

mgr Alina Niezgódka-Klósak

**Otyłość wisceralna i jej wpływ na przebieg kliniczny
oraz wyniki leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit**

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Eder



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2022

Grant

Prace badawcze częściowo sfinansowano z grantu (nr SDUM-GB35/03/21)
z dotacji statutowej dla młodych naukowców – doktorantów Szkoły Doktorskiej
i Studiów Doktoranckich Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu.

Spis treści

Wykaz najważniejszych skrótów i skrótowców	5
1. WSTĘP	7
1.1 Charakterystyka otyłości wisceralnej	7
1.1.1 Definicja	7
1.1.2 Epidemiologia	7
1.1.3 Etiologia	8
1.1.4 Tkanka tłuszczowa – aktywność metaboliczna i endokrynną	9
1.1.5 Metody oceny wisceralnej tkanki tłuszczowej	16
1.2 Charakterystyka nieswoistych chorób zapalnych jelit	17
1.2.1 Definicja	17
1.2.2 Epidemiologia	17
1.2.3 Etiologia	18
1.2.4 Przebieg kliniczny, symptomatologia, diagnostyka	19
1.2.5 Leczenie nieswoistych chorób zapalnych jelit ze szczególnym uwzględnieniem leczenia biologicznego anty-TNF α	20
1.3 Uzasadnienie podjęcia tematu badawczego	23
2. CELE PRACY	24
3. MATERIAŁ I METODY	25
3.1 Część prospektywna	25
3.1.1 Grupa badana	25
3.1.2 Grupa kontrolna	25
3.1.3 Ocena kliniczna i definicje powikłanego przebiegu NChZJ	26
3.1.4 Antropometryczna ocena stanu odżywienia i definicja otyłości wisceralnej	29
3.1.5 Badania biochemiczne i oznaczenie adipokin	30
3.2 Część retrospektywna	31
3.2.1 Grupa badana	31
3.2.2 Ocena kliniczna i biochemiczna	32
3.2.3 Ocena morfometryczna tkanki tłuszczowej w rezonansie magnetycznym	34
3.3 Oznaczenie adipocytokin	36
3.4 Analiza statystyczna	38

4. WYNIKI	39
4.1 Część prospektywna – wyniki w całej grupie badanej	39
4.1.1 Grupa badana	39
4.1.2 Charakterystyka opisowa pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej	41
4.1.3 Korelacje parametrów biochemicznych z antropometrycznymi w całej grupie badanej	43
4.1.4 Charakterystyka opisowa pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej	44
4.1.5 Charakterystyka opisowa pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej	46
4.1.6 Wyznaczenie punktu odcięcia dla wskaźnika tłuszczu wisceralnego, definiującego otyłość wisceralną u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit	48
4.2 Część prospektywna – wyniki w grupie badanej z oznaczonymi adipokinami	50
4.2.1 Charakterystyka opisowa grupy badanej z oznaczonymi adipokinami (n=126)	50
4.2.2 Analiza porównawcza stężeń adipokin wśród pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej oraz w grupie kontrolnej	53
4.2.3 Analiza korelacji	57
4.3 Część retrospektywna	60
4.3.1 Charakterystyka grupy badanej	60
4.3.2 Analiza porównawcza	62
4.3.3 Analiza korelacji	63
5. DYSKUSJA	68
6. WNIOSKI	82
7. STRESZCZENIE	83
8. SUMMARY	85
9. PIŚMIENNICTWO	87
10. ZAŁĄCZNIKI	98

Wykaz najważniejszych skrótów i skrótowców

ADA – adalimumab

AUC – pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*)

5-ASA – preparaty kwasu 5-aminosalicylowego

BAT – brązowa tkanka tłuszczowa (ang. *brown adipose tissue*)

BIA – bioimpedancja elektryczna (ang. *Bioelectrical Impedance Analysis*)

BMI – wskaźnik masy ciała do wzrostu (ang. *Body Mass Index*)

CDAI – indeks aktywności klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease Activity Index*)

ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna

CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*)

CT – tomografia komputerowa (ang. *Computed Tomography*)

DXA – densytometria (ang. *Dual Energy X-ray Absorptiometry*)

HBI – indeks aktywności klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna Harvey-Bradshaw (ang. *Harvey-Bradshaw Index*)

HCT – hematokryt (ang. *hematocrit*)

HGB – hemoglobina (ang. *hemoglobin*)

IDF – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. *International Diabetes Federation*)

IFX – infliksymab

IL – interleukina (ang. *interleukin*)

IQR – przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*)

IMAT – międzymięśniowa tkanka tłuszczowa (ang. *intermuscular adipose tissue*)

NAMPT – fosforybozylotransferaza nikotynamidu/wisfatyna (ang. *nicotinamide phosphoribosyltransferase*)

NChZJ – nieswoiste choroby zapalne jelit

MCP-1 – białko chemotaktyczne monocytów (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*)

MRI – rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic Resonance Imaging*)

MTX – metotreksat

PMS – częściowa skala aktywności klinicznej Mayo (ang. *Partial Mayo Score*)

PLT – płytki krwi (ang. *platelet count*)

SAT – podskórna tkanka tłuszczowa (ang. *subcutaneous adipose tissue*)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

TAGs – triglicerydy (ang. *triacylglycerols*)

TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*)

VAT – wisceralna tkanka tłuszczowa (ang. *visceral adipose tissue*)

WAT – biała tkanka tłuszczowa (ang. *white adipose tissue*)

WBC – leukocyty (ang. *white blood cells*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

WHR – wskaźnik obwodu talii do obwodu bioder (ang. *Waist-Hip Ratio*)

WZJG – wrzodzące zapalenie jelita grubego

1. WSTĘP

1.1 Charakterystyka otyłości wisceralnej

1.1.1 Definicja

Otyłość to stan charakteryzujący się zwiększeniem masy ciała poprzez wzrost ilości tkanki tłuszczowej (u mężczyzn powyżej 25%, a u kobiet powyżej 35% masy ciała) spowodowany hipertrofią lub/i hiperplazją adipocytów. Otyłość wisceralna (inaczej trzewna) to patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w przestrzeni wewnątrzbrzusznej [1, 2].

1.1.2 Epidemiologia

Częstość występowania otyłości w krajach rozwiniętych, w tym także w Polsce, wzrasta. Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 2016 roku na świecie otyłość rozpoznano u ponad 650 milionów ludzi (ok. 13% populacji światowej) w wieku 18 lat i więcej [3]. W Polsce na otyłość choruje ponad 25% populacji powyżej 20 roku życia. W zestawieniu Światowego Indeksu Bezpieczeństwa Żywnościowego z 2016 roku Polska plasuje się w grupie pięciu europejskich krajów (1. Wielka Brytania, 2. Czechy, 3. Słowacja, 4. Irlandia, 5. Polska) z najwyższym odsetkiem otyłości w Europie (wśród osób powyżej 20 roku życia) [4]. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania otyłości wisceralnej są znacznie uboższe i dość rozbieżne. W Stanach Zjednoczonych w latach 2009 – 2010 otyłość trzewną rozpoznano u 56% badanej populacji dorosłych (≥ 20 lat), a problem ten częściej dotyczył kobiet niż mężczyzn (65.4% vs. 46.4%). Z kolei w Meksyku w latach 2010 – 2012 ten rodzaj otyłości występował u 74% badanej populacji dorosłych (≥ 20 lat), także częściej u kobiet niż mężczyzn (82.8% vs. 64.5%). Dla porównania w Hiszpanii w latach 2008 – 2010 otyłość trzewną rozpoznano u 36% badanej populacji dorosłych (≥ 18 lat) [5 – 8] .

1.1.3 Etiologia

Otyłość rozwija się wskutek dodatniego bilansu energetycznego, utrzymującego się przez dłuższy czas. Do powstawania otyłości predysponują czynniki genetyczne, środowiskowe (sposób żywienia, wysiłek fizyczny), społeczne i kulturowe oraz stan hormonalny organizmu [9]. Ze względu na uwarunkowania genetyczne wyróżnia się następujące rodzaje otyłości: jednogenową, należącą do zespołu genetycznego i wielogenową [10]. Otyłość jednogenowa, podobnie jak otyłość stanowiąca część zespołu genetycznego, występuje rzadko. Spośród wyżej wymienionych uwarunkowań genetycznych najczęściej występuje otyłość wielogenowa. Sugeruje się, że polimorfizm wielu genów odpowiada za populacyjną zdolność do gromadzenia większych ilości tkanki tłuszczowej przy sprzyjających warunkach środowiskowych (ang. „*obesogenic environment*”), co tym samym może predysponować do rozwoju powszechnie występującej otyłości [10, 11]. Niemniej jednak główną rolę w rozwoju tej jednostki chorobowej odgrywają czynniki środowiskowe, a szczególnie sposób żywienia i brak wysiłku fizycznego. Dodatni bilans energetyczny, sprzyjający gromadzeniu tkanki tłuszczowej, można osiągnąć poprzez spożywanie ogólnodostępnej, wysokoprzetworzonej (pozbawionej błonnika pokarmowego, witamin i składników mineralnych), a przede wszystkim wysokoenergetycznej żywności (duża wartość energetyczna w stosunkowo małej objętości produktu spożywczego). Oprócz tego istotny wpływ na rozwój otyłości mają także napoje typu *soft drink*, które charakteryzują się dużą zawartością węglowodanów prostych. Tak jak wspomniano wcześniej, poza sposobem żywienia, istotny wpływ na rozwój otyłości ma brak wysiłku fizycznego. Praca siedząca, korzystanie z różnego rodzaju środków lokomocji czy z usług *online* powoduje, że aktywność fizyczna znacznej części populacji dorosłych zostaje ograniczona. Wspomniany styl funkcjonowania, brak regularnej aktywności ruchowej oraz dodatni bilans energetyczny zwiększają ryzyko wystąpienia otyłości. Warto dodać, że do rozwoju tej jednostki chorobowej mogą predysponować także zaburzenia endokrynologiczne jak np. niedoczynność tarczycy, zespół czy choroba Cushinga, zespół policystycznych jajników i inne [12 – 14].

1.1.4 Tkanka tłuszczowa – aktywność metaboliczna i endokrynną

Ponad 95% tłuszczu organizmu ludzkiego tkanka tłuszczowa magazynuje w postaci triglicerydów (ang. *triacylglycerols*, TAG). Około 0,1% lipidów znajduje się we krwi. Niewielka część znajduje się także w wątrobie i mięśniach [15].

Tkanka tłuszczowa to wyspecjalizowana tkanka łączna, która pod względem morfologii i pełnionych funkcji charakteryzuje się heterogennością. Wyróżnia się dwa główne rodzaje tkanki tłuszczowej o przeciwstawnych funkcjach fizjologicznych: brunatną tkankę tłuszczową, zwaną też brązową (ang. *brown adipose tissue*, BAT) i białą tkankę tłuszczową, czasami zwaną żółtą (ang. *white adipose tissue*, WAT).

BAT odpowiada przede wszystkim za utrzymanie stałej temperatury ciała, znajduje się głównie w okolicy karku i nadobojczykowej. Z kolei WAT może znajdować się w różnych częściach organizmu człowieka, a jej funkcja to głównie magazynowanie i uwalnianie substratów energetycznych [16]. Z anatomicznego punktu widzenia wyróżnia się trzy depozyty WAT: podskórny, brzuszny i międzynarządowy. Ustalono, że tłuszcz znajdujący się w jamie brzusznej w zależności od głębokości pokładu można podzielić na tłuszcz podskórny (ang. *subcutaneous adipose tissue*, SAT) i tłuszcz wewnątrzbrzuszny (ang. *intraabdominal fat*). Z kolei tłuszcz wewnątrzbrzuszny składa się z tłuszczu trzewnego (inaczej wisceralnego, ang. *visceral adipose tissue*, VAT) i, reprezentowanego w niewielkim stopniu, tłuszczu związanego z tkanką mięśniową (ang. *intra- and perimuscular fat*) [17].



Ryc 1. Lokalizacja tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka [17].

