolnych rodników. W przypadku braku możliwości naprawy, uwolnione z uszkodzonej błony mitochondriów substancje stymulują apoptozę komórki. Tym samym komórka nie jest w stanie prawidłowo funkcjonować przy zachwianiu równowagi oksydacyjno - antyoksydacyjnej [149-151]. Liczne doniesienia jednoznacznie wskazują na rolę stresu oksydacyjnego w rozwoju i progresji licznych jednostek chorobowych, w tym nowotworów, chorób sercowo – naczyniowych, neurologicznych, metabolicznych, nieswoistych chorób zapalnych jelit i innych [152]. Dlatego tak istotne dla zachowania prawidłowej homeostazy komórkowej jest utrzymanie równowagi pomiędzy wytwarzaniem RFT, a zdolnościami antyoksydacyjnymi organizmu. Należy tu podkreślić, że przewód pokarmowy jest w stałej ekspozycji na ogromną liczbę bakterii i grzybów stanowiących część flory jelitowej, która w przebiegu NChZJ częściej kolonizowana jest przez drobnoustroje patogenne, a uszkodzenie błony śluzowej przez proces zapalny zwiększa dodatkowo ekspozycje komórek na działanie patogenów. Stwarza to proces błędnego koła, gdzie napływ komórek zapalnych zwiększa przepuszczalność

bariery jelitowej, a napływ patogenów dalej nasila proces zapalny. NChZJ należy również traktować jak choroby układowe, jako że choroba nie ogranicza się do przewodu pokarmowego, a prowadzi do zaburzeń większości układów organizmu człowieka. Ogromną rolę stresu oksydacyjnego w rozwoju NChZJ udowodnili Mrowicka M. i wsp. W badaniu na polskiej populacji przedstawili oni dowody, że polimorfizmy genów SOD, GPx zmniejszały ryzyko zachorowania na NChZJ [111]. Tym samym jednoznacznie wykazali udział antyoksydantów w etiopatogenezie NChZJ. Niestety, dotychczasowo przeprowadzone badania dotyczące opisywanych parametrów demonstrowały często sprzeczne ze sobą rezultaty, co przedstawiono w rozdziale 4. Związane to jest z wpływem licznych czynników warunkujących nasilenie stresu oksydacyjnego, w tym palenia papierosów, diety, niedożywienia, leków, czynników środowiskowych i wielu innych. Dlatego tak istotna jest prawidłowa klasyfikacja pacjentów do badania. Tak więc wykluczające się wzajemnie rezultaty mogły być również spowodowane niewielkimi grupami badanymi, nierzadko nieprzekraczającymi kilkunastu osób. Tym samym, przeprowadzone badanie daje możliwość analizy produktów utlenienia białek i lipidów oraz mechanizmów przeciwdziałających przy szerokiej analizie potencjału oksydacyjnego i antyoksydacyjnego w jednorodnej grupie 53 chorych na WZJG oraz 59 chorych na ChLC. Merytorycznie badanie składa się z trzech głównych części. Pierwsza dotyczyła analizy stresu oksydacyjnego w NChZJ, czyli nasilenia tego procesu poprzez pomiary produktów utleniania białek i peroksydacji lipidów (AOPP, MDA, 15 – izoprostan F2 α oraz oxLDL) oraz antyoksydantów odpowiedzialnych za ich neutralizację lub całościowej zdolności antyoksydacyjnej (SOD, TAS, glutation, GPX, GR, bilirubina, witamina C, witamina E). W drugiej części przeanalizowano rolę stanu zapalnego na nasilenie stresu oksydacyjnego. Trzecia, ostatnia dotyczyła roli niedożywienia w rozwoju stresu oksydacyjnego i stężenia antyoksydantów.

Jak już wspomniano istotnym elementem przeprowadzonego badania było wykazanie potencjalnego wpływu niedożywienia na badane parametry. Dokonano szczegółowej analizy wszystkich uzyskanych parametrów ze stanem odżywienia reprezentowanym przez następujące parametry: BMI, białko całkowite, albumina, prealbumina, cholesterol, trójglicerydy oraz LDL. Substancje te w dużej mierze stanowią substraty w procesie stresu oksydacyjnego, natomiast niedożywienie jest powszechnym i istotnym problemem w NChZJ. W wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym przez Casanova MJ. i wsp. w którym przeanalizowano 1271 chorych na NChZJ, niedożywienie stwierdzono u 16% pacjentów. Ponadto, aż 77% ankietowanych zadeklarowało unikanie pewnych produktów ze strachu przed zaostrzeniem i aż 86% unikało ich gdy to

zaostrenie już wystąpiło [153]. Mijač D. i wsp. po przebadaniu 76 osób chorujących na NChZJ wykazali, że niedożywienie dotyczy aż 76.4% chorych z aktywną postacią choroby, w tym 67.9% z WZJG oraz 69.6% z ChLC. Wykazali oni także niższe wartości BMI, RBC, HgB, białka całkowitego, albuminy, prealbuminy oraz cholesterolu całkowitego u osób z zaostreniem w porównaniu z grupą kontrolną [154]. Jest to zgodne z wynikami tej pracy, w której również stwierdzono niedobory składników odżywczych zwłaszcza u osób z zaostreniem choroby. Przede wszystkim wykazano istotne zmniejszenie stężenia albumin w ChLC w średnio – ciężkim przebiegu choroby oraz bliskie istotności statystycznej zmniejszenie stężenia Tg. Podobnych wyników nie stwierdzono jednak w przypadku WZJG. Celem analizy tych parametrów było głównie wykazanie wpływu ich stężenia na nasilenie stresu oksydacyjnego który opisano w dalszej części tej dyskusji. Należy jednak podkreślić, że problem niedożywienia zaznaczał się przede wszystkim przy cięższych postaciach choroby.

Wśród parametrów będących produktami stresu oksydacyjnego, które oceniono u osób zakwalifikowanych do badania są: AOPP, MDA, 15 – izoprostan F2 α oraz oxLDL. AOPP, czyli zaawansowane produkty utleniania białek, przede wszystkim albumin, dają obraz uszkodzenia białek przez RFT. AOPP, jako mediatory zapalenia, są również zdolne do stymulacji tzw. wybuchu tlenowego przez neutrofile oraz indukują produkcję czynników chemotaktycznych dla komórek zapalnych [114, 115]. Co ciekawe, ich stężenie jest zwiększone w licznych chorobach autoimmunologicznych, ale nie we wszystkich chorobach związanych z nasileniem stanu zapalnego [155]. Jak już wspomniano, wyjątkowo nieliczne są dane literaturowe analizujące stężenie tych białek w NChZJ. W przypadku przeprowadzonego badania wykazano statystycznie istotną różnicę w stężeniu AOPP u osób chorych w porównaniu z grupą kontrolną, ale tylko pomiędzy średnio – ciężkim zaostreniem ChLC. Podobnie u pacjentów chorujących na WZJG, różnica stwierdzona była dopiero u osób ze średnio ciężkim zaostreniem i była bliska istotności statystycznej ($p=0,0535$).

Analizując stężenie AOPP w poszczególnych zaostreniach i remisji zarówno w ChLC jak i WZJG, stwierdzono istotnie podwyższone stężenia dopiero w średnio – ciężkich zaostreniach tych chorób. Niestety dotychczasowo nie opublikowano żadnych danych uwzględniających szczegółowy podział na poszczególne zaostrenia choroby w dostępnej literaturze. Wyniki te zdają się mieć jednak uzasadnione merytorycznie, gdyż pacjenci pozostający w remisji, u których proces zapalny został wyciszony, zostają wprowadzeni w stan homeostazy, gdzie zdolności

antyoksydacyjne organizmu prawidłowo ograniczają stres oksydacyjny do poziomu fizjologicznego. Ponadto, podobnie jak w badaniu Krzystek Korpackiej M. i wsp. wykazano korelację stężenia AOPP w ChLC ze skalą zaostrzenia CDAI, co wyraźnie daje obraz zależności nasilenia stresu oksydacyjnego od zaostrzenia choroby. Natomiast w przypadku, gdy uwzględniono lekkie i średnio – ciężkie zaostrzenie jako aktywną postać choroby, istotnie statystyczną różnicę w stężeniu AOPP wykazano jedynie w przypadku ChLC. Dotychczasowe badania sugerują jednak podwyższone stężenie w aktywnych postaciach obu NChZJ. Różnica najprawdopodobniej spowodowana jest użyciem w tej pracy innej skali kwalifikacji zaostrzenia choroby, wykluczeniem z tej pracy osób z ciężkim zaostrzeniem jak i również przewagą osób z lekkim zaostrzeniem WZJG (10 osób ze średnio - ciężkim zaostrzeniem vs 21 osób z lekkim zaostrzeniem choroby) [116-118]. Ma to istotne znaczenie kliniczne, jako że AOPP stymulują nie tylko wytwarzanie IL-8, ale również TNF- α przez monocyty, który odgrywa kluczową rolę w rozwoju NChZJ. Należy tu wspomnieć, że właśnie leczenie biologiczne, czyli przeciwciała przeciwko TNF- α , daje najlepsze rezultaty w leczeniu tych chorób, zwłaszcza ich najcięższych postaci [115]. Qian W. i wsp. stwierdzili również negatywną rolę AOPP w przypadku rozwoju osteoporozy, przedstawiając dowody na zależność utraty masy kostnej i przebudowy kośćca od jego stężenia. Co więcej dotychczasowe badania wykazały negatywne działanie AOPP jako inhibitora proliferacji i różnicowania osteoblastów [156, 157]. Biorąc pod uwagę fakt znacznie nasilonej osteoporozy w przebiegu NChZJ oraz zwiększonej produkcji AOPP, aspekt ten wymaga dalszych badań. Co jest niezwykle istotne, w przeprowadzonym badaniu stwierdzono negatywną korelację AOPP zarówno z białkiem całkowitym jak i albuminą zwłaszcza w ChLC. Ponadto wykazano istotnie niższe stężenie albumin, które są głównym substratem w produkcji AOPP u osób ze średnio ciężkim przebiegiem ChLC. Pomimo powszechnie występującego niedożywienia białkowo – kalorycznego w NChZJ, związanego nie tylko z niewystarczającą podażą, ale również zmienionym metabolizmem białek wskutek choroby i leczenia, powyższe dane wskazują na dominującą rolę zaostrzenia i stanu zapalnego w procesie peroksydacji białek [158, 159]. Bardziej umiarkowaną negatywną zależność stwierdzono w przypadku prealbumin, natomiast nie stwierdzono żadnej korelacji pomiędzy AOPP i BMI w ChLC. Natomiast u pacjentów chorujących na WZJG nie stwierdzono żadnych zależności pomiędzy stężeniem AOPP, a BMI, białkiem całkowitym, albuminą oraz prealbuminą. Pozwala to przypuszczać, że niedożywienie w większym stopniu dotyczy chorych na ChLC niż WZJG, zwłaszcza że nie stwierdzono różnicy pomiędzy stężeniem AOPP we WZJG oraz ChLC co jest zgodne z doniesieniami opisanymi we wspomnianych