WAT (podobnie jak BAT) tworzą komórki zwane adipocytami. Wielkość adipocytów białej tkanki tłuszczowej mieści się w przedziale 20 – 200 μm , a ich liczba wynosi $10^9 - 10^{10}$ [18]. W celu magazynowania energii w postaci TAG adipocyty mogą prawie 20-krotnie zmieniać średnicę [19, 20]. W przestrzeni między adipocytami występuje substancja podstawowa, w której znajdują się różnego rodzaju komórki: leukocyty, makrofagi, fibroblasty, limfocyty i preadipocyty oraz komórki macierzyste (ang. *stromal vascular fraction*, SVF). Oprócz tego przebiegają śródkankowo także naczynia krwionośne oraz włókna nerwowe, które docierają do błony komórkowej każdej komórki tkanki tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa w 60 – 85% składa się z tłuszczu, gdzie 90 – 99% to wspomniane TAG, a pozostała część to kwasy tłuszczowe, diglicerydy, monoglicerydy, cholesterol, fosfolipidy [21, 22]. Wśród kwasów tłuszczowych wyróżnia się mirystynowy, palmitynowy, stearynowy, oleinowy i linolenowy, a ich proporcje są zależne od sposobu żywienia. Pozostałe składniki budulcowe tkanki tłuszczowej to woda (5 – 30%) i białka (2 – 3%). Tkanka tłuszczowa charakteryzuje się zdolnością zmiany rozmiaru, jak i składu w zależności od stanu energetycznego organizmu [15]. Jak już wcześniej wspomniano, powiększanie masy tkanki tłuszczowej wskutek dodatniego bilansu energetycznego odbywa się zarówno w procesie hipertrofii, jak i hiperplazji. Tworzenie nowych adipocytów wiąże się z rozwojem nowych naczyń krwionośnych (proces angiogenezy). Co ciekawe, tkanka tłuszczowa wykazuje większe usieciowanie i przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych, niż mięśnie szkieletowe. Średni przepływ krwi przez tkankę tłuszczową może się wahać w zakresie 3 – 30 ml/min/100g. Dla porównania – w mięśniach szkieletowych (w czasie spoczynku) wynosi ok. 1.5 ml/min/100g, z tym że znacznie wzrasta, nawet 20-krotnie, w czasie wysiłku fizycznego, zwłaszcza długotrwałego. W tkance tłuszczowej dochodzi także do zmiany przepływu krwi, ale w mniejszym stopniu niż w tkance mięśniowej [15, 23].

Znaczna część energii przechowywanej w postaci TAG pochodzi z żywienia. Metabolizm tkanki tłuszczowej regulują czynniki hormonalne (głównie insulina i katecholaminy), czynniki działające autokrynnie i parakrynnie, czynniki stresogenne oraz stan odżywienia i wysiłek fizyczny. Wyróżnia się dwa zasadnicze procesy metaboliczne zachodzące w tkance tłuszczowej: lipogenezę i akumulację TAG oraz lipolizę czyli degradację TAG do kwasów tłuszczowych i glicerolu. Po opuszczeniu adipocytów kwasy tłuszczowe trafiają do krwi, gdzie krążą w połączeniu z albuminami

jako wolne kwasy tłuszczowe. Następnie mogą zostać wykorzystane ponownie przez komórki tkanki tłuszczowej w procesie reestryfikacji TAG, w procesach oksydacyjnych (wątroba, mięśnie) oraz do syntezy TAG i wytworzenia VLDL (wątroba). W ten sposób tkanka tłuszczowa kontroluje stężenie kwasów tłuszczowych we krwi [15, 24, 25].

WAT stanowi aktywny narząd endokrynnny, wydzielający liczne biologicznie czynne substancje, zwane adipokinami. Wspomniane adipokiny wykazują wpływ na procesy fizjologiczne, stąd też zarówno nadmiar jak i niedobór tkanki tłuszczowej może inicjować często niekorzystne procesy metaboliczne. Do funkcji fizjologicznych, jakie mogą pełnić substancje biologicznie czynne wydzielane przez WAT należą m.in.: utrzymywanie homeostazy energetycznej organizmu, regulacja metabolizmu glukozy i lipidów, inicjacja stanu zapalnego, regulacja procesów immunologicznych. Warto zaznaczyć, że adipokiny działają w obszarze tkanki tłuszczowej (działanie autokrynnne i parakrynnne), a także na odległe narządy i tkanki organizmu (działanie hemokrynnne, endokrynnne). Okazuje się, że u pacjentów z otyłością stężenie poszczególnych adipokin specyficznie się zmienia, prowadząc do wzbudzenia przewlekłej, układowej reakcji zapalnej o małym natężeniu (ang. *low-grade inflammation*), a ich biologiczna czynność przyczynia się do rozwoju takich zaburzeń, jak insulinooporność, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze czy miażdżyca naczyń tętniczych. Tkanka tłuszczowa, w przeciwieństwie do innych narządów wewnątrzwydzielniczych, nie tworzy jednolitej struktury i nie przyjmuje konkretnej lokalizacji w organizmie, mimo że wyróżnia się depozyty podskórne i trzewne. Warto tutaj podkreślić, że podskórna i wisceralna tkanka tłuszczowa różnią się aktywnością metaboliczną i endokrynną [15, 26 – 29].

Do biologicznie czynnych substancji produkowanych przez adipocyty należą [27, 30]:

- cytokiny i białka związane z cytokinami (ang. *cytokine-related proteins*): leptyna, czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF α), interleukina-6 (ang. *interleukin 6*, IL-6);
- białka związane z układem krzepnięcia: inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1), czynnik tkankowy (ang. *tissue factor*, TF);

- składowe dopełniacza i białka związane z układem dopełniacza: adipsyna (ang. *complement factor D*), adiponektyna, białko stymulujące acylację (ang. *acylating stimulation protein*, ASP);
- inne białka, związane z układem odpornościowym: białko chemotaktyczne monocytów (ang. *monocyte chemoattractant protein 1*, MCP-1);
- lipidy i białka, związane z metabolizmem i transportem lipidów: lipaza lipoproteinowa (ang. *lipoprotein lipase*, LPL), białko transportujące estry cholesterolu (ang. *cholesterol ester transfer protein*, CETP), apolipoproteina E;
- enzymy związane z metabolizmem hormonów steroidowych: aromataza zależna od cytochromu P450, dehydrogenaza 17 β – hydroksysteroidowa (17 β HSD), dehydrogenaza 11 β – hydroksysteroidowa typu 1 (11 β HSD1);
- angiotensynogen – białko układu RAA; renina – angiotensyna – aldosteron;
- inne białka (pozostałe adipokiny): rezystyna, apelina, wisfatyna.

Poniżej scharakteryzowano następujące adipokiny/adipocytokiny: leptynę, rezystynę, wisfatynę, IL-6, TNF α , IL-1, MCP-1.

Leptyna to anoreksygeniczny (hamujący łaknienie) hormon białkowy, produkowany głównie przez podskórną tkankę tłuszczową [26]. Wykazuje zdolność do przechodzenia przez barierę krew-mózg do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie w podwzgórzu, w jądrze łukowatym, hamuje syntezę neuropeptydu Y i białka z rodziny agouti (ang. *agouti-related peptide*, AGRP). W ten sposób leptyna (powszechnie zwana hormonem sytości) hamuje spożywanie pokarmu oraz stymuluje wydatek energii [31 – 33]. To działanie przeciwne do innego hormonu regulującego łaknienie w podwzgórzu – greliny (zwanej hormonem głodu), produkowanej głównie przez żołądek [32, 34]. Stężenia leptyny we krwi kobiet są 2 – 3 razy wyższe, niż u mężczyzn o zbliżonej wartości wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI). Wynika to z tego, że u kobiet występuje procentowo więcej tkanki tłuszczowej w składzie ciała oraz więcej tkanki tłuszczowej podskórnej, która produkuje leptynę intensywniej, niż tkanka tłuszczowa trzewna [35, 36]. Syntezę leptyny pobudzają – insulina, glikokortykosteroidy, TNF α i estrogeny, a obniżają – aktywacja β_3 -adrenergiczna, androgeny, wolne kwasy tłuszczowe, hormon wzrostu i agoniści aktywujący receptor γ proliferatora peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR- γ) [30]. Dodatkowo stężenie leptyny w krwiobiegu wzrasta wraz ze zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej, a maleje podczas stosowania diety o ujemnym bilansie

energetycznym i redukcji masy ciała [37]. Wydzielanie tego hormonu anoreksygenicznego podlega rytmowi okołodobowemu, najwyższe stężenie obserwuje się między godziną 22.00 a 3.00 w nocy [38].

Leptyna odgrywa także istotną rolę immunomodulującą zarówno w odpowiedzi immunologicznej nabytej, jak i wrodzonej. Zauważono, że leptyna zwiększa wydzielanie cytokin Th1-zależnych (IL-2, IFN- γ) przy jednoczesnym zahamowaniu uwalniania cytokin Th2-zależnych (IL-4), inicjując różnicowanie się naiwnych komórek T w kierunku limfocytów Th1 [39, 40]. Receptory leptynowe obecne w błonie komórkowej ludzkich limfocytów T CD4+ i T CD8+ dodatkowo umożliwiają leptynie stymulowanie proliferacji i zwiększenie aktywności wspomnianych limfocytów [41]. Sugeruje się, że stan organizmu w czasie głodu, podczas którego dochodzi do obniżenia stężenia leptyny we krwi, wykazuje związek ze zmniejszoną funkcją zaktivowanych limfocytów T, a tym samym ze zmniejszoną syntezą cytokin prozapalnych [42]. Leptyna wykazuje zdolność do zwiększania liczby oraz aktywności makrofagów i granulocytów, przez co uczestniczy w regulacji odpowiedzi immunologicznej wrodzonej [43]. Dowiedziono także, że leptyna stymuluje monocyty do wytwarzania TNF α i IL-6, natomiast makrofagi do syntezy chemokin CCL3, CCL4, CCL5. Poza tym stymuluje wydzielanie wolnych rodników w monocytach oraz nasila proliferację i ich migrację [44]. Warto podkreślić, że czynniki prozapalne takie jak np. TNF α zwiększają stężenie leptyny we krwi i tkance tłuszczowej, co w efekcie może jeszcze bardziej nasilać istniejący już stan zapalny [45, 46].

Rezystyna to białko bogate w cysteinę (ang. *resistin-like molecules*, RELMs), związane z aktywacją procesów zapalnych i rozwojem insulinooporności. W organizmie ludzkim produkcja rezystyny zachodzi głównie w monocytach i makrofagach, a transkrypcję genu rezystyny (RETN) indukują cytokiny prozapalne IL-1, IL-6 i TNF α [47]. Rezystyna syntetyzowana przez makrofagi stymuluje produkcję TNF α , IL-6, IL-12 [48]. Warto dodać, że zmniejsza także działanie przeciwzapalne adiponektyny w komórkach śródbłona naczyń krwionośnych. Zaobserwowano, że rezystyna *in vitro* zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1) i ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) oraz nasila działanie MCP-1. W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z objawami różnego rodzaju infekcji odnotowano znacząco wyższe stężenie rezystyny,

niż u osób zdrowych i stwierdzono istotną korelację między stężeniem rezystyny, a stężeniem markerów stanu zapalnego [49, 50].

Wisfatyna, inaczej fosforybotransferaza nikotynamidu (ang. *nicotinamide phosphoribosyltransferase*, NAMPT), syntetyzowana jest głównie w obrębie tkanki tłuszczowej, a przede wszystkim w jej depozytach trzewnych. Wykazano, że ekspresja NAMPT koreluje z otyłością trzewną [51]. Zaobserwowano także, że ekspresja NAMPT koreluje ze stężeniem IL-6 i CRP (ang. *C-reactive protein*, CRP) we krwi. Oprócz tego NAMPT zwiększa ekspresję czynnika transkrypcyjnego NF- κ B oraz indukuje wytwarzanie cytokin prozapalnych IL-1 β , TNF α i IL-6, które pobudzają aktywność chemotaktyczną monocytów ludzkich. NAMPT odpowiada za indukcję stresu oksydacyjnego [52]. W badaniach naukowych wykazano, że ekspresja NAMPT wzrasta we wcześniej wspomnianej otyłości trzewnej, a także pod wpływem deksametazonu. Z kolei maleje w odpowiedzi na hormon wzrostu (ang. *growth hormone*, GH), TNF α , IL-6 lub izoproterenol [53,54] .

TNF α to cytokina prozapalna produkowana głównie przez monocyty i makrofagi, czyli komórki układu immunologicznego. W obszarze tkanki tłuszczowej TNF α wydzielają adipocyty, komórki zrębu naczyniowego, a przede wszystkim makrofagi. TNF α odgrywa istotną rolę w indukcji stanu zapalnego o różnej przyczynie [26, 39]. Dowiedziono również, że TNF α hamuje ekspresję adiponektyny i stymuluje wytwarzanie IL-6. Prowadzi także do wzrostu stężenia rezystyny [55]. TNF α odpowiada za zwiększenie aktywności iNOS (ang. *inducible nitric oxide synthase*) i wzrost stężenia tlenu azotu, tym samym inicjuje rozwój stresu oksydacyjnego [56]. U pacjentów z otyłością obserwuje się wyższe stężenie TNF α zarówno w tkance tłuszczowej, jak i we krwi [57]. TNF α pełni także istotną rolę w powstawaniu, jak i podtrzymywaniu stanu zapalnego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit (NChZJ). U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) w śluzówce jelita stwierdzono dużą liczbę komórek układu odpornościowego, wykazujących ekspresję mRNA TNF α [58, 59]. Zaobserwowano, że zwiększone wytwarzanie TNF α wiąże się ze wzrostem jego stężenia w śluzówce i świetle jelita, co koreluje z klinicznymi i laboratoryjnymi markerami stanu zapalnego [60, 61].