badaniach i sugeruje znaczne nasilenie produkcji tych białek w zaostrzeniach obu jednostek chorobowych przy różnym stopniu niedożywienia.

Dialdehyd malonowy oraz izoprostany są markerami peroksydacji lipidów, izoprostany przede wszystkim kwasu arachidonowego, natomiast MDA wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, czyli substancji będących istotnym elementem budulcowym błon komórkowych, co w znacznej mierze wpływa na zaburzenie ich funkcji. Peroksydacja lipidów przede wszystkim zaburza elastyczność i przepuszczalność błon komórkowych oraz prowadzi do zmiany gradientu stężeń jonów wewnątrz i zewnątrzkomórkowych [160]. MDA cechuje dodatkowo zdolność do tworzenia adduktów z białkami oraz RNA i DNA, prowadząc do ich utlenienia i nasilenia stresu oksydacyjnego. Ponadto, tworzenie adduktów z kwasami nukleinowymi prowadzi do nagromadzenia szkodliwych mutacji [122]. W badaniu wykazano istotnie wyższe stężenie MDA oraz 15 – izoprostanu F2 α w zaostrzeniu ChLC, co korelowało z danymi dostępnymi w literaturze [124]. Przy czym podobnie jak w przypadku AOPP wyraźne nasilenie peroksydacji lipidów zaobserwowano dopiero u osób ze średnio – ciężkim zaostrzeniem choroby, a dodatkowe porównania wykazały również istotnie statystyczną korelację MDA z wartością punktową CDAI. Jednakże zarówno w tym badaniu jak i również przeprowadzonym przez Túzún A. i wsp. nie wykazano różnic pomiędzy aktywną, a nieaktywną postacią choroby, gdy uwzględnia się osoby z lekkim zaostrzeniem w grupie z aktywną postacią ChLC [125]. Trzeba jednak zaznaczyć, iż w tym samym badaniu opisali oni istotne zwiększenie MDA u osób z ChLC, jak i również wykazali brak istotnych różnic pomiędzy wartościami we WZJG i ChLC, co potwierdza wyniki tej pracy. Sugeruje to, że zarówno we WZJG jak i w ChLC organizm posiada wystarczające zdolności do przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu i utrzymania homeostazy u osób w remisji i lekkim zaostrzeniu choroby. Sytuacja ta diametralnie się zmienia wraz z nasileniem choroby i już osoby w średnio – ciężkim zaostrzeniu charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem RFT, przełamującym zdolności antyoksydacyjne organizmu, prowadząc m.in. do uszkodzenia białek i peroksydacji tłuszczu. Co więcej Boehm D. i wsp. nie wykazali zależności pomiędzy stężeniem MDA, a stężeniem cholesterolu, trójglicerydów, czy też albuminy w ChLC [161]. Porównując to z wynikami tej pracy, w której stwierdzono istotnie statystycznie negatywną korelację stężenia MDA ze stężeniem białka całkowitego i albumin w ChLC oraz ze stężeniem prealbuminy we WZJG, zaobserwowano, iż proces peroksydacji lipidów jest pośrednio zależny od stanu odżywienia. Co ciekawe nie

stwierdzono jednak podobnie jak w dotychczasowych doniesieniach zależności od LDL, cholesterolu i trójglicerydów.

W przypadku oxLDL nie stwierdzono korelacji istotnych statystycznie u chorych z zaostrzeniem NChZJ. Dane te potwierdzają wyniki uzyskane przez Grip O. i wsp w ChLC [136], natomiast stoją w sprzeczności do wyników Boehm D. i wsp. którzy stwierdzili negatywną korelację oxLDL z zaostrzeniem ChLC. Uzyskując wyniki oxLDL wyraźnie korelującego ze stężeniem cholesterolu przedstawili oni tezę, że obniżone stężenie oxLDL jest skutkiem niedoborów substancji odżywczych w badanej populacji. Te tezę potwierdzają wyniki tej pracy, w której wykazano istotną korelację oxLDL z wartością BMI, ale co ciekawe tylko w przypadku WZJG. Korelacje stężenia LDL i cholesterolu nie wykazały jednak istotności statystycznej. Niemniej jednak pozwala to przypuszczać, że istotnym czynnikiem w tworzeniu oxLDL jest również stan odżywienia chorych [127, 161].

Celem pełnej oceny stresu oksydacyjnego oceniono również zdolność antyoksydacyjną u wszystkich osób zakwalifikowanych do badania. Należy tu ponownie wspomnieć, że utrata homeostazy w stresie oksydacyjnym związana jest właśnie z przełamaniem zdolności organizmu do neutralizacji wolnych rodników za pomocą antyoksydantów. Rolą komórki w odpowiedzi na nasilenie stresu oksydacyjnego jest zwiększenie jej potencjału antyoksydacyjnego, gdyż w przypadku niekontrolowanego uszkodzenia przez RFT dochodzi stopniowo do utraty jej podstawowych funkcji lub nawet apoptozy. Tym samym zwiększa się zdolność antyoksydacyjna organizmu w odpowiedzi na pojawienie się stanu zapalnego, jednak w razie jego dalszego nasilenia lub długotrwałego przebiegu dochodzi do zmniejszenia aktywności antyoksydacyjnej [162, 163]. Sytuację taką obserwujemy również w tym badaniu, jako że stwierdzono brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wszystkimi parametrami antyoksydacyjnymi w remisji i lekkim zaostrzeniu w obu jednostkach chorobowych, co korelowało z brakiem zdecydowanego wzrostu wszystkich opisanych parametrów stresu oksydacyjnego w lekkim zaostrzeniu zarówno w ChLC jak i WZJG. Dopiero skutek nasilenia choroby u osób ze średnio – ciężkim zaostrzeniem dochodzi do przełamania zdolności antyoksydacyjnej organizmu. Najlepszym przykładem zdaje się być nieopisany dotąd w NChZJ całkowity status antyoksydacyjny. Stężenie TAS, ulega znacznemu spadkowi u osób ze średnio – ciężkim zaostrzeniem ChLC w porównaniu do osób w remisji oraz w lekkim zaostrzeniu, potwierdzając tym samym postawioną hipotezę. Identyczne korelacje w przypadku chorych z WZJG stwierdzono dla stężenia witaminy C. Stężenie wszystkich

pozostałych parametrów antyoksydacyjnych podobnych statystycznie istotnych różnic nie wykazały, co jest kolejnym dowodem na to, że homeostaza oksydacyjno – antyoksydacyjna nie zostaje przełamana aż do średnio – ciężkiego zaostrzenia choroby, a nieopisywany dotąd parametr TAS zdaje się dawać możliwość na najczulsze zobrazowanie zmian zachodzących w tym procesie.

Brak statystycznie istotnych różnic w stężeniu stwierdzono w zaostrzeniach NChZJ w przypadku SOD, GSH, czy też bilirubiny. Dotychczasowe doniesienia prezentują sprzeczne ze sobą rezultaty, gdzie jedne sugerują spadek aktywności SOD w zaostrzeniach tych chorób [131, 132], a inne wskazują na wzrost lub brak istotnych zmian w aktywności SOD w NChZJ [128, 133]. Biorąc pod uwagę występowanie SOD w trzech izoformach, różnicę występującą w badaniach występują również ze względu na rodzaj badanego materiału. W tej pracy użyto stężenia SOD całkowitego w erytrocytach, jako że anemia jest najczęstszym powikłaniem NChZJ, co w znaczący stopniu również wpływa na zdolności antyoksydacyjne organizmu. Krzystek Korpacka i wsp. wykazali negatywną korelację SOD erytrocytarnego ze skalą CDAI, natomiast nie stwierdzili żadnej zależności z zaostrzeniem WZJG [164]. Beltran B. i wsp. również udowodnili wzrost aktywności SOD w aktywnej postaci ChLC, jednakże analizując jego stężenie w leukocytach krwi obwodowej [124]. Co więcej jak już wspomniano, przypadku populacji polskiej udowodniono protekcyjne oddziaływanie antyoksydantów, gdzie polimorfizmy genów SOD, GPx zmniejszyły ryzyko zachorowania na NChZJ [111]. Tym samym regulacja aktywności tych antyoksydantów wydaje się być bardziej złożona niż do tej pory sądzono.

Nie są dostępne natomiast dane dotyczące stężenia glutationu w surowicy pacjentów. Przeprowadzone badanie nie wykazało statystycznie istotnej korelacji z zaostrzeniem NChZJ. Jest to kolejny dowód na to, iż istnieją ogólnoustrojowe mechanizmy w znacznym stopniu kompensujące nasilony stan zapalny w obrębie jelit, nie doprowadzając do tak znamienego spadku w stężeniu GSH w surowicy krwi u osób chorych. Należy również zaznaczyć, że dodatkową rolę w przywróceniu stężenia GSH odgrywają również witamina C i E [104].

Podobnie do stężenia TAS kształtowało się stężenie witaminy C, który zwłaszcza we WZJG u osób ze średnio – ciężkim zaostrzeniem charakteryzowało się istotnym obniżeniem stężenia. Podobnej korelacji nie wykazano jednak w przypadku ChLC. Witamina C jest zdolna do usuwania wolnych rodników ze względu na swoją funkcję jako donor elektronu. Jedną z przykładowych reakcji jest zredukowanie utlenionej formy witaminy E, która posiada zdolność zahamowania

peroksydacji tłuszczu oraz zależnej od nich śmierci komórki. Witamina C, w przeciwieństwie do witaminy E jest rozpuszczalna w wodzie i nie jest gromadzona w takim stopniu w organizmie [160, 165]. Tłumaczy to jej obniżone stężenie u znamienicie większej liczby pacjentów z NChZJ, natomiast nie wyjaśnia umiarkowanego podwyższenia stężenia witaminy E, zwłaszcza w cięższych postaciach choroby. Jest to zgodne z badaniem Wendlant E. i wsp. którzy mimo nie wykazania istotności statystycznej również wykazali wzrost witaminy E u osób z aktywną postacią ChLC oraz Ramakrishna B. i wsp. u chorych z WZJG [120, 148]. Hoffenberg E.J. i wsp. przedstawili wyniki potwierdzające istotny wzrost stężenia witaminy E w ChLC. We WZJG stężenie to również ulegało zwiększeniu, ale nie wykazywało jak w przypadku ChLC istotności statystycznej [144]. Być może uzasadnione jest to faktem udziału witaminy C w odnowieniu puli witaminy E, zdolnej w większym stopniu usuwać wolne rodniki. Tym samym mniejsze zapasy, większe zużycie jak i również brak podobnych możliwości przywrócenia formy zredukowanej jak witamina E, prowadzą do większych niedoborów witaminy C w organizmie. Dane te jednak kontrastują z dużą metaanalizą stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w NChZJ wykonaną przez Fabisiak N. i wsp. Metaanaliza ta objęła 171 chorych na ChLC i 655 osób z grupy kontrolnej, wykazując statystycznie istotne obniżenie stężenia witaminy E, natomiast, w przypadku WZJG zabrakło wystarczającej ilości danych literaturowych do przeprowadzenia metaanalizy [145]. Należy tu również wspomnieć o wynikach badania Aghdassi E. i wsp., którzy stwierdzili znacznie obniżony poziom stresu oksydacyjnego, w tym produktów peroksydacji lipidów po 4 tygodniach suplementacji witaminy E i witaminy C w dużych dawkach (odpowiednio 800 i 1000mg/dziennie). Nie wykazali oni różnicy w poziomie nasilenia choroby, mierząc wg skali CDAI, natomiast w badaniu uczestniczyły tylko pacjenci o stabilnym przebiegu choroby. [166]. Co więcej Tahan G. i wsp. wykazali, iż suplementacja witaminy E zmniejsza uszkodzenie błony śluzowej jelit, hamuje wytwarzanie TNF- α , IL-1, IL-6, MPO oraz MDA [110]. Ponadto w modelu WZJG indukowanego u myszy, grupa leczona kwasem askorbinowym wykazała zmniejszenie objawów klinicznych, wydzielania cytokin prozapalnych, mieloperoksydazy czy też MDA, a stężeniem antyoksydantów wliczając w to: SOD, GPx był znacząco zwiększony [109]. Jak pokazano na przykładzie tej pracy, pacjenci z NChZJ w stadium remisji i lekkiego zaostrzenia zdają się mieć wystarczające możliwości przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu, także nie wyklucza to skuteczności tych witamin u osób z cięższym przebieg tych chorób.

Co ciekawe, w podobny sposób do witamy E u osób chorych zakwalifikowanych w tym badaniu, zachowuje się również GPx, czyli enzym uczestniczący w neutralizacji nadtlenu wodoru i nadtlenków organicznych, którego stężenie zwiększa się w średnio – ciężkim zaostreniu choroby we WZJG. Brak jest badań in vivo na ten temat, natomiast doniesienia Tham DM. i wsp. wskazują na zwiększenie jego stężenia w indukowanym zapaleniu jelit u myszy [167]. Podobne wyniki przedstawił Yuan H. i wsp. [109]. Jako że większość GPx jest produkowana w nerkach, stres oksydacyjny bez względu na lokalizację zdaje się powodować odpowiedź ogólnoustrojową, w tym aspekcie reprezentowaną przez zwiększoną produkcję GPx w zdrowych nerkach. Należy podkreślić, iż aktywność GPx prowadzi do zwiększenia GSSG, który przywracany jest do wartości zredukowanej (GSH) za pomocą GR. Tym samym brak statystycznie istotnych korelacji zarówno w przypadku GPx, GR jak i GSSG GR zarówno w lekkim jak i średnio ciężkim zaostreniu jest kolejnym dowodem na zdolność organizmu do zachowania homeostazy oksydacyjno-antyoksydacyjnej jak i małej czułości poszczególnych antyoksydantów, biorąc pod uwagę fakt, iż całościowa zdolność antyoksydacyjna organizmu mierzona za pomocą TAS jest zmniejszona.

Dowody przedstawione w przeprowadzonym badaniu sugerują również nieznacznie większe nasilenie stresu oksydacyjnego u osób chorych na ChLC niż na WZJG. Wyniki te są zgodne z dotychczasową wiedzą na temat tych chorób, wskazującą na często cięższy i bardziej uogólniony przebieg choroby u osób z ChLC. W przeprowadzonym badaniu zwrócono uwagę na znacznie bardziej nasilony proces peroksydacji lipidów u osób chorych na ChLC. Trzeba zaznaczyć, że już u osób w remisji uszkodzenie tłuszczu jest wyraźnie bardziej nasilonej niż we WZJG. Najlepiej przedstawia to stężenie 15 – izoprostanu F₂ α , które jest statystycznie istotnie wyższe zarówno w remisji jak i ciężkim zaostreniu choroby, jednakże również stężenie MDA charakteryzuje się wyższymi stężeniami w remisji jak i poszczególnych zaostreniach ChLC, w porównaniu do WZJG. Niemniej jednak, nie wykazano istotnych różnic w przypadku oxLDL, AOPP oraz w stężeniu antyoksydantów w tych jednostkach chorobowych, co świadczy o podobnych zdolnościach organizmu do zwalczania stresu oksydacyjnego, jednak przy jego większym nasileniu w ChLC. Wymaga to jednak dalszych badań i obserwacji, gdyż jest to pierwsze badanie pozwalające na porównanie stresu oksydacyjnego w NChZJ w poszczególnych zaostreniach tych chorób.

W przeciwieństwie do produktów stresu oksydacyjnego stężenie antyoksydantów zdaje się tylko w pewnym stopniu być zależne od stopnia odżywienia pacjentów. Omawiany powyżej parametr TAS dodatnio koreluje ze stężeniem albumin w NChZJ, jak i również ze stężeniem LDL

we WZJG. Ponadto stwierdzono wyższe stężenie GR u osób z wyższym stężeniem trójglicerydów w ChLC. Wykazano również dodatnie korelacje stężenia bilirubiny ze stężeniem albumin w ChLC, a także stężenia witaminy C i E ze stężeniem prealbumin w obu jednostkach chorobowych. Stężenie witaminy E charakteryzowało się również zależnością od stężenia cholesterolu, trójglicerydów oraz LDL we WZJG. Kontrastuje to jednak z ujemnymi korelacjami niedożywienia z aktywnością antyoksydacyjną (stężenia witaminy C ze stężeniem prealbuminy i Tg oraz stężenia bilirubiny z LDL i cholesterolem) we WZJG, co najprawdopodobniej świadczy o mniejszym stopniu niedożywienia u chorych z WZJG. Dotychczasowo przeprowadzono niewiele badań opisujących rolę odżywienia w odpowiedzi antyoksydacyjnej organizmu. Istnieją dowody na korelację GPx ze stężeniem albumin i cholesterolu zarówno w ChLC jak i WZJG. Natomiast podobnej zależności nie wykazano w przypadku SOD [164]. Szczeklik K. i wsp. stwierdzili zależność pomiędzy właśnie SOD, a BMI, jednak nie stwierdzili podobnej relacji w przypadku GPx w ChLC [132]. Hoffenberg E. i wsp. opublikowali dodatnią zależność pomiędzy witaminą C, a wagą pacjentów pediatrycznych z NChZJ, a także negatywne korelacje pomiędzy GPx, a wagą chorych, GSH i glutationem, a obwodem ramienia oraz pomiędzy GPx oraz glutationem, a fałdem podskórnym w okolicy mięśnia trójgłowego ramienia [144].