IL-6 jest kolejną prozapalną cytokiną, także produkowaną m.in. w tkance tłuszczowej (1/3 krążącej w naczyniach krwionośnych IL-6 pochodzi właśnie z tkanki tłuszczowej). Jedną z jej istotniejszych funkcji jest stymulacja produkcji białek ostrej fazy, a zwłaszcza CRP. Warto zaznaczyć, że receptor IL-6 homologicznie przypomina receptor leptyny [26, 30]. W tkankach obwodowych IL-6 hamuje wydzielanie adiponektyny oraz ekspresję NAMPT [62]. Co ciekawe, stężenie IL-6 w ośrodkowym układzie nerwowym ujemnie koreluje z ilością tkanki tłuszczowej (u osób z nadwagą), co może sugerować, że IL-6 przejawia inne działanie na „obwodzie” i w ośrodkowym układzie nerwowym [30]. IL-6, podobnie jak TNF α , ma duże znaczenie w NChZJ. Stężenie IL-6 wzrasta we krwi pacjentów z aktywną postacią WZJG, a w okresie remisji ulega obniżeniu. Zwiększoną tkankową ekspresję mRNA IL-6 stwierdzono również u pacjentów z aktywną i nieaktywną postacią ChLC. Warto podkreślić, że stężenie IL-6 koreluje z ciężkością i rozległością zmian zapalnych w jelitach. IL-6 po połączeniu się ze swoistym receptorem błonowym na powierzchni komórki docelowej wykazuje aktywność biologiczną – silnie inicjuje proces zapalny i zwrotnie hamuje wytwarzanie TNF α . Poprzez połączenie z receptorem pobudza rekrutację granulocytów i limfocytów T do nabłonka jelit, tym samym inicjuje i podtrzymuje proces zapalny, hamuje apoptozę uszkodzonych komórek i naprawę tkanki jelitowej [58].

MCP-1 hamuje wzrost i różnicowanie adipocytów poprzez wpływ na ekspresję genów związanych z adipogenezą [26, 63]. MCP-1 to cytokina, która stymuluje migrację komórek układu odpornościowego do miejsca procesu zapalnego. U pacjentów z NChZJ obserwuje się wyższe, niż u osób zdrowych, stężenie tej cytokiny. Podwyższona ekspresja MCP-1 zwiększa migrację monocytów do zmienionej zapalnie błony śluzowej przewodu pokarmowego [64].

IL-1 to rodzina, do której należą IL-1 α (IL-1F1) i IL-1 β (IL-1F2). Wymienione interleukiny charakteryzują się podobną aktywnością biologiczną, ale różnią się miejscem syntezy. IL-1 α syntetyzowana jest przez szereg komórek układu odpornościowego, takich jak monocyty, neutrofile, limfocyty. Natomiast IL-1 β głównie przez makrofagi. Molekuły te zapewniają wymianę sygnałów między komórkami układu odpornościowego w czasie rozwoju odpowiedzi zapalnej. Mogą wywoływać zapalenie stawów [65]. Stężenie IL-1, podobnie jak IL-6, może odzwierciedlać aktywność procesu zapalnego w NChZJ [66].

1.1.5 Metody oceny wisceralnej tkanki tłuszczowej

W celu rozpoznania otyłości wisceralnej w praktyce klinicznej najczęściej wykorzystuje się pomiar obwodu talii i wskaźnik obwodu talii do obwodu bioder (ang. *Waist-Hip Ratio*, WHR). Jednakże za pomocą tego rodzaju pomiarów i wskaźników antropometrycznych nie można precyzyjnie oszacować zawartości SAT i VAT. Coraz częściej w praktyce klinicznej wykorzystuje się więc analizatory składu ciała, działające na zasadzie bioimpedancji elektrycznej (ang. *Bioelectrical Impedance Analysis*, BIA), które określają m.in. tzw. wskaźnik tłuszczu trzewnego. Wśród dostępnych metod obrazowania o znacznie większej dokładności niż BIA zastosowanie mają: tomografia komputerowa (ang. *Computed Tomography*, CT), rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI), a także absorpcjometria promieniowania X o dwóch energiach (ang. *Dual Energy X-ray Absorptiometry*, DXA). Niemniej jednak są wykorzystywane rzadziej niż BIA, głównie ze względu na małą dostępność i duże koszty [67, 68].

MRI to nieinwazyjna, obiektywna metoda obrazowania, nienarażająca pacjenta na promieniowanie jonizujące. Ze względu na doskonałe możliwości obrazowania tkanek miękkich, MRI uznaje się za najbardziej wiarygodną i bezpieczną metodę oceny rozkładu tkanki tłuszczowej jamy brzusznej. Za pomocą MRI można określić także zawartość tkanki tłuszczowej związanej z mięśniami szkieletowymi. MRI, w porównaniu z drugą powszechnie stosowaną metodą obrazowania warstwowego – CT, cechuje się nieznacznie niższą rozdzielczością przestrzenną i większą podatnością na artefakty ruchowe. Z kolei MRI przewyższa CT w aspekcie kontrastu tkankowego (np. kontrastu między tkanką prawidłową a nowotworową) oraz bezpieczeństwa pacjenta (MRI nie wykorzystuje promieniowania jonizującego). Do ograniczeń techniki MRI należy m.in. potencjalny brak możliwości wykonania tego badania u pacjentów z otyłością olbrzymią czy klaustrofobią [69 – 71].

1.2 Charakterystyka nieswoistych chorób zapalnych jelit

1.2.1 Definicja

Do grupy NChZJ należą przede wszystkim WZJG i ChLC. WZJG to przewlekłe nieswoiste zapalenie błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzące w cięższych przypadkach do powstania owrzodzeń. ChLC to pełnościenne, przeważnie ziarniniakowe zapalenie, które może obejmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Charakterystyczne są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami bez cech stanu zapalnego. W ChLC proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, następnie stopniowo obejmuje kolejne warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstania przetok i zwężeń [72].

1.2.2 Epidemiologia

Częstość występowania NChZJ wzrasta na całym świecie. Według *Global Burden of Disease Study 2017* (GBD 2017) w latach 1990 – 2017 zaobserwowano wzrost liczby pacjentów z NChZJ z 3.7 mln (95% CI: 3.5 – 3.9) do ponad 6.8 mln (95% CI: 6.4 – 7.3). W czołówce regionów świata o najwyższych współczynnikach chorobowości wymienia się Amerykę Północną, Europę Środkową, Zachodnią i Wschodnią oraz Azję Wschodnią. Najwyższy krajowy współczynnik chorobowości odnotowano w Stanach Zjednoczonych (464.5 os. [438.6 – 490.9]/100 000 mieszkańców) oraz w Wielkiej Brytanii (449.6 os. [420.6 – 481.6]/100 000 mieszkańców). W Polsce współczynnik chorobowości NChZJ wynosi 180 – 200 os./100 000 mieszkańców. W ostatnim czasie znaczny wzrost zachorowalności obserwuje się w krajach rozwijających się, a szczególnie w Ameryce Środkowej, Azji Wschodniej i Południowej oraz w Afryce Środkowej i Zachodniej. Z danych GBD 2017 wynika, że największa zmiana dotyczy Wysp Salomona, gdzie współczynnik chorobowości wzrósł o blisko 140% (na przestrzeni lat 1990 – 2017). W 2017 roku na świecie odnotowano ok. 3.9 mln (57%) przypadków zachorowań wśród kobiet i niecałe 3.0 mln (43%) wśród mężczyzn [73].

1.2.3 Etiologia

Jak dotąd nie poznano w pełni etiologii i patogenezy NChZJ. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań naukowych stwierdzono, że tło NChZJ jest wieloczynnikowe, obejmując zarówno pewne predyspozycje genetyczne, wpływ czynników środowiskowych i zaburzenia funkcji immunologicznych [74 – 76]. Wykazano m.in., że określone warianty genów, związane z rozpoznawaniem molekularnych wzorców patogenów, autofagią, homeostazą bariery nabłonkowej czy różnicowaniem limfocytów mogą uczestniczyć w nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej i inicjacji stanu zapalnego [77]. Ta nieadekwatnie wyrażona odpowiedź immunologiczna charakteryzuje się natomiast zaburzeniem równowagi między czynnikami pobudzającymi i hamującymi funkcje komórek immunokompetentnych. Przykładem takich zaburzeń jest zahamowanie apoptozy komórek nacieku zapalnego, które najprawdopodobniej jest wynikiem nieprawidłowych interakcji między makrofagami a limfocytami T CD4 w ścianie przewodu pokarmowego [78].

Istotną rolę w patogenezie procesu chorobowego w NChZJ przypisuje się także mikrobiocie jelitowej, której antygeny są najprawdopodobniej wyżej wspomnianym bodźcem stymulującym odpowiedź immunologiczną. U pacjentów z NChZJ obserwuje się zmiany w różnorodności mikrobioty jelitowej, zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym. Temat ten budzi jednak nadal sporo kontrowersji. Nie jest jednoznaczne bowiem czy konkretny pojedynczy gatunek/szczep bakterii (co jest mniej prawdopodobne) czy raczej grupa określonych gatunków/szczepów bakterii może stanowić bezpośrednią przyczynę NChZJ, czy to tylko czynnik podtrzymujący przewlekły proces zapalny w przewodzie pokarmowym. Innymi słowy – nie wiadomo, czy dysbioza jest przyczyną, czy skutkiem NChZJ. Dysbioza ta charakteryzuje się zmniejszeniem różnorodności bakterii komensalnych, szczególnie *Firmicutes* i *Bacteroides* oraz wzrostem różnorodności gatunków bakterii należących do *Enterobacteriaceae*. Ostatnio coraz częściej pojawia się hipoteza, że w patogenezie NChZJ rolę odgrywają nie tylko geny gospodarza, ale także geny mikrobiomu jelitowego [79 – 81].

W etiologii NChZJ wskazuje się także na rolę czynników środowiskowych, szczególnie związanych ze sposobem żywienia. Zwraca się tutaj uwagę na tzw. dietę zachodnią, bogatą w żywność wysokoprzetworzoną, w której dominują tłuszcze

nasycone i cukry proste. Regularne spożywanie dużych ilości cukrów prostych i znikomych ilości błonnika pokarmowego (dostępnego w produktach zbożowych, warzywach i owocach) wiąże się z częstszym występowaniem NChZJ [82 – 84]. Nasycone kwasy tłuszczowe wykazują zdolność do modulowania mikrobiomu jelitowego i receptorów błonowych w makrofagach, tym samym mogą uczestniczyć w rozwoju stanu zapalnego. Wykazano, że duże spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-6 przy jednocześnie niewystarczającym spożyciu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 zwiększa ryzyko zapadalności na NChZJ [82, 83, 86].

1.2.4 Przebieg kliniczny, symptomatologia, diagnostyka

Do pierwszych i najczęściej występujących objawów WZJG należy biegunka i obecność krwi w kale. W wyjątkowych sytuacjach – u pacjentów ze zmianami zapalnymi ograniczonymi do odbytnicy – może występować zaparcie, któremu jednak towarzyszy krwawienie z odbytu. Z wymienionymi objawami WZJG często współwystępuje utrata masy ciała i osłabienie. W ostrych rzutach WZJG dodatkowo zwykle stwierdza się odwodnienie, mogą współistnieć kołatania serca, jako efekt zaburzeń wodno-elektrolitowych, obrzęki, rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa brzucha, gorączka. Niekiedy w obrazie klinicznym dominują tzw. manifestacje pozajelitowe, obejmujące m.in. zapalenie/bóle stawów, zmiany skórne (m.in. rumień guzowaty, piodermię zgorzelinową), zapalenie tkanek oka i inne.

Z praktycznego punktu widzenia wyróżnia się następujące postacie kliniczne WZJG: zapalenie odbytnicy, postać dystalną (lewostronną – czyli od odbytnicy do zagięcia śledzionowego okrężnicy) i postać rozległą (zmiany proksymalne do zagięcia śledzionowego okrężnicy). Przebieg naturalny WZJG ma charakter przewlekły, najczęściej z ostrymi rzutami i remisjami [72].

Objawy ogólne ChLC to osłabienie, gorączka, utrata masy ciała (częściej niż we WZJG) wskutek nasilonego katabolizmu i/lub wystąpienia zespołu upośledzonego wchłaniania. W ChLC objawy są zróżnicowane i zależą od lokalizacji, rozległości oraz stopnia zaawansowania zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym. Postać klasyczna ChLC obejmuje końcowy odcinek jelita krętego i zwykle objawia się bólem w dolnym prawym kwadrancie brzucha (szczególnie po posiłkach) oraz biegunką. Obecność krwi w stolcu obserwuje się rzadko. W przypadku rozległego zajęcia jelita cienkiego może rozwinąć się zespół upośledzonego wchłaniania z biegunką tłuszczową,

wskutek czego może pojawić się niedokrwistość, hipoproteinemia, awitaminoza (przede wszystkim niedobór wit. B12) i zaburzenia elektrolitowe. Następnie rozwija się niedożywienie ilościowe i jakościowe, a u pacjentów z hipoalbuminemią pojawiają się obrzęki. Zmiany zapalne w ChLC obejmujące jelito grube objawiają się podobnie jak WZJG. Najczęściej pojawia się biegunka (rzadko z makroskopową domieszką krwi) i ból brzucha. Jeżeli ChLC lokalizuje się w jamie ustnej, to pojawia się miejscowy ból na skutek obecności aft i owrzodzeń. Zmiany zapalne w obrębie przełyku objawiają się problemami z przełykaniem (dysfagia) i jednoczesnym bólem (odynofagia). W przypadku objęcia stanem zapalnym żołądka czy dwunastnicy występuje ból brzucha oraz wymioty (objawy sugerujące chorobę wrzodową czy zwężenie odźwiernika). Natomiast zmiany chorobowe w okolicy odbytu mogą objawiać się wyrostkami skórnymi, owrzodzeniami, szczelinami, ropniami i przetokami okołodbytowymi, które występują u ponad połowy pacjentów z zajęciem jelita grubego (czasami to pierwszy objaw ChLC). Podobnie jak w WZJG, przebieg naturalny ChLC ma charakter przewlekły, z okresami zaostrzeń i remisji. Choroba nierzadko prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia przewodu pokarmowego i do inwalidztwa. Często objawy ChLC utrzymują się stale, co znacznie pogarsza jakość życia pacjenta. Oprócz objawów charakterystycznych dla przewodu pokarmowego, w ChLC mogą również wystąpić manifestacje pozajelitowe [72].