Mimo istotnej współzależności pomiędzy stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym, doniesieniami sugerującymi nie tylko stymulację stresu oksydacyjnego przez stan zapalny, ale również przez sytuację odwrotną, gdzie produkty stresu oksydacyjnego stymulują i nasilają stan zapalny, często nie wykazuje się korelacji pomiędzy parametrami stanu zapalnego i markerami stresu oksydacyjnego [168]. Celem analizy korelacji ze stanem zapalnym użyto powszechnie znanych markerów stanu zapalnego, w tym WBC, OB, hsCRP, PLT, które uznano również za przydatne w ocenie nasilenia choroby oraz kalprotektyny w kale, dobrze korelującej z nasileniem procesu zapalnego w obrębie jelit [169, 170]. W przypadku ChLC wykazano słaba pozytywną korelację stężenia hsCRP ze stężeniem MDA, nie wykazując istotnych zależności pozostałych markerów stanu zapalnego z parametrami stresu oksydacyjnego. W przypadku stanu zapalnego w obrębie jelit mierzonego stężeniem kalprotektyny stwierdzono negatywne korelacje z aktywnością antyoksydacyjną reprezentowaną stężeniem bilirubiny, witaminy E oraz GR. Stwierdzono również negatywne korelacje OB i stężenia witaminy E oraz PLT i stężenia bilirubiny. We WZJG również zaobserwowano wpływ stanu zapalnego na stres oksydacyjny m.in. poprzez dodatnie korelacje stężenia AOPP i hsCRP oraz stężenia oxLDL z PLT i OB, nie stwierdzono jednak

żadnych istotnych korelacji ze stężeniem kalprotektyny i WBC. Stan zapalny we WZJG wydaje się również w mniejszym stopniu oddziaływać na aktywność antyoksydacyjną, jako że obserwuje sprzeczne ze sobą korelację, a mianowicie zarówno dodatnie korelacje stężenia hsCRP z SOD, GR; OB z GR witaminą E, jak i również negatywne korelacje pomiędzy stężeniem hsCRP, a witaminą C, OB ze stężeniem bilirubiny i witaminy C. Wskazuje to na w dużej mierze zachowaną, a nawet wzmożoną odpowiedź antyoksydacyjną organizmu jak i również zwiększone zużycie antyoksydantów w trakcie nasilonego stanu zapalnego, nie zaburzające jednak w takim stopniu homeostazy oksydacyjno-antyoksydacyjnej jak w przypadku ChLC. Przedstawione dane nie dały tak wyraźnych korelacji jak badanie Krzystek – Korpacka i wsp., którzy stwierdzili wyraźną korelację AOPP z zarówno OB i IL-6, zarówno we WZJG i ChLC oraz WBC i PLT w ChLC, ale nie we WZJG. Interesująco nie stwierdzili jednak istotnych korelacji pomiędzy AOPP i CRP, który jest uznany za najbardziej użyteczny parametr w ocenie nasilenia NChZJ [116, 170]. Również Krzystek – Korpacka i wsp. w kolejnym badaniu przedstawili analizę GPx oraz SOD względem parametrów stanu zapalnego. W przypadku GPx stwierdzili negatywną korelację z CRP, WBC, PLT natomiast już nie wobec OB w ChLC, natomiast we WZJG względem OB, PLT, WBC, ale nie z CRP. Inaczej przedstawiała się w tym badaniu analiza SOD, który w ChLC korelował tylko z OB, natomiast we WZJG z żadnym z przedstawionych parametrów [164]. Szczeklik K. i wsp. natomiast stwierdzili zależność aktywności SOD w surowicy od CRP i PLT, ale już nie od WBC. Zwrócili oni również uwagę na brak jakichkolwiek korelacji GPx z zarówno CRP, PLT jak i WBC u osób z ChLC co jest sprzeczne z przedstawionym wyżej badaniem [132]. Nie należy zapominać, iż ten proces charakteryzuje się wyjątkową dynamiką i szybkimi zmianami wymienionych parametrów, zwłaszcza tych o najkrótszym czasie półtrwania jak hsCRP oraz CRP. Można również przypuszczać, że na uzyskane wyniki również wpływa brak osób z ciężkim zaostrzeniem choroby w grupie badanej. Jednakże, na podstawie wyników własnych oraz dotychczasowo przeprowadzonych badań można założyć, że proces zapalny dodatkowo nasila stres oksydacyjny, pobudzając jednocześnie odpowiedź antyoksydacyjną organizmu, która jednak ulega wyczerpaniu przy dalszym nasileniu zapalenia. Proces zapalny w trakcie zaostrzenia choroby również nasila stan katabolizmu, co pogłębia stan niedożywienia pacjentów z NChZJ.

Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu wskazują na konieczność uwzględnienia mechanizmów wspierających homeostazę oksydacyjną organizmu w terapii pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Wyrównanie zaburzeń gospodarki oksydacyjnej oraz ich

monitorowanie stanowić może jeden z istotnych elementów aplikacyjnych tych badań, umożliwiając w przyszłości dynamiczne monitorowanie przebiegu klinicznego choroby.

9. WNIOSKI

- Stres oksydacyjny mierzony stężeniem AOPP i MDA jest istotnie zwiększony u chorych ze średnio-ciężkim rzutem NChZJ, zarówno w WZJG jak i ChLC, a mierzony stężeniem 15-izoprostanu F2 alfa w średnio-ciężkim zaostrzeniu ChLC. Ponadto stężenie AOPP i MDA pozostaje w korelacji ze skalą aktywności CDAI. Aktywność antyoksydacyjna jest zachowana u osób z NChZJ z lekkim zaostrzeniem choroby i umiarkowanie zmniejszona u osób ze średnio-ciężkim zaostrzeniem w przypadku stężenia TAS w ChLC oraz stężenia witaminy C we WZJG u osób ze średnio-ciężkim zaostrzeniem choroby.
- Stan zapalny u chorych z ChLC reprezentowany przez kalprotektynę, OB oraz CRP zmniejsza aktywność antyoksydacyjną oraz nasila stres oksydacyjny mierzony stężeniem MDA. W przypadku WZJG wpływ stanu zapalnego na równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną jest jednak mniejszy w porównaniu z ChLC o czym świadczy wzrost aktywności antyoksydacyjnej przy wzroście stanu zapalnego.
- Niedożywienie nasila stres oksydacyjny w ChLC oraz we WZJG u osób z lekkim i średnio-ciężkim zaostrzeniem choroby. Niedożywienie wpływa na zmniejszenie aktywności antyoksydacyjnej w ChLC. Wpływ niedożywienia na aktywność antyoksydacyjną we WZJG nie jest jednoznaczny.

10. STRESZCZENIE

Nieswoiste choroby zapalne jelit stanowią grupę przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego o złożonej i nie do końca poznanej etiologii, występujących przeważnie w społeczeństwach krajów rozwiniętych. Wśród przyczyn ich powstania znaczną rolę przypisuje się interakcji czynników środowiskowych, immunologicznych jak i również zmiany w obrębie mikroflory jelitowej u osób predysponowanych genetycznie. Do grona NChZJ zalicza się wrzodziejące zapalenie jelita grubego, chorobę Leśniowskiego - Crohna, niesklasyfikowane zapalenie jelit oraz nieokreślone zapalenie jelit. Przebieg chorób cechuje się naprzemiennymi okresami zaostrzeń i remisji. Liczba osób chorujących na NChZJ stale wzrasta i mimo rozwoju nowych metod leczenia, NChZJ ciągle stanowią duży problem diagnostyczno – terapeutyczny.

Głównym celem pracy było wykazanie udziału stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie NChZJ, a w szczególności:

- ocenę stężenia parametrów stresu oksydacyjnego (AOPP, MDA, 15 – izoprostan F2 α oraz oxLDL) oraz parametrów antyoksydacyjnych (SOD, TAS, glutation, GPX, GR, bilirubina, witamina C, witamina E) w zależności od ciężkości przebiegu choroby w NChZJ,
- ocenę zależności stężenia parametrów stresu oksydacyjnego (AOPP, MDA, 15 – izoprostan F2 α oraz oxLDL) oraz antyoksydantów (SOD, TAS, glutation, GPx, GR, bilirubina, witamina C, witamina E), od stężenia wykładników stanu zapalnego (kalprotektyna, WBC, PLT, OB, hsCRP) w NChZJ,
- ocenę korelacji pomiędzy stężeniem parametrów stresu oksydacyjnego (AOPP, MDA, 15 – izoprostan F2 α oraz oxLDL) i antyoksydantów (SOD, TAS, glutation, GPX, GR, bilirubina, witamina C, witamina E), a stężeniem parametrów niedożywienia (białko całkowite, albumina, prealbumina, trójglicerydy, LDL i cholesterol całkowity) u chorych z NChZJ.

Badanie przeprowadzono w ramach projektu “Bioaktywna Żywność POIG 01.01.02-00-061/09” przeprowadzonym we współpracy z Uniwersytetem Przyrodniczym w Poznaniu zgodnie z umową nr 37/DGZ/PN/2013 na przeprowadzenie badań żywieniowo-klinicznych w populacji osób chorujących na nieswoiste choroby zapalne jelit.

Do badania zakwalifikowano 112 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem ChLC lub WZJG hospitalizowanych lub leczonych ambulatoryjnie w Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu oraz przyszpitalnej poradni gastroenterologicznej. Wśród 112 osób zakwalifikowanych do badania, 59 chorowało na ChLC oraz 53 na WZJG. Wszyscy pacjenci, którzy wzięli udział w projekcie byli osobami pełnoletnimi, zarówno mężczyźni jak i kobiety oraz wyrazili dobrowolną zgodę na udział w badaniu naukowym. Zaostżenia kwalifikowano na podstawie standardów sugerowanych przez ECCO i użyto skali CDAI w ChLC oraz zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa we WZJG. Wszystkie osoby zakwalifikowano możliwie ograniczając czynniki wpływające na stężenie produktów stresu oksydacyjnego oraz antyoksydantów. Tym samym wykluczono z badania osoby palące papierosy, chorujące na przewlekłe choroby wątroby lub nerek, chorujące na choroby przewlekłe o podłożu autoimmunologicznym, z zaburzeniami wchłaniania o innej przyczynie niż NChZJ, ciężko niedożywione (NRS \geq 3pkt), lub ze znaczną utratą masy ciała w okresie poprzedzającym włączenie do badania.

Na podstawie wyników badań sformułowano następujące wnioski:

- Stres oksydacyjny mierzony stężeniem AOPP i MDA jest istotnie zwiększony u chorych ze średnio-ciężkim rzutem NChZJ, zarówno w WZJG jak i ChLC, a mierzony stężeniem 15-izoprostanu F2 alfa w średnio-ciężkim zaostżeniu ChLC. Ponadto stężenie AOPP i MDA pozostaje w korelacji ze skalą aktywności CDAI. Aktywność antyoksydacyjna jest zachowana u osób z NChZJ z lekkim zaostżeniem choroby i umiarkowanie zmniejszona u osób ze średnio-ciężkim zaostżeniem w przypadku stężenia TAS w ChLC oraz stężenia witaminy C we WZJG u osób ze średnio-ciężkim zaostżeniem choroby.
- Stan zapalny u chorych z ChLC reprezentowany przez kalprotektynę, OB oraz CRP zmniejsza aktywność antyoksydacyjną oraz nasila stres oksydacyjny mierzony stężeniem MDA. W przypadku WZJG wpływ stanu zapalnego na równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną jest jednak mniejszy w porównaniu z ChLC o czym świadczy wzrost aktywności antyoksydacyjnej przy wzroście stanu zapalnego.
- Niedożywienie nasila stres oksydacyjny w ChLC oraz we WZJG u osób z lekkim i średnio-ciężkim zaostżeniem choroby. Niedożywienie wpływa na zmniejszenie aktywności antyoksydacyjnej w ChLC. Wpływ niedożywienia na aktywność antyoksydacyjną we WZJG nie jest jednoznaczny.

11. SUMMARY

Inflammatory bowel diseases are a group of chronic diseases of the digestive tract that affects predominantly population of developed countries. Etiology of IBD is multifactorial and involves interaction between environmental and immunologic factors as well as aberrations in gut microflora in genetic predisposed individuals. The group of IBD diseases consists of ulcerative colitis, Crohn's disease, indeterminate colitis and unclassified inflammatory bowel disease. Natural history of IBD is characterized by periods of exacerbations and remissions. The incidence of IBD is gradually increasing and despite new developments in the treatment of IBD are considered to be diagnostically and therapeutically challenging.

The main aim of this study was to explain the contribution of oxidative stress in etiopathogenesis of IBD and to establish:

- relationship between serum concentration of oxidative stress parameters (AOPP, MDA, 15 – isoprostane F_{2α} and oxLDL) and antioxidant parameters (SOD, TAS, glutathione, GPX, GR, bilirubin, vitamin C, vitamin E) in IBD exacerbation.
- relationship between serum concentration of oxidative stress parameters (AOPP, MDA, 15 – isoprostane F_{2α} and oxLDL), antioxidant parameters (SOD, TAS, glutathione, GPX, GR, bilirubin, vitamin C, vitamin E), and inflammatory markers (calprotectin, WBC, PLT, OB, hsCRP) in IBD.
- relationship between serum concentration of oxidative stress parameters (AOPP, MDA, 15 – isoprostane F_{2α} and oxLDL), antioxidant parameters (SOD, TAS, glutathione, GPX, GR, bilirubin, vitamin C, vitamin E), and concentration of malnutrition parameters (total protein, albumin, triglycerides, LDL and total cholesterol) in patients with IBD.

The study was conducted as a part of a project “Bioaktywna Żywność POIG 01.01.02-00-061/09” in cooperation with University of Life Sciences in Poznan in accordance to agreement nr. 37/DGZ/PN/2013 to conduct a clinical study in a population of people suffering of IBD.

This was a prospective study that was performed on a group of 112 patients. Each patient had confirmed CD and UC and have been previously hospitalized in the Department of

Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases or have been treated in Gastroenterology Outpatient Clinic in Heliodor Świącicki Clinical Hospital. Amongst 112 people enrolled in the study 59 was suffering from CD and 53 from UC. All of the patients were adults, both males and females that agreed voluntarily to be part of the study. Level of IBD exacerbation was assessed using methods suggested by ECCO. CDAI scale was used to assess level of exacerbation in CD while modified Truelove and Witts severity index was used to assess level of exacerbation in UC. Inclusion and exclusion criteria were applied in all of the patients enrolled in the study to limit the factors that are known to alter the level of oxidative stress and antioxidant status. Therefore, patients with known history of smoking, chronic liver and kidney diseases, chronic autoimmune diseases, with malabsorptive disorders other than IBD, severely malnourished (NRS \geq 3pkt) or with recent significant loss of weight were excluded from the study.

From the study the following conclusions were made:

- Oxidative stress measured by concentration of AOPP and MDA is significantly increased in patients with moderate to severe exacerbation of IBD in both UC and CD and measured by 15-isoprostanes F2 alfa in moderate to severe exacerbation of CD. Moreover, concentration of AOPP and MDA correlates with CDAI scale. Antioxidant activity is preserved in patients with mild exacerbation of IBD and moderately decreased in patients with moderate to severe exacerbation when measured by TAS concentration in CD or vitamin C in UC.
- Inflammation in patients with CD measured by calprotectin, OB, hsCRP decreases antioxidant activity and increases oxidative stress measured by MDA concentration. In UC the impact of inflammation on oxidant-antioxidant homeostasis is less emphasized than in CD which is confirmed by increase in antioxidant activity during inflammation.
- Malnutrition increases oxidative stress in moderate to severe exacerbation of UC and CD. Malnutrition decreases antioxidant activity in CD. The impact of malnutrition on antioxidant activity in UC is equivocal.

12. SPIS TABEL

Tabela 1	Wybrane geny związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na NChZJ i ich funkcje
Tabela 2	Ludzkie TLR i ich wpływ na rozwój NChZJ
Tabela 3	Rola cytokin i szlaków komórkowych zaangażowanych w ich wytwarzanie u pacjentów z NChZJ
Tabela 4	Aktywność choroby we WZJG zaadaptowana z Truelove'a i Wittsa
Tabela 5	Klasyfikacja Montrealska zaostrzenia WZJG
Tabela 6	Skala CDAI nasilenia choroby Leśniowskiego Crohna
Tabela 7	Wybrane efekty działania RFT na komórki i ich składniki
Tabela 8	Podział antyoksydantów ze względu na funkcję
Tabela 9	Podział antyoksydantów ze względu na wielkość cząsteczki
Tabela 10	Dostępne dane literaturowe opisujące markery stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w ChLC
Tabela 11	Dostępne dane literaturowe opisujące markery stresu oksydacyjnego i antyoksydantów we WZJG
Tabela 12	Charakterystyka demograficzna grupy badanej
Tabela 13	Rozkład badanych w zależności od leczenia biologicznego w grupie ChLC
Tabela 14	Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC
Tabela 15	Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w zaostrzeniu i remisji ChLC

Tabela 16	Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy stężeniami parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów, a zaostreniem ChLC mierzonym w skali punktowej CDAI
Tabela 17	Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu WZJG
Tabela 18	Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu WZJG
Tabela 19	Analiza porównawcza stężenia wybranych markerów stanu zapalnego w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu ChLC.
Tabela 20	Analiza porównawcza stężenia wybranych markerów stanu zapalnego w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu WZJG
Tabela 21	Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy stężeniami wybranych markerów stanu zapalnego a stężeniami parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów w ChLC
Tabela 22	Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy stężeniami wybranych markerów stanu zapalnego a stężeniami parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów we WZJG
Tabela 23	Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów pomiędzy ChLC, a WZJG u osób w remisji
Tabela 24	Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów pomiędzy ChLC, a WZJG u chorych z lekkim zaostreniem
Tabela 25	Analiza porównawcza stężenia parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów pomiędzy ChLC, a WZJG u chorych z średnio-ciężkim zaostreniem
Tabela 26	Analiza zależności pomiędzy wiekiem chorych, a stężeniem parametrów stresu oksydacyjnego i antyoksydantów

- Tabela 27 Analiza porównawcza parametrów odżywienia w poszczególnych zaostreniach ChLC
- Tabela 28 Analiza porównawcza przedstawiona w wartościach „r” parametrów odżywienia w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu WZJG
- Tabela 29 Analiza porównawcza przedstawiona w wartościach „r” parametrów odżywienia w remisji, lekkim zaostreniu oraz średnio – ciężkim zaostreniu w ChLC
- Tabela 30 Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy parametrami odżywienia, a parametrami stresu oksydacyjnego i antyoksydantami we WZJG
- Tabela 31 Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy parametrami stanu zapalnego, a parametrami stanu zapalnego w ChLC
- Tabela 32 Analiza zależności przedstawiona w wartościach „r” pomiędzy parametrami stanu zapalnego, a parametrami stanu zapalnego we WZJG