O rozpoznaniu NChZJ, oprócz obrazu klinicznego, decyduje szereg badań dodatkowych [72]. Podstawę stanowi ocena endoskopowa przewodu pokarmowego, podczas której pobiera się wycinki do badania histopatologicznego. Ważne znaczenie w diagnostyce ChLC i WZJG mają badania radiologiczne, jak np. enterografia MRI, służąca do oceny zmian zapalnych w jelicie cienkim. W przypadku podejrzenia NChZJ, a także zaostrzenia już rozpoznanej choroby, nie należy zapominać o diagnostyce różnicowej stwierdzanych objawów, obejmującej m.in. infekcje przewodu pokarmowego [72].

1.2.5 Leczenie nieswoistych chorób zapalnych jelit ze szczególnym uwzględnieniem leczenia biologicznego anty-TNF α

Leczenie NChZJ obejmuje zarówno postępowanie farmakologiczne, jak i chirurgiczne. Do wskazań elektywnych do leczenia chirurgicznego zalicza się ropnie

i inne powikłania septyczne, przetoki wewnętrzne i zewnętrzne, rozległe zmiany okołodbytowe, stwierdzenie lub podejrzenie raka czy brak skuteczności postępowania zachowawczego. Wskazanie nagłe do zabiegu operacyjnego to niedrożność wskutek zwężenia przewodu pokarmowego, perforacja jelita, masywny krwotok czy toksyczne rozdęcie okrężnicy [74].

Leki stosowane w terapii NChZJ:

a) Aminosalicylany (mesalazyna, ew. sulfasalazyna) – najczęściej podawane doustnie, w dystalnej postaci NChZJ, dotyczącej jelita grubego, także w formie czopków doodbytniczych lub wlewek. Stosowane zarówno w indukcji, jak i podtrzymaniu remisji choroby. Rekomendacje większości towarzystw gastroenterologicznych zalecają stosowanie tej grupy leków w lekkim i umiarkowanym rzucie choroby – głównie w terapii WZJG. Dowody na przydatność tej grupy leków w ChLC są ograniczone.

b) Steroidy – podstawowa grupa leków stosowana w indukcji remisji w NChZJ. Oprócz steroidów działających ogólnie (podawanych w formie doustnej lub dożyłnej), w postaciach łagodnych do umiarkowanych stosuje się także budezonid – doustny steroid o działaniu głównie miejscowym. Rzadziej – w dystalnej postaci NChZJ rozważyć można miejscowe leczenie z użyciem wlewek lub pianek steroidowych (postać łagodna).

c) Leki immunosupresyjne – azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat. Wykazują szczególnie dużą przydatność w leczeniu podtrzymującym NChZJ. Stosowane zazwyczaj w przypadku nawrotu choroby po steroidoterapii, a także braku odpowiedzi na steroidy.

d) Antybiotyki – stosowane w powikłaniach infekcyjnych (m.in. ropnie okołodbytowe).

e) Leki biologiczne – monoklonalne przeciwciała anti-TNF α (głównie – infliksymab-IFX, adalimumab-ADA), anty-integrynowe (wedolizumab – przeciwciało przeciw integrynie $\alpha 4\beta 7$) oraz skierowane przeciw podjednostce p40 IL-12 i IL-23 (ustekinumab). Stosowane w ramach indukcji i podtrzymania remisji – głównie

w przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji steroidów i/lub leków immunosupresyjnych [72, 74].

f) Leki małocząsteczkowe – inhibitory kinaz typu Janus (tofacitinib), modulatory receptora sfingozynofosforanowego (ozanimod). Stosowane we WZJG w ramach indukcji i podtrzymania remisji – głównie w przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji steroidów i/lub leków immunosupresyjnych oraz biologicznych.

Leczenie biologiczne anty-TNF α

Leki biologiczne to białka, opracowane przy wykorzystaniu technik inżynierii genetycznej, ingerujące bezpośrednio w kaskadę zjawisk zachodzących w przebiegu stanu zapalnego. Zazwyczaj są to przeciwciała monoklonalne lub receptory wiążące swoiście poszczególne cytokiny lub inne molekuly zaangażowane w proces zapalny. Leki biologiczne stosuje się w NChZJ oraz w leczeniu innych jednostek chorobowych jak np. reumatoidalne zapalenie stawów czy łuszczyca [87].

Inhibitory TNF α stanowią pierwszą grupę leków biologicznych, wprowadzonych do terapii NChZJ. Pojawienie się tych ukierunkowanych molekularnie cząsteczek terapeutycznych zrewolucjonizowało możliwości leczenia WZJG i ChLC, co wpłynęło na modyfikację celów terapeutycznych (na ambitniejsze) i zmianę filozofii terapii NChZJ. Leki te to głównie przeciwciała monoklonalne (IFX, ADA) lub fragmenty przeciwciał (certolizumab). Mechanizm działania inhibitorów TNF α nie jest do końca poznany, ale kluczowe znaczenie ma ingerencja leku w ścieżki sygnałowe mediuwane przez TNF α . TNF α występuje w formie rozpuszczalnej sTNF (ang. *soluble TNF*) i związanej z błoną komórkową tmTNF (ang. *transmembrane TNF*). Do receptorów reagujących z sTNF i tmTNF należą cząsteczki TNFR1 i TNFR2. TNFR1 znajduje się na większości komórek ludzkiego organizmu i wiąże przede wszystkim sTNF. Natomiast ekspresję TNFR2 indukuje aktywacja odpowiedzi immunologicznej i obserwowana jest głównie na komórkach krwi i endotelium. Ten rodzaj receptora reaguje głównie z tmTNF, w mniejszym stopniu wiąże sTNF. W tym drugim przypadku opisuje się jednak zjawisko tzw. przekazywania liganda (ang. *ligand-passing*), polegające na przeniesieniu interakcji ligand-receptor na inny receptor znajdujący się w pobliżu, do którego dany ligand ma naturalnie większe powinowactwo (sTNF reagujący z TNFR2 „przekazywany” jest sąsiednim receptorem TNFR1). Pobudzenie

TNFR prowadzić może do aktywacji komórki, pobudzenia jej do syntezy cytokin zapalnych, zwiększenia ekspresji molekuł adhezji czy do śmierci komórki w mechanizmie apoptozy [74, 87, 88].

Mechanizmy działania inhibitorów $\text{TNF}\alpha$ podzielono na związane z zahamowaniem reakcji mediowanych poprzez TNFR (niemożliwość połączenia liganda, jakim jest sTNF i/lub tmTNF) oraz na związane z bezpośrednim wpływem leków anty- $\text{TNF}\alpha$ na tmTNF. Ze względu na wiele wątpliwości co do szczegółów zjawisk zachodzących *in vivo* wspomniany podział uznaje się za umowny. Sugeruje się, że wszystkie wymienione mechanizmy są ze sobą w dużej mierze sprzężone, a wielu procesów inicjowanych przez leki biologiczne nadal nie można zdefiniować i wyjaśnić [87].

1.3 Uzasadnienie podjęcia tematu badawczego

Częstość występowania otyłości wzrasta na całym świecie, także w populacji pacjentów z NChZJ. Biorąc pod uwagę fakt, że przewlekły stan zapalny jest jednym z charakterystycznych zjawisk, wynikających z nadmiernej akumulacji tkanki tłuszczowej w przebiegu otyłości, coraz większe zainteresowanie wzbudza potencjalny udział tkanki tłuszczowej w patogenezie NChZJ. W kontekście NChZJ szczególne zainteresowanie wzbudza otyłość wisceralna, w której dochodzi do patologicznego nagromadzenia tkanki tłuszczowej trzewnej aktywnie uczestniczącej w odpowiedzi immunologicznej poprzez wydzielanie różnego rodzaju adipocytokin. Nie wiadomo jednak jak często występuje i jaki ma wpływ na przebieg choroby, ponieważ dotychczas w grupie pacjentów z NChZJ otyłość definiowano głównie na podstawie BMI, a to narzędzie diagnostyczne nie definiuje otyłości wisceralnej. W codziennej praktyce do rozpoznania tego rodzaju otyłości zazwyczaj wykorzystuje się pomiar obwodu talii. Mając na uwadze istotę problemu, jakim jest zwiększająca się liczba pacjentów z NChZJ i otyłością oraz nieliczne doniesienia naukowe, dotyczące częstości występowania otyłości wisceralnej i jej wpływu na przebieg NChZJ, podjęto ten problem badawczy w niniejszej pracy doktorskiej.

2. CELE PRACY

1. Ocena częstości występowania otyłości wisceralnej u pacjentów z NChZJ.
2. Ocena zależności między otyłością wisceralną a przebiegiem klinicznym i fenotypem NChZJ.
3. Ocena wpływu otyłości wisceralnej na stężenie wybranych parametrów biochemicznych, odzwierciedlających aktywność NChZJ, oraz wybranych adipocytokin.
4. Wyznaczenie punktu odcięcia dla wskaźnika tłuszczu wisceralnego oznaczanego w pomiarze bioimpedancji elektrycznej w odniesieniu do obwodu talii.
5. Ocena zależności między zawartością wisceralnej tkanki tłuszczowej, ocenioną w rezonansie magnetycznym, a stężeniem wybranych adipocytokin oraz wynikami leczenia anty-TNF α u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Część prospektywna

3.1.1 Grupa badana

Grupę badaną stanowili pacjenci z NChZJ, będący pod opieką Katedry i Kliniki Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, prospektywnie włączani do badania w okresie 2019 – 2021 (marzec 2019r. – marzec 2021r.). Kryterium wyłączenia z udziału w badaniu stanowiła zmiana masy ciała w ciągu ostatnich sześciu miesięcy >2 kg oraz stan po wszczepieniu kardiowertera/defibrylatora/stymulatora serca (przeciwwskazanie do wykonania analizy składu ciała).

Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej (Załącznik nr 1) przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 205/19 z dnia 07.02.2019 r.).

3.1.2 Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu. Grupę kontrolną wykorzystano jedynie do porównania stężeń adipokin z grupą badaną, jako że nie ma zdefiniowanych wartości referencyjnych dla tych parametrów. W modelu regresji logistycznej wykazano, że czynniki zakłócające takie jak płeć, wiek, BMI nie mają wpływu na wyniki przeprowadzonej analizy porównawczej. Szczegółowy opis analizy statystycznej znajduje się w podrozdziale 3.4.

3.1.3 Ocena kliniczna i definicje powikłanego przebiegu NChZJ

Do charakterystyki klinicznej NChZJ wykorzystano autorski kwestionariusz (Załącznik nr 2), uwzględniający skale oceniające aktywność kliniczną NChZJ, takie jak skala Harvey-Bradshaw (HBI) w ChLC (Tabela 1) i skalę Partial Mayo Score (PMS) we WZJG (Tabela 2) oraz klasyfikację montrealską ChLC i WZJG (Tabela 3 i 4). Powikłany przebieg NChZJ definiowano jako:

- konieczność steroidoterapii od momentu diagnozy,
- konieczność wdrożenia leczenia immunosupresyjnego i/lub biologicznego,
- konieczność podjęcia leczenia chirurgicznego,
- dodatkowo w ChLC – obecność strukturalnego uszkodzenia przewodu pokarmowego (zwężenia i/lub przetoki).

Tabela 1. Skala Harvey-Bradshaw (HBI) [89]

Ogólne samopoczucie	Bardzo dobre 0 pkt.	Dość dobre 1 pkt.	Raczej złe 2 pkt.	Złe 3 pkt.	Bardzo złe 4 pkt.
Ból brzucha	Brak 0 pkt.	Łagodny 1 pkt.	Umiarkowany 2 pkt.	Silny 3 pkt.	
Liczba luźnych stolców w ciągu doby	0 pkt.	1 pkt.	2 pkt.	3 pkt.	4 pkt.
	5	6	7	8	>8
Czy jest wyczuwalny opór jamie brzusznej?	Nie 0 pkt.	Wątpliwe 1 pkt.	Tak 2 pkt.	Tak, dodatkowo stwierdza się tkliwość 3 pkt.	
Powikłania (czy są – za każdy 1 pkt, gdy nie ma żadnego – 0 pkt.)	Artralgia	Zapalenie błony naczyniowej oka	Rumień guzowaty	Nadżerki w jamie ustnej	Zgorzelinowe zapalenie skóry
	Szczelina odbytu	Przetoka okołoodbyтова	Ropień		
< 5 remisja; 5 – 7 aktywność mała; 8 – 16 aktywność umiarkowana; > 16 aktywność ciężka					

Tabela 2. Częściowa skala Mayo [90]

Punktacja	0	1	2	3
Częstość wypróżnień	Prawidłowa	1–2 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	3–4 wypróżnienia na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	5 i więcej wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta
Krwawienie z jelita grubego	Brak	śląd krwi w mniej niż połowie wypróżnień	krw w większości wypróżnień	wypróżnienia głównie krwią
Ogólna ocena lekarska (ocena subiektywna- uwzględnia głównie obecność bólów brzucha, ogólne samopoczucie chorego, wynik badania przedmiotowego)	stan prawidłowy	łagodne nasilenie objawów	choroba o średniej aktywności	ciężka postać choroby
remisja = 0-1, postać łagodna = 2-4, postać umiarkowana = 5-6, postać ciężka =7-9				

Tabela 3. Klasyfikacja montrealaska ChLC [91]

Czynnik	Klasyfikacja montrealaska
Wiek w momencie postawienia diagnozy	A1 – ≤ 16 roku życia A2 – 17–40 rok życia A3 – > 40 roku życia
Lokalizacja	L1 – jelita krętego (cienkie) L2 – jelito grube L3 – jelito krętego (cienkie) i grube L4 – górny odcinek przewodu pokarmowego
Przebieg kliniczny	B1 – postać zapalna B2 – postać zwężająca B3 – postać drążąca (przetokowa) p – zmiany okołodbytowe

Tabela 4. Klasyfikacja montrealaska WZJG [92]

Lokalizacja	Klasyfikacja montrealaska
Zmiany ograniczone do odbytnicy	E1
Zmiany do zagięcia śledzionowego	E2
Zmiany zapalne także proksymalnie od zagięcia śledzionowego	E3

3.1.4 Antropometryczna ocena stanu odżywienia i definicja otyłości wisceralnej

U wszystkich pacjentów dokonano pomiaru obwodu talii i bioder przy użyciu miary Seca-201[®]. Pomiaru obwodu talii dokonywano w połowie odległości między dolnym łukiem żeber, a górnym brzegiem grzebienia kości biodrowej. Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (ang. *International Diabetes Federation*, IDF) w populacji europejskiej punkt odcięcia dla obwodu talii definiującego otyłość wisceralną wynosi 80 centymetrów u kobiet i 94 centymetry u mężczyzn [2, 93]. Pomiaru obwodu bioder dokonywano na poziomie największej wypukłości pośladków, poniżej talerzy kości biodrowych. Dodatkowo u wszystkich pacjentów wykonano analizę składu ciała metodą BIA na profesjonalnym urządzeniu TANITA-MC980 MA[®]. Badanie metodą BIA polega na pomiarze impedancji, czyli oporu elektrycznego, na który składa się rezystancja i reaktancja tkanek miękkich, przez które jest przepuszczany prąd elektryczny o niskim natężeniu [68]. Na poczet niniejszej pracy skorzystano z następujących parametrów określanych przez analizator składu ciała: BMI [kg/m^2], zawartość tkanki tłuszczowej [%], wskaźnik tłuszczu wisceralnego.

3.1.5 Badania biochemiczne i oznaczenie adipokin

U wszystkich pacjentów w grupie badanej pobrano krew na rutynowe badania laboratoryjne, odzwierciedlające aktywność biochemiczną NChZJ. Badania biochemiczne wykonano w Centralnym Laboratorium Analityczno – Biochemicznym Szpitala Klinicznego im. Heliadora Święcickiego w Poznaniu. W analizie biochemicznej uwzględniono następujące parametry: hemoglobinę (ang. *hemoglobin*, HGB), hematokryt (ang. *hematocrit*, HCT), liczbę płytek krwi (ang. *platelet count*, PLT), liczbę leukocytów (ang. *white blood cells*, WBC), limfocytów i monocytów oraz CRP.

U części pacjentów w grupie badanej pobrano dodatkowo krew na skrzep (2 probówki po 7.5 ml) do oznaczenia adipokin. Po odwirowaniu próbki surowicy krwi zamrożono w temperaturze -80°C i przechowywano w Szpitalu Klinicznym im. Heliadora Święcickiego w Poznaniu do czasu wykonania oznaczeń wybranych parametrów w Katedrze i Zakładzie Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Szczegółowy opis metody oznaczania adipokin znajduje się w podrozdziale 3.3.

3.2 Część retrospektywna

3.2.1 Grupa badana

Grupę badaną stanowili pacjenci z ciężką, lekooporną postacią ChLC zakwalifikowani do leczenia biologicznego przeciwciałami anti-TNF α w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2017 – 2018. Część pacjentów leczono infliksymabem, a część adalimumabem. Schematy leczenia indukującego remisję przedstawia odpowiednio Tabela 5 i 6.

Tabela 5. Schemat dawkowania infliksymabu (indukcja remisji)

Nr podania	Czas [tydzień]	Dawka [mg/kg m.c.] Droga podania – dożylnie
I	0	5
II	2	5
III	6	5

Tabela 6. Schemat dawkowania adalimumabu (indukcja remisji)

Nr podania	Czas [tydzień]	Dawka [mg] Droga podania – podskórnice
I	0	160
II	2	80
III	4	40
IV	6	40
V	8	40
VI	10	40
VII	12	40

3.2.2 Ocena kliniczna i biochemiczna

Aktywność kliniczną ChLC oceniano prospektywnie na podstawie indeksu aktywności ChLC (ang. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI), który przedstawia Tabela 7. Interpretacja wyniku CDAI wygląda następująco: < 150 punktów – remisja; 150 – 220 punktów – zaostrzenie o łagodnym nasileniu; 220 – 300 punktów – zaostrzenie o umiarkowanym nasileniu; > 300 punktów – ciężkie zaostrzenie.

Celem oceny efektywności terapii, aktywność kliniczną za pomocą indeksu CDAI oceniono przed i po zakończeniu terapii indukcyjnej anty-TNF α (w czternastym tygodniu od momentu podania pierwszej dawki leku biologicznego). Za skuteczne uznano leczenie pacjentów, u których odnotowano spadek wyniku CDAI o więcej niż 100 punktów. Na tej podstawie grupę badaną podzielono na podgrupę pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie anty-TNF α (podgrupa określana jako **responders**) oraz na podgrupę pacjentów, u których nie odnotowano efektów leczenia biologicznego (podgrupa określana jako **non-responders**). Dodatkowo w tygodniu 0 oraz w tygodniu 14 od każdego pacjenta pobrano krew na skrzep do rutynowej oceny parametrów biochemicznych, odzwierciedlających aktywność ChLC (2 próbówki po 7.5 ml) oraz do oceny wybranych cytokin i adipokin (2 próbówki po 7.5 ml). Szczegółowy opis metody oznaczania adipokin znajduje się w podrozdziale 3.3.

Tabela 7. Indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI) [94]

Analizowane dane kliniczne	Punkty
Liczba luźnych stolców (suma odpowiedzi z 7 dni)	x2
Ból brzucha w skali 0-3 (suma odpowiedzi z 7 dni)	x5
Ogólne samopoczucie w skali 0-4 (suma odpowiedzi z 7 dni)	x7
Obecność powikłań (1 pkt za każde z niżej wymienionych)*	x20
Stosowanie leków przeciwbiegunkowych w ciągu ostatniego tygodnia (0–nie, 1–tak)	x30
Guz w jamie brzusznej (0-brak, 2-wątpliwy, 5-pewny)	x10
Deficyt hematokrytu (47% u mężczyzn, 42% u kobiet)	x6
Procentowy deficyt masy ciała (% poniżej masy należnej)	x1
Wskaźnik aktywności choroby ChLC	Suma pkt

*Powikłania: ból stawów lub zapalenie stawów, zapalenie tęczówki lub naczyńówki oka, obecność rumienia guzowatego, piodermii zgorzeliowej lub owrzodzeń aftowych, obecność szczelin, przetok lub ropni okołoodbytowych, a także przetok o innej lokalizacji, gorączka.

3.2.3 Ocena morfometryczna tkanki tłuszczowej w rezonansie magnetycznym

Pomiarów kompartmentów tkanki tłuszczowej w MRI dokonywano retrospektywnie, korzystając z wcześniej zebranej bazy danych. MRI wykonywano w Zakładzie Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, a ocenę przeprowadzał specjalista radiolog z wieloletnim doświadczeniem w tej technice diagnostycznej.

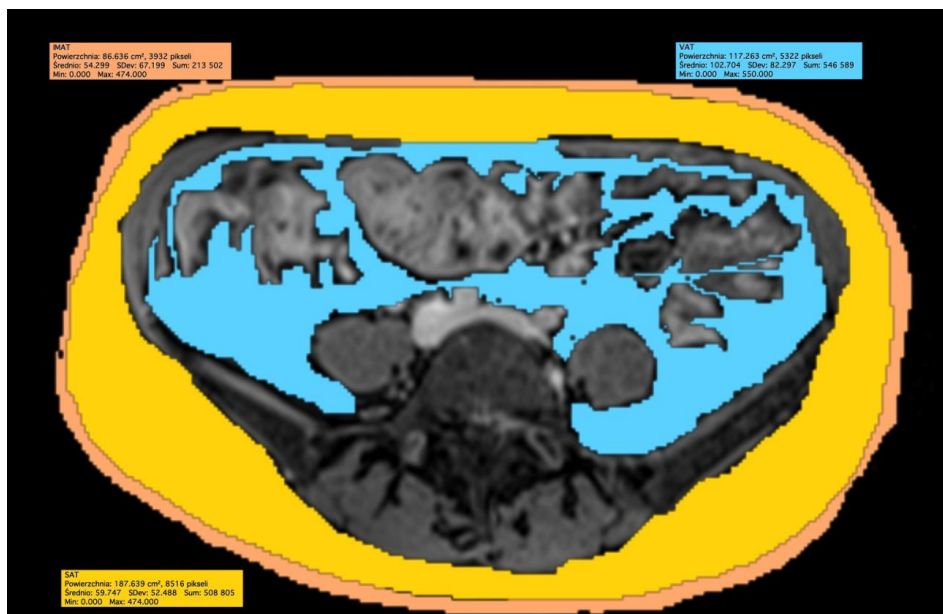
Badania obrazowe wykonywano dwukrotnie – przed włączeniem terapii anty-TNF α (tydzień 0) oraz w tygodniu 14 po zakończeniu leczenia indukującego remisję. Badania MRI przeprowadzono na jednym z dwóch aparatów 1,5 T MRI (Avanto Siemens Healthineers, Erlangen, Niemcy) z zastosowaniem cewki 18-kanalowej typu matrix z układem fazowym. Pomiary wykonano w planowym badaniu enterografii MRI w co najmniej jednej sekwencji T1-zależnej (akwizycja na wstrzymanym oddechu; czas echa = 4,76 ms; czas powtórzenia = 280 ms; liczba pobudzeń = 1; macierz 256×256 ; grubość warstwy = 4 mm). Wybrano warstwę na wysokości pępka uzyskaną w sekwencji T1 ważonej z dożylnym podaniem środka kontrastującego.

Obrazy te zostały przesłane na niezależną stację roboczą, na której zainstalowano oprogramowanie OsiriX DICOM Viewer[®]. Na każdym obrazie obszar zainteresowania (ROI) został ręcznie narysowany na ścianie brzucha, aby wyznaczyć granicę między powłoką brzucha a tłuszczem brzusznym.

Wybrano algorytm powiększania regionu (segmentacji), co pozwoliło na wykreślenie segmentacji ROI metodą półautomatyczną. Cursor był umieszczany na części tłuszczu brzusznego, a oprogramowanie automatycznie tworzyło ROI, który obejmował wszystkie piksele z poziomami szarości podobnymi do wybranych. W ten sposób dokonano pomiaru pola powierzchni podskórnej (SAT) i wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT).

Dodatkowo wyliczono wskaźnik wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT/wzrost²), wskaźnik podskórnej tkanki tłuszczowej (SAT/wzrost²) oraz oszacowano iloraz VAT/SAT.

Próg (zakres poziomów szarości, które należy uwzględnić w ocenie) był modyfikowany przez operatora, który mógł ręcznie poprawić kalibrację. Oprogramowanie podawało wielkość obszaru objętego algorytmem wzrostu regionu, który został uwzględniony w analizie statystycznej.



Ryc. 2 Schemat wyznaczania zawartości (pola powierzchni) kompartmentów tkanki tłuszczowej – wisceralnej (ang. *visceral adipose tissue*, VAT), podskórnej (ang. *subcutaneous adipose tissue*, SAT) i między mięśniowej (ang. *intramuscular adipose tissue*, IMAT) w badaniu rezonansu magnetycznego.