13. SPIS RYCIN

- Rycina 1 Zapadalność i chorobowość ChLC na świecie, wg raportów z poszczególnych krajów
- Rycina 2 Zapadalność i chorobowość WZJG na świecie, wg raportów z poszczególnych krajów
- Rycina 3 Trend czasowy współczynnika zapadalności dla badań, które udokumentowały dane z co najmniej 10 letniego okresu, z co najmniej trzema oznaczeniami w czasie dla ChLC i WZJG
- Rycina 4 Loci nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD), reprezentowane przez nazwę głównego genu
- Rycina 5 Zaburzenie równowagi cytokinowej pomiędzy komórkami efektorowymi a T regulatorowymi w NChZJ wg Sanchez-Munoz F. i wsp. w modyfikacji własnej
- Rycina 6 Zaproponowany przez Kaser A. i wsp. model rozwoju NChZJ, uwzględniający zależność pomiędzy podłożem genetycznym choroby, a wpływem czynników środowiskowych w rozwoju NChZJ
- Rycina 7 Mechanizm protekcji antyoksydacyjnej
- Rycina 8 Stężenie AOPP (ng/ml) w surowicy remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC
- Rycina 9 Stężenie 15 – izoprostanu F2 α w porannej próbnie moczy (ng/ml) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC
- Rycina 10 Stężenie MDA w surowicy (ng/ml) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC
- Rycina 11 Stężenie TAS w surowicy (mmol/l) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC
- Rycina 12 Stężenie AOPP w surowicy (ng/ml) w remisji i zaostrzeniu ChLC
- Rycina 13 Stężenie MDA w surowicy (ng/ml) w remisji i zaostrzeniu ChLC

- Rycina 14 Stężenie AOPP w surowicy (ng/ml) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio ciężkim zaostrzeniu WZJG
- Rycina 15 Stężenie MDA w surowicy (ng/ml) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu WZJG
- Rycina 16 Stężenie witaminy C w surowicy (mg/ml) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu WZJG
- Rycina 17 Stężenie hsCRP w surowicy (mg/l) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC
- Rycina 18 Stężenie WBC w surowicy ($\times 10^3/\mu\text{l}$) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC
- Rycina 19 Stężenie PLT w surowicy ($\times 10^3/\mu\text{l}$) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC
- Rycina 20 Stężenie kalprotektyny w stolcu (mg/kg) w stolcu w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu WZJG
- Rycina 21 Stężenie 15 – izoprostanu F2 α w porannej próbce moczu (ng/ml) w remisji ChLC i WZJG
- Rycina 22 Stężenie GR w erytrocytach (U/l) w remisji ChLC i WZJG
- Rycina 23 Stężenie 15 – izoprostanu F2 α w porannej próbce moczu (ng/ml) w średnio- ciężkim zaostrzeniu ChLC i WZJG
- Rycina 24 Stężenie albuminy w surowicy (g/l) w remisji, lekkim zaostrzeniu oraz średnio – ciężkim zaostrzeniu ChLC

14. PIŚMIENICTWO

1. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review*. Gastroenterology, 2012. **142**(1): p. 46-54. e42.
2. Gomollón, F., et al., *3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management*. Journal of Crohn's and Colitis, 2016. **11**(1): p. 3-25.
3. Dignass, A., et al., *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis*. J Crohns Colitis, 2012. **6**(10): p. 965-90.
4. Xia, B., et al., *Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies*. World journal of gastroenterology, 1998. **4**(5): p. 446.
5. Kaplan, G.G., *The global burden of IBD: from 2015 to 2025*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2015. **12**(12): p. 720-727.
6. Burisch, J. and P. Munkholm, *The epidemiology of inflammatory bowel disease*. Scand J Gastroenterol, 2015. **50**(8): p. 942-51.
7. Lakatos, L. and P.L. Lakatos, *Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe?* Postgraduate medical journal, 2006. **82**(967): p. 332-337.
8. Lakatos, P.L., *Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?* World journal of gastroenterology: WJG, 2006. **12**(38): p. 6102.
9. Sood, A. and V. Midha, *Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia*. Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology, 2007. **26**(6): p. 285-289.
10. Molinie, F., et al., *Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999)*. Gut, 2004. **53**(6): p. 843-848.
11. Szczeklik, A., *Interna Szczeklika 2015*. Kraków 2015: Wyd. Medycyna Praktyczna.
12. Wang, Y.R., et al., *Racial/ethnic and regional differences in the prevalence of inflammatory bowel disease in the United States*. Digestion, 2013. **88**(1): p. 20-25.
13. Orholm, M., et al., *Familial occurrence of inflammatory bowel disease*. N Engl J Med, 1991. **324**(2): p. 84-8.
14. Tysk, C., et al., *Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking*. Gut, 1988. **29**(7): p. 990-996.
15. Halme, L., et al., *Family and twin studies in inflammatory bowel disease*. World journal of gastroenterology: WJG, 2006. **12**(23): p. 3668.
16. Dabrowski, A., *Wielka Interna, Gastroenterologia część II, wydanie I*. . 2011, Warszawa 2011.: Medical Tribune Polska.
17. Ogura, Y., et al., *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease*. Nature, 2001. **411**(6837): p. 603-606.
18. Hugot, J.-P., et al., *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease*. Nature, 2001. **411**(6837): p. 599-603.
19. Ek, W.E., M. D'Amato, and J. Halfvarson, *The history of genetics in inflammatory bowel disease*. Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology, 2014. **27**(4): p. 294.
20. Liu, T.C. and T.S. Stappenbeck, *Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease*. Annu Rev Pathol, 2016. **11**: p. 127-48.
21. Mahdi, B.M., *Role of HLA typing on Crohn's disease pathogenesis*. Annals of Medicine and Surgery, 2015. **4**(3): p. 248-253.
22. Poniewierka, E., et al., *Disease duration and age influence CARD15 expression in Crohn's disease*. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2016. **70**: p. 10-3.

23. Hrnčířová, L., et al., *Crohn's disease: A role of gut microbiota and Nod2 gene polymorphisms in disease pathogenesis*. Acta Medica (Hradec Kralove), 2014. **57**(3): p. 89-96.
24. Shouval, D.S., et al., *Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function*. Immunity, 2014. **40**(5): p. 706-719.
25. Barrett, J.C., et al., *Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease*. Nature genetics, 2008. **40**(8): p. 955-962.
26. Ke, P., et al., *Intestinal autophagy and its pharmacological control in inflammatory bowel disease*. Frontiers in immunology, 2017. **7**: p. 695.
27. Wallace, K.L., et al., *Immunopathology of inflammatory bowel disease*. World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(1): p. 6.
28. Zhang, L., W. Jiang, and W.-B. Young, *Gut-associated lymphoid tissue-regulated intestinal barrier in HIV infection*. Immunogastroenterology, 2013. **2**(3): p. 156-161.
29. Ordas, I., et al., *Ulcerative colitis*. Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1606-19.
30. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, *Crohn's disease*. Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1590-605.
31. Salvo Romero, E., et al., *The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease*. Rev Esp Enferm Dig, 2015. **107**(11): p. 686-96.
32. Ohno, H., *Intestinal M cells*. J Biochem, 2016. **159**(2): p. 151-60.
33. D'incà, R., et al., *Increased intestinal permeability and NOD2 variants in familial and sporadic Crohn's disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2006. **23**(10): p. 1455-1461.
34. Buisine, M.P., et al., *Abnormalities in mucin gene expression in Crohn's disease*. Inflammatory bowel diseases, 1999. **5**(1): p. 24-32.
35. B. Alberts , A.J., J. Lewis , et al., *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. 2002: New York: Garland Science.
36. Basso, P., et al., *Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2014. **47**(9): p. 727-737.
37. Geremia, A., et al., *Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease*. Autoimmunity reviews, 2014. **13**(1): p. 3-10.
38. Cario, E., *Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later*. Inflammatory bowel diseases, 2010. **16**(9): p. 1583-1597.
39. Frosali, S., et al., *How the intricate interaction among toll-like receptors, microbiota, and intestinal immunity can influence gastrointestinal pathology*. Journal of immunology research, 2015. **2015**.
40. Fuss, I.J., et al., *Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5*. J Immunol, 1996. **157**(3): p. 1261-70.
41. Huang, Y. and Z. Chen, *Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity*. American journal of translational research, 2016. **8**(6): p. 2490.
42. Sanchez-Muñoz, F., A. Dominguez-Lopez, and J.K. Yamamoto-Furusho, *Role of cytokines in inflammatory bowel disease*. World journal of gastroenterology: WJG, 2008. **14**(27): p. 4280.
43. Geng, X. and J. Xue, *Expression of Treg/Th17 cells as well as related cytokines in patients with inflammatory bowel disease*. Pakistan journal of medical sciences, 2016. **32**(5): p. 1164.
44. Owaga, E., et al., *Th17 cells as potential probiotic therapeutic targets in inflammatory bowel diseases*. International journal of molecular sciences, 2015. **16**(9): p. 20841-20858.
45. Probert, C., et al., *Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire*. Gut, 1992. **33**(5): p. 687-693.
46. Kaser, A., S. Zeissig, and R.S. Blumberg, *Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future?* Digestive diseases, 2010. **28**(3): p. 395-405.
47. Lunney, P. and R. Leong, *ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2012. **36**(11-12): p. 997-1008.
48. Calabrese, E., et al., *Low-dose smoking resumption in ex-smokers with refractory ulcerative colitis*. Journal of Crohn's and Colitis, 2012. **6**(7): p. 756-762.