3.3 Oznaczenie adipocytokin

W Katedrze i Zakładzie Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu dokonano metodą wysokiej czułości oceny stężeń wybranych adipokin i/lub cytokin prozapalnych:

- hs IL-1 β , hs IL-6, MCP-1, leptyny, rezystyny, wisfatyny (w części prospektywnej),
- leptyny, rezystyny, wisfatyny, hs IL-6, receptora dla IL-6 (IL-6R), hs TNF, MCP-1 (w części retrospektywnej, gdzie pomiarów dokonywano dwukrotnie – przed włączeniem terapii anty-TNF α w tygodniu 0 oraz po zakończeniu leczenia indukującego remisję w tygodniu 14).

Analizowane parametry biochemiczne oceniano przy pomocy testów immunoenzymatycznych ELISA (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), wykorzystując zestawy DuoSet firmy R&D Systems (USA), a także testy wysokiej czułości firmy R&D Systems (USA) oraz Dialcone (Francja). Czułość metod, zakres, rodzaj wykorzystywanego testu oraz procent zmienności uzyskiwanych wyników pomiędzy oznaczeniami (ang. *Coefficient of Variation -%CV*) przedstawia Tabela 8.

Zasada testu immunoenzymatycznego ELISA

Stosując zestawy wysokiej czułości postępowano zgodnie z metodyką testu, natomiast stosując zestawy DuoSet postępowano według opisanej poniżej metodyki.

Procedura testu immunoenzymatycznego polegała na opłaszczeniu przeciwciałem monoklonalnym płytki 96-dołkowej o dużej zdolności sorpcyjnej (Nunc, Dania) przez okres 24 h w temperaturze pokojowej. Po upływie doby płytkę trzykrotnie płukano buforem płuczącym (PBS z dodatkiem 0,5% Tween 20, Sigma, USA). W celu uniemożliwienia nieselektywnego wiązania się ocenianych białek, podczas kolejnych etapów testu, płytkę blokowano 10% buforem Roti-Block (Carl-Roth, Niemcy) lub przygotowanym diluentem przez 2 h w temperaturze pokojowej. Ponownie płukano trzykrotnie. Do tak przygotowanej płytki podawano próbki badane oraz krzywą wzorcową i ponownie inkubowano 24 h w temperaturze 4° C. Po wypłukaniu płytki, podawano drugi rodzaj przeciwciała, wiążącego się z opłaszczonym na powierzchni płytki kompleksem przeciwciała monoklonalnego z badanym antygenem (inkubacja 2 h w temperaturze pokojowej). Ponownie, po uprzednim wypłukaniu płytki, podawano

roztwór enzymu znakowanego peroksydazą chrzanową. Po 20 minutach i kolejnym płukaniu dozowano roztwór nadtlenku wodoru (Pharmingen, USA), substratu dla związanego z powierzchnią płytki enzymu. Płytkę inkubowano w temperaturze pokojowej, bez dostępu światła, do czasu rozwinięcia się koloru. Reakcję hamowano roztworem 2N kwasu siarkowego. Pomiaru intensywności zabarwienia dokonywano przy użyciu czytnika płytek VersaMax (Molecular Device, USA), przy dwóch długościach fali: 450 nm i 540 nm. Odczyt wyników uzyskiwano z krzywej wzorcowej.

Tabela 8. Czulość metod, zakres, rodzaj wykorzystywanego testu oraz procent zmienności uzyskiwanych wyników pomiędzy oznaczeniami (%CV) opisujące zastosowane testy biochemiczne

Parametr	Zakres	Czulość	%CV	Firma
hs IL-1	0.125–8 pg/ml	0.033 pg/ml	7.4%	Quantikine Elisa kit R&D Systems, USA
hsTNFalfa	0.2–10 pg/ml	0.049 pg/ml	8.3%	Quantikine Elisa kit R&D Systems, USA
hs IL-6	1.56–50 pg/ml	0.81 pg/ml	8.7%	DialconeElisa kit, Francja
MCP-1	15.62–1000 pg/ml	5.86 pg/ml	8.9%	DuoSET R&D Systems, USA
Leptyna	31.25–2000 pg/ml	24.82 pg/ml	7.0%	DuoSET R&D Systems, USA
rezystyna	31.25–2000 pg/ml	13.86 pg/ml	9.5%	DuoSET R&D Systems, USA
wisfatyna	0.5–32 ng/ml	1.1 ng/ml	11.5%	DuoSET R&D Systems USA
IL-6R	15.6–1000 pg/ml	6.2 pg/ml	8.2%	DuoSET R&D Systems, USA

3.4 Analiza statystyczna

Obliczenia wykonano przy użyciu programu Statistica 13 firmy TIBCO, PQStat firmy PQStat Software oraz GraphPadPrism 6. Jako poziom istotności przyjęto $\alpha=0.05$. Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy $p < \alpha$. Normalność rozkładu zmiennych zbadano testem Shapiro-Wilka. W celu zbadania zależności pomiędzy zmiennymi ciągłymi zastosowano współczynnik korelacji liniowej r Pearsona (w przypadku zgodności z rozkładem normalnym) lub współczynnik korelacji rangowej R_s Spearmana. W celu porównania zmiennych pomiędzy 2 grupami, w przypadku zgodności z rozkładem normalnym i równych wariancji, obliczono test t-Studenta dla prób niepowiązanych, w przypadku braku równości wariancji – test Cochran-Coxa, a w sytuacji braku zgodności z rozkładem normalnym, obliczono test Manna-Whitneya. Zależność pomiędzy zmiennymi kategorialnymi obliczono testem niezależności χ^2 , testem dokładnym Fishera lub testem Fishera-Freemana-Haltona.

W celu określenia optymalnego punktu odcięcia dla wskaźnika tłuszczu trzewnego przeprowadzono analizę ROC (ang. *receiver operator curve*). Wyznaczono pola pod krzywymi (AUC) z 95% przedziałami ufności. Zastosowano do tego nieparametryczną metodę DeLong. Optymalny punkt odcięcia wyznaczono za pomocą Indeksu Youdena. Dla tak określonego punktu wyznaczono czułość i swoistość.

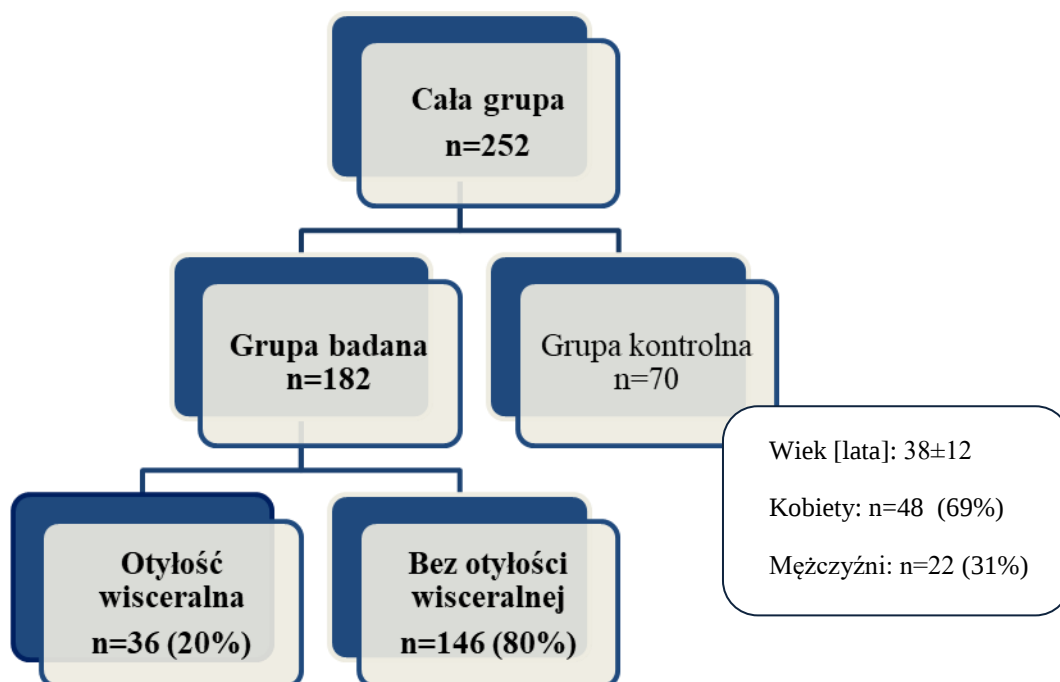
W celu zbadania czy wnioski uzyskane w wyniku analiz jednowymiarowych, dotyczące różnic stężeń adipokin pomiędzy grupami badaną i kontrolną zmieniają się przy współistnieniu czynników zakłócających (płeć, wiek, BMI), zbudowano modele regresji logistycznej. Istotność statystyczna poszczególnych zmiennych modelu została zbadana testem χ^2 Walda, natomiast istotność całego modelu testem ilorazu wiarygodności.

4. WYNIKI

4.1 Część prospektywna – wyniki w całej grupie badanej

4.1.1 Grupa badana

Do części prospektywnej badania włączono 252 osoby – 182 pacjentów z NChZJ oraz 70 zdrowych ochotników, stanowiących grupę kontrolną. Na podstawie pomiaru obwodu talii chorych z NChZJ podzielono na dwie podgrupy – pacjentów ze współistniejącą otyłością wisceralną oraz bez otyłości wisceralnej (Ryc. 3). Charakterystykę grupy badanej przedstawia Tabela 9.



Ryc. 3 Schemat, ilustrujący strukturę grupy osób, uwzględnionej w analizie z podziałem na grupę kontrolną, badaną, a w obrębie tej ostatniej – na chorych z otyłością wisceralną i bez.

Tabela 9. Charakterystyka opisowa grupy badanej (n=182)

Zmienna	Grupa badana (n=182)
ChLC/WZJG, n (%)	110(60%)/72(40%)
Kobiety/mężczyźni, n (%)	68(37%)/114(63%)
Czas trwania choroby [lata], średnia ± SD	7±7
Wiek [lata], średnia ±SD	34±11
Wiek w momencie diagnozy [lata], średnia ±SD	27±10
Palenie tytoniu, n (%)	26 (14%)
BMI [kg/m ²], średnia ±SD	23.4±4.5
Obwód talii [cm], średnia ±SD	78±12
Obwód bioder [cm], średnia ±SD	94±9
WHR, średnia ±SD	0.8±0.09
Zawartość tkanki tłuszczowej [%], średnia ±SD	21±9
Wskaźnik tłuszczu trzewnego, średnia ±SD	5±4
CRP [mg/l], średnia ±SD	11.0±20.4
HGB [g/dl], średnia ±SD	13.2±1.9
HCT [%], średnia ±SD	40±5
PLT [10 ³ /μl], średnia ±SD	331±115
WBC [10 ³ /μl], średnia ±SD	7.9±3.5
Neutrocyty [10 ³ /μl], średnia ±SD	5.1±3.0
Limfocyty [10 ³ /μl], średnia ±SD	1.8±0.9
Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji/zmiany leczenia, średnia ± SD	5±8
Konieczność steroidoterapii od momentu diagnozy, n (%)	108/182 (59%)
PMS [pkt], mediana (IQR)	2 (1–4)
Lokalizacja zmian we WZJG, n (%):	
E1	1/72 (1%)
E2	33/72 (46%)
E3	38/72 (53%)
HBI [pkt], mediana (IQR)	3 (1–5)
Obecność zwężeń lub przetok w przebiegu ChLC, n (%)	36/110 (33%)
Lokalizacja zmian w ChLC, n (%):	
L1	16/110 (14,5%)
L2	38/110 (34,5%)
L3	56/110 (51%)
Leczenie chirurgiczne w wywiadzie, n (%)	59/182 (39%)
Konieczność stosowania leczenia immunosupresyjnego /biologicznego, n (%)	168/182 (92%)
Leczenie, n (%):	
1. 5-ASA	155 (85%)
2. Steroidy	52 (28%)
3. Leki immunosupresyjne (tiopuryny, MTX)	67 (37%)
4. Leki antycytokinowe (anty-TNFα, ustekinumab)	120 (66%)
5. Wedolizumab	29 (16%)
Choroby współistniejące, n (%):	
1. Inne choroby układu pokarmowego	6 (3%)
2. Choroby układu sercowo-naczyniowego	10 (5%)
3. Choroby reumatyczne	4 (2%)
4. Choroby endokrynologiczne	8 (4%)
5. Inne	12 (6%)

Skróty: ChLC-choroba Leśniowskiego-Crohna; WZJG-wrzodziejące zapalenie jelita grubego; BMI-Body Mass Index; WHR-Waist-Hip Ratio; CRP-C-reactive protein, białko C-reaktywne; HGB-hemoglobina; HCT-hematokryt; PLT-płytki krwi; WBC-leukocyty; PMS-Partial Mayo Score; HBI-Harvey-Bradshaw Index; E1-zmiany ograniczone do odbytnicy; E2-zmiany do zagięcia śledzionowego; E3-zmiany zapalne proksymalnie od zagięcia śledzionowego; L1-jelito kręte; L2-okrężnica; L3-jelito kręte i okrężnica; 5-ASA-preparaty kwasu 5-aminosalicylowego; TNF-tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów; MTX-metotreksat; SD-odchylenie standardowe; IQR-przedział międzykwartyłowy

4.1.2 Charakterystyka opisowa pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej

W zakresie charakterystyki ogólnej i biochemicznej dokonano analizy porównawczej między pacjentami z otyłością wisceralną i pacjentami bez otyłości wisceralnej. Wyniki przedstawia Tabela 10. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W analizie porównawczej między pacjentami z otyłością wisceralną i pacjentami bez otyłości wisceralnej uwagę zwraca wiek w momencie diagnozy – pacjenci z otyłością wisceralną diagnozowani są w starszym wieku niż pacjenci bez otyłości wisceralnej ($p=0.001$).