49. Mokbel, M., et al., *Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis*. Gastroenterologie clinique et biologique, 1998. **22**(11): p. 858-862.
50. Karczewski, J., et al., *The effect of cigarette smoking on the clinical course of inflammatory bowel disease*. Przegląd Gastroenterologiczny, 2014. **9**(3): p. 153-159.
51. Ott, C., et al., *Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2014. **20**(34): p. 12269.
52. Kaufmann, H.J. and H.L. Taubin, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease*. Annals of internal medicine, 1987. **107**(4): p. 513-516.
53. Katschinski, B., et al., *Oral contraceptive use and cigarette smoking in Crohn's disease*. Digestive diseases and sciences, 1993. **38**(9): p. 1596-1600.
54. Reddy, D., et al., *Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease*. The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(7): p. 1569-1573.
55. Frolkis, A., et al., *Environment and the inflammatory bowel diseases*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013. **27**(3): p. e18-e24.
56. Guo, A.Y., et al., *Early life environment and natural history of inflammatory bowel diseases*. BMC Gastroenterology, 2014. **14**(1): p. 216.
57. Zallot, C., et al., *Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients*. Inflammatory bowel diseases, 2012.
58. Hou, J.K., B. Abraham, and H. El-Serag, *Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature*. The American journal of gastroenterology, 2011. **106**(4): p. 563-573.
59. Prince, A.C., et al., *Fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in clinical practice improves functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease*. Inflammatory bowel diseases, 2016. **22**(5): p. 1129-1136.
60. Danese, S. and C. Fiocchi, *Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases*. World journal of gastroenterology: WJG, 2006. **12**(30): p. 4807.
61. Agus, A., et al., *Understanding host-adherent-invasive Escherichia coli interaction in Crohn's disease: opening up new therapeutic strategies*. BioMed research international, 2014. **2014**.
62. Feller, M., et al., *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet infectious diseases, 2007. **7**(9): p. 607-613.
63. Nitzan, O., et al., *Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment*. World journal of gastroenterology: WJG, 2013. **19**(43): p. 7577.
64. Luther, J., et al., *Association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review of the literature*. Inflammatory bowel diseases, 2010. **16**(6): p. 1077-1084.
65. Chassaing, B. and A. Darfeuille-Michaud, *The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1720-1728. e3.
66. Ganji-Arjenaki, M. and M. Rafieian-Kopaei, *Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: a meta analysis and systematic review*. Journal of Cellular Physiology, 2017.
67. Hold, G.L., et al., *Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years?* World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(5): p. 1192.
68. Pelloquin, J.M. and D.D. Nguyen, *The microbiota and inflammatory bowel disease: insights from animal models*. Anaerobe, 2013. **24**: p. 102-106.
69. Derwa, Y., et al., *Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **46**(4): p. 389-400.
70. Eder, P., et al., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego*. Przegl. Gastroenterol, 2013. **8**: p. 1-20.
71. Silverberg, M.S., et al., *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of*

- Gastroenterology*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2005. **19**(Suppl A): p. 5A-36A.
72. Magro, F., et al., *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders*. *J Crohns Colitis*, 2017. **11**(6): p. 649-670.
 73. Satsangi, J., et al., *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications*. *Gut*, 2006. **55**(6): p. 749-753.
 74. Truelove, S.C. and L. Witts, *Cortisone in ulcerative colitis*. *British medical journal*, 1955. **2**(4947): p. 1041.
 75. Ha, F. and H. Khalil, *Crohn's disease: a clinical update*. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 2015. **8**(6): p. 352-359.
 76. Vavricka, S.R., et al., *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. *Inflammatory bowel diseases*, 2015. **21**(8): p. 1982-1992.
 77. Cortot, A., *Crohn's disease*. Orphanet Encyclopedia, June, 2003.
 78. Gajendran, M., et al., *A comprehensive review and update on Crohn's disease*. *Disease-a-Month*, 2018. **64**(2): p. 20-57.
 79. Langan, R.C., et al., *Ulcerative colitis: diagnosis and treatment*. *American family physician*, 2007. **76**(9).
 80. Łodyga, M., et al., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna*. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*, 2013. **7**(6): p. 317-338.
 81. Feuerstein, J.D. and A.S. Cheifetz. *Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2017. Elsevier.
 82. Ungaro, R., et al., *Ulcerative colitis*. *Lancet*, 2017. **389**(10080): p. 1756-1770.
 83. Rawa, T., *Doustne preparaty kwasu 5-aminosalicylowego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego*. *Gastroenterologia Kliniczna. Postępy i Standardy*, 2012. **4**(3): p. 98-104.
 84. Harbord, M., et al., *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017. **11**(7): p. 769-784.
 85. SWORA, E., et al., *LECZENIE BIOLOGICZNE NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT*.
 86. Panés, J. and I. Alfaro, *New treatment strategies for ulcerative colitis*. *Expert review of clinical immunology*, 2017. **13**(10): p. 963-973.
 87. Colitis–Pathophysiology, U., *Inflammatory bowel disease part I: ulcerative colitis–pathophysiology and conventional and alternative treatment options*. *Alternative medicine review*, 2003. **8**(3): p. 247-283.
 88. Torres, J., et al., *Crohn's disease*. *The Lancet*, 2017. **389**(10080): p. 1741-1755.
 89. Gomollón, F., et al., *3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017. **11**(1): p. 3-25.
 90. Akobeng, A.K., et al., *Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease*. *The Cochrane Library*, 2016.
 91. Gionchetti, P., et al., *3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017. **11**(2): p. 135-149.
 92. Scribano, M.L. and C. Prantera, *Use of antibiotics in the treatment of Crohn's disease*. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2013. **19**(5): p. 648.
 93. Karpińska, A. and G. Gromadzka, *Stres oksydacyjny i naturalne mechanizmy antyoksydacyjne-znaczenie w procesie neurodegeneracji. Od mechanizmów molekularnych do strategii terapeutycznych*. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 2013. **67**.

94. Czajka, A., *Wolne rodniki tlenowe a mechanizmy obronne organizmu*. Nowiny Lekarskie, 2006. **75**(6): p. 582-586.
95. Shaikh, S.R. and M. Edidin, *Polyunsaturated fatty acids, membrane organization, T cells, and antigen presentation*. The American journal of clinical nutrition, 2006. **84**(6): p. 1277-1289.
96. Jones, D.P., *Radical-free biology of oxidative stress*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2008. **295**(4): p. C849-C868.
97. Michalak, A., J. Krzeszowiak, and I. Markiewicz-Górka, *The correlations between aging of the human body, oxidative stress and reduced efficiency of repair systems*. Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online), 2014. **68**: p. 1483-1491.
98. Sung, C.-C., et al., *Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2013. **2013**.
99. Adrianna Pędzik, M.P., Jacek Rysz, *Stres Oksydacyjny a zjawiska patologiczne w ustroju*. Diagnostyka Laboratoryjna, 2008. **44**: p. 363-369.
100. Ponczek, M.B. and B. Wachowicz, *Oddziaływanie reaktywnych form tlenu i azotu z białkami*. Postępy Biochem, 2005. **51**: p. 140-45.
101. Pradedova, E., O. D. Isheeva, and R. K. Salyaev, *Classification of the Antioxidant Defense System as the Ground for Reasonable Organization of Experimental Studies of the Oxidative Stress in Plants*. Vol. 58. 2011. 210-217.
102. Fukai, T. and M. Ushio-Fukai, *Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases*. Antioxidants & redox signaling, 2011. **15**(6): p. 1583-1606.
103. Łukaszewicz-Hussain, A., *Rola glutationu i enzymów z nim związanych w procesach antyoksydacyjnych organizmu*. Med. Pracy, 2003. **54**: p. 473-479.
104. Shang, F., et al., *Vitamin C and vitamin E restore the resistance of GSH-depleted lens cells to H2O2*. Free Radical Biology and Medicine, 2003. **34**(5): p. 521-530.
105. Bendich, A., et al., *The antioxidant role of vitamin C*. Advances in Free Radical Biology & Medicine, 1986. **2**(2): p. 419-444.
106. Oudemans-van Straaten, H.M., A.M. Spoelstra-de Man, and M.C. de Waard, *Vitamin C revisited*. Critical care, 2014. **18**(4): p. 460.
107. Sena, L.A. and N.S. Chandel, *Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species*. Molecular cell, 2012. **48**(2): p. 158-167.
108. Tian, T., Z. Wang, and J. Zhang, *Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2017. **2017**.
109. Yan, H., et al., *Ascorbic acid ameliorates oxidative stress and inflammation in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice*. International journal of clinical and experimental medicine, 2015. **8**(11): p. 20245.
110. Tahan, G., et al., *Vitamin E has a dual effect of anti-inflammatory and antioxidant activities in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats*. Canadian journal of Surgery, 2011. **54**(5): p. 333.
111. Mrowicka, M., et al., *Association between SOD1, CAT, GSHPX1 polymorphisms and the risk of inflammatory bowel disease in the Polish population*. Oncotarget, 2017. **8**(65): p. 109332.
112. Piechota-Polanczyk, A. and J. Fichna, *The role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases*. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 2014. **387**(7): p. 605-620.
113. Gonzalez, E., et al., *An increase of plasma advanced oxidation protein products levels is associated with cardiovascular risk in incident peritoneal dialysis patients: a pilot study*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2015. **2015**.
114. Witko-Sarsat, V., et al., *Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia*. Kidney international, 1996. **49**(5): p. 1304-1313.
115. Witko-Sarsat, V., V. Gausson, and B. Descamps-Latscha, *Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins?* Kidney International, 2003. **63**: p. S11-S14.
116. Krzystek-Korpacka, M., et al., *Enhanced formation of advanced oxidation protein products in IBD*. Inflammatory bowel diseases, 2008. **14**(6): p. 794-802.