Tabela 10. Porównanie charakterystyki ogólnej i biochemicznej pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej (n=182)

Cecha	Otyłość wisceralna n=36 (20%)	Bez otyłości wisceralnej n=146 (80%)	p
ChLC/WZJG, n (%)	21(58%)/15(42%)	89(61%)/57(39%)	0.8
Kobiety/mężczyźni, n (%)	11(31%)/25(69%)	57(39%)/89(61%)	0.3
Czas trwania choroby, [lata]±SD	8±10	7±6	0.7
Wiek [lata], średnia ±SD	38±11	32±10	0.003
Wiek w momencie rozpoznania [lata], średnia ±SD	30 (25-39)	24 (19-31)	0.001
Palenie tytoniu, n (%)	7 (19%)	19 (13%)	0.3
BMI [kg/m ²], średnia ±SD	29.9±3.5	21.8±3.1	<0.001
Obwód talii [cm], średnia ±SD	96±8	74±9	<0.001
Obwód bioder [cm], średnia ±SD	105±7	91±6	<0.001
WHR, średnia ±SD	0.9±0.07	0.8±0.08	<0.001
Zawartość tkanki tłuszczowej [%], średnia ±SD	30±8	19±8	<0.001
Wskaźnik tłuszczu trzewnego, średnia ±SD	10±3	4±3	<0.001
CRP [mg/l], średnia ±SD	8.1±11.5	11.7±22.1	0.7
HGB [g/dl], średnia ±SD	13.9±1.6	13.00±2.0	0.01
HCT [%], średnia±SD	41±4	39±5	0.02
PLT [10 ³ /μl], średnia ±SD	302±101	338±117	0.09
WBC [10 ³ /μl], średnia ±SD	8.6±4.5	7.8±3.2	0.2
Neutrocyty [10 ³ /μl], średnia ±SD	5.5±3.9	5.1±2.8	0.5
Limfocyty [10 ³ /μl], średnia ±SD	2.2±1.0	1.8±0.9	0.01
Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji/zmiany leczenia, średnia±SD	4±7	6±8	0.4
Konieczność steroidoterapii od momentu diagnozy, n (%)	17 (47%)	91 (62%)	0.1
Leczenie chirurgiczne w wywiadzie, n (%)	12 (33%)	47 (32%)	0.9
Konieczność stosowania leczenia immunosupresyjnego/biologicznego, n (%)	32 (89%)	136 (93%)	0.5
Leczenie, n (%):			
1. 5-ASA	29 (72%)	126 (86%)	0.4
2. Steroidy	11 (30%)	41 (28%)	0.8
3. Leki immunosupresyjne (tiopuryny, MTX)	13 (36%)	54 (37%)	0.9
4. Leki antycytokinowe (anty-TNFα, ustekinumab)	23 (64%)	97 (66%)	0.8
5. Wedolizumab	5 (14%)	24 (16%)	0.7
Choroby współistniejące, n (%):			
1. Inne choroby układu pokarmowego	1 (3%)	5 (3%)	0.8
2. Choroby układu sercowo-naczyniowego	8 (22%)	2 (1%)	<0.001
3. Choroby reumatyczne	0 (0%)	4 (3%)	0.3
4. Choroby endokrynologiczne	2 (6%)	6 (4%)	0.7
5. Inne	4 (11%)	8 (5%)	0.2

Skróty: ChLC-choroba Leśniowskiego-Crohna; WZJG-wrzodziejące zapalenie jelita grubego; BMI-Body Mass Index; WHR-Waist-Hip Ratio; CRP-C-reactive protein, białko C-reaktywne; HGB-hemoglobina; HCT-hematokryt; PLT-płytki krwi; WBC-leukocyty; 5-ASA-preparaty kwasu 5-aminosalicylowego; TNF-tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów; MTX-metotreksat; SD-odchylenie standardowe; IQR-przedział międzykwartyłowy

4.1.3 Korelacje parametrów biochemicznych z antropometrycznymi w całej grupie badanej

W całej grupie badanej dokonano analizy korelacji między parametrami biochemicznymi, odzwierciedlającymi aktywność NChZJ, a parametrami antropometrycznymi. Wyniki przedstawia Tabela 11. Zależności istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W analizie korelacji między parametrami biochemicznymi, odzwierciedlającymi aktywność NChZJ, a parametrami antropometrycznymi uwagę zwraca dodatnia korelacja hemoglobiny z BMI ($p=0.004$), obwodem talii ($p<0.001$), WHR ($p=0.002$) i wskaźnikiem tłuszczu trzewnego ($p=0.001$) oraz ujemna korelacja płytek krwi z zawartością tkanki tłuszczowej ($p=0.04$) i wskaźnikiem tłuszczu trzewnego ($p=0.007$).

Tabela 11. Korelacje parametrów biochemicznych z antropometrycznymi w całej grupie badanej ($n=182$)

Zmienne	HGB [g/dl]	HCT [%]	CRP [mg/l]	PLT [$10^3/\mu\text{l}$]	WBC [$10^3/\mu\text{l}$]	Neutrocyty [$10^3/\mu\text{l}$]	Limfocyty [$10^3/\mu\text{l}$]
BMI [kg/m^2]	$p=0.004$ $r=0.21$	$p=0.01$ $r=0.18$	$p=0.7$ $r=-0.03$	$p=0.06$ $r=-0.1$	$p=0.8$ $r=-0.02$	$p=0.3$ $r=-0.07$	$p=0.006$ $r=0.21$
Obwód talii [cm]	$p<0.001$ $r=0.32$	$p<0.001$ $r=0.29$	$p=0.9$ $r=0.01$	$p=0.2$ $r=-0.10$	$p=0.2$ $r=0.09$	$p=0.5$ $r=0.05$	$p=0.03$ $r=0.16$
WHR	$p=0.002$ $r=0.22$	$p=0.001$ $r=0.24$	$p=0.7$ $r=0.03$	$p=0.8$ $r=-0.01$	$p=0.004$ $r=0.21$	$p=0.03$ $r=0.16$	$p=0.1$ $r=0.1$
Zawartość tkanki tłuszczowej [%]	$p=0.6$ $r=-0.04$	$p=0.3$ $r=-0.07$	$p=0.7$ $r=0.03$	$p=0.04$ $r=-0.15$	$p=0.3$ $r=-0.08$	$p=0.2$ $r=-0.1$	$p=0.007$ $r=0.2$
Wskaźnik tłuszczu wisceralnego	$p=0.001$ $r=0.25$	$p=0.002$ $r=0.22$	$p=0.9$ $r=-0.01$	$p=0.007$ $r=-0.2$	$p=0.9$ $r=0.004$	$p=0.5$ $r=-0.05$	$p=0.01$ $r=0.19$
Skróty: BMI-Body Mass Index; WHR-Waist-Hip Ratio; HGB-hemoglobina; HCT-hematokryt; CRP-C-reactive protein, białko C-reaktywne; PLT-płytki krwi; WBC-leukocyty							

4.1.4 Charakterystyka opisowa pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej

W grupie pacjentów z ChLC dokonano analizy porównawczej w zakresie charakterystyki ogólnej, biochemicznej i klinicznej chorych z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej. Wyniki przedstawia Tabela 12. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 12. Porównanie w zakresie charakterystyki ogólnej, biochemicznej i klinicznej pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej

Zmienna	Otyłość wisceralna n=21 (20%)	Bez otyłości wisceralnej n=89 (80%)	p
Kobiety/mężczyźni, n (%)	9(43%)/12(57%)	34(38%)/55(62%)	0.7
Czas trwania choroby [lata], średnia ± SD	8±7	8±6	0.6
Wiek [lata], średnia ±SD	35±10	32±11	0.1
Wiek w momencie rozpoznania [lata], średnia ±SD	28±9	25±10	0.1
BMI [kg/m ²], średnia ±SD	29.9±3.8	22.1±3.1	<0.001
Obwód talii [cm], średnia ±SD	95±8	75±9	<0.001
Obwód bioder [cm], średnia ±SD	106±8	92±6	<0.001
WHR , średnia ±SD	0.9±0.08	0.8±0.08	<0.001
Zawartość tkanki tłuszczowej [%], średnia ±SD	32±8	20±8	<0.001
Wskaźnik tłuszczu trzewnego , średnia ±SD	9±3	4±2	<0.001
CRP [mg/l], średnia ±SD	8.1±11.5	14.0±23.1	0.8
HGB [g/dl], średnia ±SD	14.0±1.4	13.4±1.8	0.08
HCT [%], średnia ±SD	41±4	40±5	0.3
PLT [10 ³ /μl], średnia ±SD	311±104	322±93	0.5
WBC [10 ³ /μl], średnia ±SD	8.2±5.3	7.4±3.0	0.7
Neutrocyty [10 ³ /μl], średnia ±SD	5.5±4.8	4.9±2.6	0.7
Limfocyty [10 ³ /μl], średnia ±SD	1.8±1.1	1.6±0.8	0.9
Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji/zmiany leczenia , średnia ± SD	5±9	5±7	0.9
Konieczność steroidoterapii od momentu diagnozy , n (%)	11 (52%)	60 (67%)	0.2
HBI [pkt], mediana (IQR)	4 (2–8)	2 (1–5)	0.02
Obecność zwężeń lub przetok w przebiegu ChLC , n (%)	6 (29%)	30 (34%)	0.6
Lokalizacja zmian w ChLC , n (%):			
1. L1	5 (24%)	11 (12%)	0.1
2. L2	9 (43%)	29 (33%)	0.1
3. L3	7 (33%)	49 (55%)	0.1
Leczenie chirurgiczne w wywiadzie , n (%)	9 (43%)	43 (48%)	0.6
Konieczność stosowania leczenia immunosupresyjnego/biologicznego , n (%)	19 (90%)	85 (95,5%)	0.3
Leczenie , n (%):			
1. 5-ASA	17 (81%)	73 (82%)	0.9
2. Steroidy	3 (14%)	16 (18%)	0.7
3. Leki immunosupresyjne (tiopuryny, MTX)	10 (48%)	32 (36%)	0.3
4. Leki antycytokinowe (anty-TNFα, ustekinumab)	17 (81%)	68 (76%)	0.6
5. Wedolizumab	0 (0%)	5 (6%)	0.3

Skróty: ChLC-choroba Leśniowskiego-Crohna; BMI-Body Mass Index; WHR-Waist-Hip Ratio; CRP-C-reactive protein, białko C-reaktywne; HGB-hemoglobina; HCT-hematokryt; PLT-płytki krwi; WBC-leukocyty; PMS-Partial Mayo Score; HBI-Harvey-Bradshaw Index; L1-jelito kręte; L2-okrężnica; L3-jelito kręte i okrężnica; 5-ASA-preparaty kwasu 5-aminosalicylowego; TNF-tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów; MTX-metotreksat; SD-odchylenie standardowe; IQR-przedział międzykwartylowy

4.1.5 Charakterystyka opisowa pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej

W grupie pacjentów z WZJG dokonano analizy porównawczej w zakresie charakterystyki ogólnej, biochemicznej i klinicznej pacjentów z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej. Wyniki przedstawia Tabela 13. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 13. Porównanie w zakresie charakterystyki ogólnej i biochemicznej pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej

Zmienna	Otyłość wisceralna n=15 (21%)	Bez otyłości wisceralnej n=57 (79%)	p
Kobiety/mężczyźni, n (%)	2(13%)/13(87%)	23(40%)/34(60%)	0.05
Czas trwania choroby [lata], średnia ± SD	9±13	6±5	0.9
Wiek [lata], średnia ±SD	43±11	33±9	0.005
Wiek w momencie rozpoznania [lata], średnia ±SD	35±7	27±9	0.002
BMI [kg/m ²], średnia ±SD	29.8±3.2	21.4±3.0	<0.001
Obwód talii [cm], średnia ±SD	99±7	72±8	<0.001
Obwód bioder [cm], średnia ±SD	104±7	90±6	<0.001
WHR, średnia ±SD	0.9±0.06	0.8±0.07	<0.001
Zawartość tkanki tłuszczowej [%], średnia ±SD	28±6	18±8	<0.001
Wskaźnik tłuszczu trzewnego, średnia ±SD	11±3	3±2	<0.001
CRP [mg/l], średnia ±SD	8.2±11.9	8.1±20.1	0.5
HCT [%], średnia ±SD	41±5	38±5	0.006
HGB [g/dl], średnia ±SD	13.7±1.8	12.4±2.2	0.02
PLT [10 ³ /μl], średnia ±SD	290±98	364±144	0.06
WBC [10 ³ /μl], średnia ±SD	9.1±3.1	8.3±3.4	0.2
Neutrocyty [10 ³ /μl], średnia ±SD	5.4±2.4	5.4±3.1	0.7
Limfocyty [10 ³ /μl], średnia ±SD	2.6±0.6	1.9±1.0	<0.001
Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji/zmiany leczenia, n (%)	3±4	6±10	0.2
Konieczność steroidoterapii od momenty diagnozy, n (%)	6 (40%)	31 (54%)	0.3
PMS [pkt], mediana (IQR)	2 (2–4)	2 (1–4)	0.8
Lokalizacja zmian w WZJG, n (%):			
1. E1	1(7%)	0 (0%)	0.3
2. E2	7 (47%)	26 (46%)	0.3
3. E3	7 (47%)	31 (54%)	0.3
Leczenie chirurgiczne w wywiadzie, n (%)	3 (20%)	4 (7%)	0.1
Konieczność stosowania leczenia immunosupresyjnego/biologicznego, n (%)	13 (87%)	51 (89%)	0.7
Leczenie, n (%):			
1. 5-ASA	12 (80%)	53 (93%)	0.1
2. Steroidy	8 (53%)	25 (44%)	0.5
3. Leki immunosupresyjne (tiopuryny, MTX)	3 (20%)	22 (38%)	0.2
4. Leki antycytokinowe (anty-TNFα, ustekinumab)	6 (40%)	29 (51%)	0.4
5. Wedolizumab	5 (33%)	19 (33%)	1.0