117. Alagozlu, H., et al., *Increased plasma levels of advanced oxidation protein products (AOPP) as a marker for oxidative stress in patients with active ulcerative colitis*. Clinics and research in hepatology and gastroenterology, 2013. **37**(1): p. 80-85.
118. Baskol, M., et al., *Advanced oxidation protein products: a novel marker of oxidative stress in ulcerative colitis*. Journal of clinical gastroenterology, 2008. **42**(6): p. 687-691.
119. Cracowski, J.-L., et al., *Increased urinary F 2-isoprostanes in patients with Crohn's disease*. The American journal of gastroenterology, 2002. **97**(1): p. 99.
120. Wendland, B.E., et al., *Lipid peroxidation and plasma antioxidant micronutrients in Crohn disease*. The American journal of clinical nutrition, 2001. **74**(2): p. 259-264.
121. Stucchi, A.F., et al., *NK-1 antagonist reduces colonic inflammation and oxidative stress in dextran sulfate-induced colitis in rats*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2000. **279**(6): p. G1298-G1306.
122. Traverso, N., et al., *Malondialdehyde, a lipoperoxidation-derived aldehyde, can bring about secondary oxidative damage to proteins*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2004. **59**(9): p. B890-B895.
123. Boehm, D., et al., *Lipid peroxidation markers in Crohn's disease: the associations and diagnostic value*. Clin Chem Lab Med, 2012. **50**(8): p. 1359-66.
124. Beltran, B., et al., *Mitochondrial dysfunction, persistent oxidative damage, and catalase inhibition in immune cells of naive and treated Crohn's disease*. Inflammatory bowel diseases, 2009. **16**(1): p. 76-86.
125. Tüzün, A., et al., *Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease*. Clinical biochemistry, 2002. **35**(7): p. 569-572.
126. Chen, C. and D.B. Khimatullin, *Oxidized low-density lipoprotein contributes to atherogenesis via co-activation of macrophages and mast cells*. PloS one, 2015. **10**(3): p. e0123088.
127. Grip, O., S. Janciauskiene, and S. Lindgren, *Circulating monocytes and plasma inflammatory biomarkers in active Crohn's disease: elevated oxidized low-density lipoprotein and the anti-inflammatory effect of atorvastatin*. Inflammatory bowel diseases, 2004. **10**(3): p. 193-200.
128. Iborra, M., et al., *Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn's disease*. 2011, Portland Press Limited.
129. Alzoghaibi, M.A., I.A. Al-Mofleh, and A.M. Al-Jebreen, *Antioxidant activities for superoxide dismutase in patients with Crohn's disease*. Journal of basic and clinical physiology and pharmacology, 2014. **25**(1): p. 59-62.
130. Verspaget, H., et al., *Diminished neutrophil function in Crohn's disease and ulcerative colitis identified by decreased oxidative metabolism and low superoxide dismutase content*. Gut, 1988. **29**(2): p. 223-228.
131. Mohammadi, E., et al., *Evaluation of serum trace element levels and superoxide dismutase activity in patients with inflammatory bowel disease: Translating basic research into clinical application*. Biological trace element research, 2017. **177**(2): p. 235-240.
132. Szczeklik, K., et al., *Alterations in glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in plasma and saliva in relation to disease activity in patients with Crohn's disease*. JPP, 2016(5): p. 08.
133. Krzystek-Korpacka, M., et al., *Impaired erythrocyte antioxidant defense in active inflammatory bowel disease: impact of anemia and treatment*. Inflammatory bowel diseases, 2010. **16**(9): p. 1467-1475.
134. Iantomasi, T., et al., *Glutathione Metabolism in Crohn's Disease*. Biochemical medicine and metabolic biology, 1994. **53**(2): p. 87-91.
135. Miralles-Barrachina, O., et al., *Low levels of glutathione in endoscopic biopsies of patients with Crohn's colitis: the role of malnutrition*. Clinical Nutrition, 1999. **18**(5): p. 313-317.
136. Rana, S., et al., *Role of oxidative stress & antioxidant defence in ulcerative colitis patients from north India*. The Indian journal of medical research, 2014. **139**(4): p. 568.
137. Ruan, E., et al., *Glutathione in the idiopathic inflammatory bowel diseases: relationship between colonic glutathione levels and inflammation*. Nutr Res, 1997. **17**: p. 463-473.

138. Ziegler, R.Z.S.-S., et al., *Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*. 2006.
139. Leniček, M., et al., *The relationship between serum bilirubin and Crohn's disease*. Inflammatory bowel diseases, 2014. **20**(3): p. 481-487.
140. Schieffer, K.M., et al., *Reduced total serum bilirubin levels are associated with ulcerative colitis*. PLoS One, 2017. **12**(6): p. e0179267.
141. Imes, S., et al., *Vitamin C status in 137 outpatients with Crohn's disease. Effect of diet counseling*. Journal of clinical gastroenterology, 1986. **8**(4): p. 443-446.
142. Filippi, J., et al., *Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission*. Inflammatory bowel diseases, 2006. **12**(3): p. 185-191.
143. Pettit, S.H., et al., *Ascorbic acid absorption in Crohn's disease*. Digestive diseases and sciences, 1989. **34**(4): p. 559-566.
144. Hoffenberg, E.J., et al., *Circulating antioxidant concentrations in children with inflammatory bowel disease*. The American journal of clinical nutrition, 1997. **65**(5): p. 1482-1488.
145. Fabisiak, N., et al., *Fat-soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease*. Journal of clinical gastroenterology, 2017. **51**(10): p. 878-889.
146. Matusiewicz, M., et al., *Reduced Transferrin Levels in Active Inflammatory Bowel Disease*. BioMed research international, 2017. **2017**.
147. D'Odorico, S.B., R. Cardin, R. D'Inca', D. Martines, A. Ferronato, GC Sturniolo, A, *Reduced plasma antioxidant concentrations and increased oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2001. **36**(12): p. 1289-1294.
148. Ramakrishna, B., et al., *Circulating antioxidants in ulcerative colitis and their relationship to disease severity and activity*. Journal of gastroenterology and hepatology, 1997. **12**(7): p. 490-494.
149. Pervaiz, S., R. Taneja, and S. Ghaffari, *Oxidative stress regulation of stem and progenitor cells*. Antioxidants & redox signaling, 2009. **11**(11): p. 2777-2789.
150. Ott, M., et al., *Mitochondria, oxidative stress and cell death*. Apoptosis, 2007. **12**(5): p. 913-922.
151. Choi, K., et al., *Oxidative stress-induced necrotic cell death via mitochondria-dependent burst of reactive oxygen species*. Current neurovascular research, 2009. **6**(4): p. 213-222.
152. Pizzino, G., et al., *Oxidative stress: Harms and benefits for human health*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2017. **2017**.
153. Casanova, M.J., et al., *Prevalence of malnutrition and nutritional characteristics of patients with inflammatory bowel disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2017. **11**(12): p. 1430-1439.
154. Mijac, D.D., et al., *Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment*. Eur J Intern Med, 2010. **21**(4): p. 315-9.
155. Valli, A., et al., *Overestimation of advanced oxidation protein products in uremic plasma due to presence of triglycerides and other endogenous factors*. Clinica Chimica Acta, 2007. **379**(1-2): p. 87-94.
156. Wu, Q., et al., *Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in postmenopausal osteoporosis*. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2015. **21**: p. 2428.
157. Zhong, Z.M., L. Bai, and J.T. Chen, *Advanced oxidation protein products inhibit proliferation and differentiation of rat osteoblast-like cells via NF-kappaB pathway*. Cell Physiol Biochem, 2009. **24**(1-2): p. 105-14.
158. Motil, K.J., et al., *The effect of disease, drug, and diet on whole body protein metabolism in adolescents with Crohn disease and growth failure*. The Journal of Pediatrics, 1982. **101**(3): p. 345-351.
159. Hodges, P., et al., *Protein-energy intake and malnutrition in Crohn's disease*. Journal of the American Dietetic Association, 1984. **84**(12): p. 1460-1464.
160. Gaschler, M.M. and B.R. Stockwell, *Lipid peroxidation in cell death*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017. **482**(3): p. 419-425.

161. Boehm, D., et al., *Lipid peroxidation markers in Crohn's disease: the associations and diagnostic value*. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2012. **50**(8): p. 1359-1366.
162. Nadeem, A., et al., *Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003. **111**(1): p. 72-78.
163. Federico, A., et al., *Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis*. *International Journal of Cancer*, 2007. **121**(11): p. 2381-2386.
164. Krzystek-Korpacka, M., et al., *Impaired erythrocyte antioxidant defense in active inflammatory bowel disease: impact of anemia and treatment*. *Inflamm Bowel Dis*, 2010. **16**(9): p. 1467-75.
165. Padayatty, S.J., et al., *Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention*. *J Am Coll Nutr*, 2003. **22**(1): p. 18-35.
166. Aghdassi, E., et al., *Antioxidant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress: a randomized controlled trial*. *The American journal of gastroenterology*, 2003. **98**(2): p. 348-353.
167. Tham, D.M., J.C. Whitin, and H.J. Cohen, *Increased expression of extracellular glutathione peroxidase in mice with dextran sodium sulfate-induced experimental colitis*. *Pediatr Res*, 2002. **51**(5): p. 641-6.
168. Biswas, S.K., *Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox?* *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016. **2016**.
169. Langhorst, J., et al., *Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices*. *The American journal of gastroenterology*, 2008. **103**(1): p. 162.
170. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?* *Gut*, 2006. **55**(3): p. 426-431.