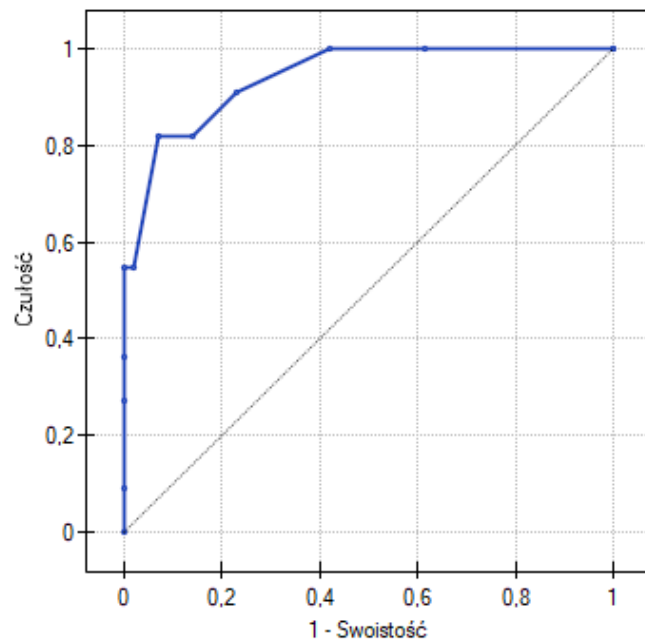
Skróty: WZJG-wrzodziejące zapalenie jelita grubego; BMI-Body Mass Index; WHR-Waist-Hip Ratio; CRP-C-reactive protein, białko C-reaktywne; HGB-hemoglobina; HCT-hematokryt; PLT-płytki krwi; WBC-leukocyty; PMS-Partial Mayo Score; HBI-Harvey-Bradshaw Index; E1-zmiany ograniczone do odbytnicy; E2-zmiany do zagięcia śledzionowego; E3-zmiany zapalne proksymalnie od zagięcia śledzionowego; 5-ASA-preparaty kwasu 5-aminosalicylowego; TNF-tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów; MTX-metotreksat; SD-odchylenie standardowe; IQR-przedział międzykwartylowy

4.1.6 Wyznaczenie punktu odcięcia dla wskaźnika tłuszczu wisceralnego, definiującego otyłość wisceralną u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit

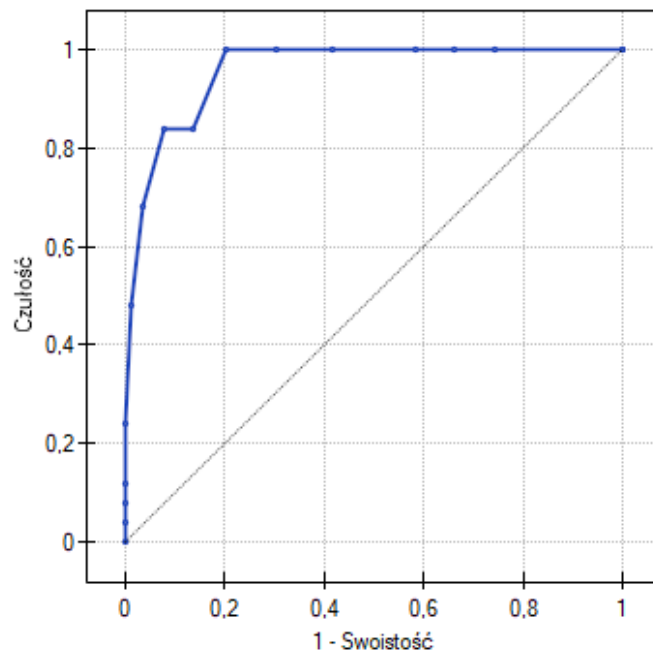
W niniejszej pracy podjęto próbę wyznaczenia punktu odcięcia dla wskaźnika tłuszczu wisceralnego, zmierzonego metodą BIA, odpowiadającego obwodowi talii, na podstawie którego definiowano otyłość wisceralną.

W celu określenia optymalnego punktu odcięcia dla wskaźnika tłuszczu trzewnego przeprowadzono analizę ROC. Wyznaczono pola pod krzywymi (AUC) z 95% przedziałami ufności. Zastosowano do tego nieparametryczną metodę DeLong. Optymalny punkt odcięcia wyznaczono za pomocą Indeksu Youdena. Dla tak określonego punktu wyznaczono czułość i swoistość.

U kobiet proponowany punkt odcięcia wynosi 6 (czyli wartość wskaźnika tłuszczu wisceralnego ≥ 6 oznacza otyłość wisceralną). Dla tego punktu czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 81.8% i 92.9%. (Ryc. 4). U mężczyzn proponowany punkt odcięcia wynosi 7 (czyli wartość wskaźnika tłuszczu wisceralnego ≥ 7 oznacza otyłość wisceralną). Dla tego punktu czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 100% i 79.8%. (Ryc. 5)



Ryc. 4 Krzywa ROC (ang. *receiver operator curve*) dla wskaźnika tłuszczu trzewnego w odniesieniu do obwodu talii u kobiet z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Wartość ≥ 6 odpowiada otyłości wisceralnej, charakteryzując się 81.2% czułością i 92.9% swoistością.

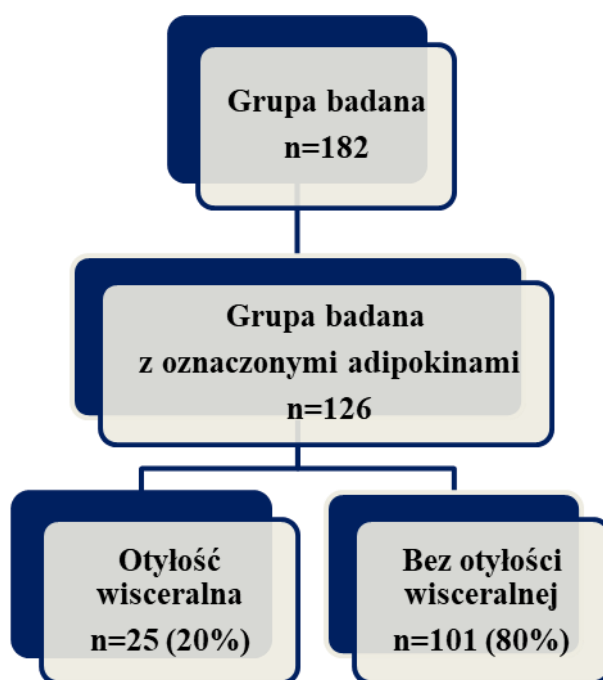


Ryc. 5 Krzywa ROC (ang. *receiver operator curve*) dla wskaźnika tłuszczu trzewnego w odniesieniu do obwodu talii u mężczyzn z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Wartość ≥ 7 odpowiada otyłości wisceralnej, charakteryzując się 100% czułością i 79.8% swoistością.

4.2 Część prospektywna – wyniki w grupie badanej z oznaczonymi adipokinami

4.2.1 Charakterystyka opisowa grupy badanej z oznaczonymi adipokinami (n=126)

U części pacjentów w grupie badanej oznaczono adipokiny (n=126), tę grupę również podzielono na podstawie obwodu talii na pacjentów z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej (Ryc. 6). Wyodrębnione podgrupy badane porównano w zakresie charakterystyki ogólnej, biochemicznej i klinicznej. Wyniki przedstawia Tabela 14. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.



Ryc. 6 Schemat, ilustrujący strukturę podgrupy badanej, w której dokonano oznaczeń adipokin z uwzględnieniem podziału na chorych z otyłością wisceralną i bez.

Tabela 14. Porównanie w zakresie charakterystyki ogólnej i biochemicznej pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej, u których dokonano oznaczeń adipokin

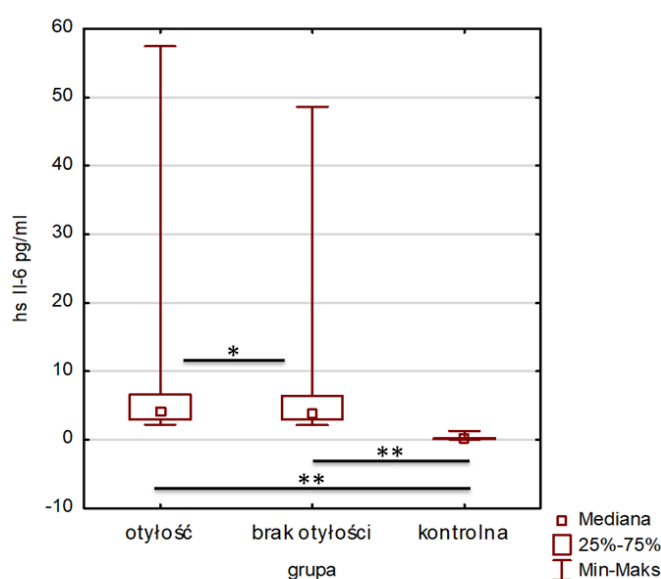
Zmienna	Otyłość wisceralna n=25 (20%)	Bez otyłości wisceralnej n=101 (80%)	p
ChLC/WZJG, n (%)	16(64%)/9(36%)	60(59%)/41(41%)	0.7
Kobiety/mężczyźni, n (%)	8(32%)/17(68%)	40(39%)/61(61%)	0.5
Czas trwania choroby, [lata] ±SD	9±10	7±6	0.9
Wiek [lata], średnia ±SD	39±12	32±10	0.009
Wiek w momencie diagnozy [lata], średnia ±SD	31±8	25±9	0.002
Palenie tytoniu, n (%)	4 (16%)	13 (13%)	0.7
BMI [kg/m²], średnia ±SD	30±4	22±3	<0.001
Obwód talii [cm], średnia ±SD	97±7	74±9	<0.001
Obwód bioder [cm], średnia ±SD	106±7	91±7	<0.001
WHR, średnia±SD	0.9±0.06	0.8±0.07	<0.001
Zawartość tkanki tłuszczowej [%], średnia ±SD	31±8	20±8	<0.001
Wskaźnik tłuszczu trzewnego, średnia±SD	10±3	4±3	<0.001
CRP [mg/l], średnia±SD	8.4±11.4	11.6±24.3	0.3
HGB [g/dl], średnia ±SD	13.8±1.5	13.01±1.9	0.02
HCT [%], średnia±SD	41±4	40±5	0.05
PLT [10³/μl], średnia±SD	304±102	338±113	0.1
WBC [10³/μl], średnia ±SD	8.6±5.1	8.1±3.3	0.99
Neutrocyty [10 ³ /μl], średnia ±SD	5.6±4.5	5.2±2.8	0.99
Limfocyty [10 ³ /μl], średnia ±SD	2.1±1.04	1.8±0.9	0.1
Liczba zaostrzeń wymagających hospitalizacji/zmiany leczenia, średnia±SD	2±1	6±9	0.2
Konieczność steroidoterapii od momentu diagnozy, n (%)	12 (48%)	63 (63%)	0.1
PMS [pkt] mediana(IQR)	2 (1–5)	2 (1–4)	0.9
Lokalizacja zmian w WZJG, n (%):			
1. E2	4 (44%)	16 (39%)	0.3
2. E3	5 (56%)	25 (61%)	0.3
HBI [pkt], mediana (IQR)	4 (1–9)	2 (1–5)	0.08
Obecność zwężeń lub przetok w przebiegu ChLC, n (%)	3 (19%)	21 (35%)	0.2
Lokalizacja zmian w ChLC, n (%):			
1. L1	4 (25%)	7 (12%)	0.2
2. L2	7 (44%)	21 (35%)	0.5
3. L3	5 (31%)	32 (53%)	0.1
Leczenie chirurgiczne w wywiadzie, n (%)	7 (28%)	26 (26%)	0.8
Konieczność stosowania leczenia immunosupresyjnego/biologicznego, n (%)	24 (96%)	99 (98%)	0.5

Kontynuacja **Tabeli 14.**

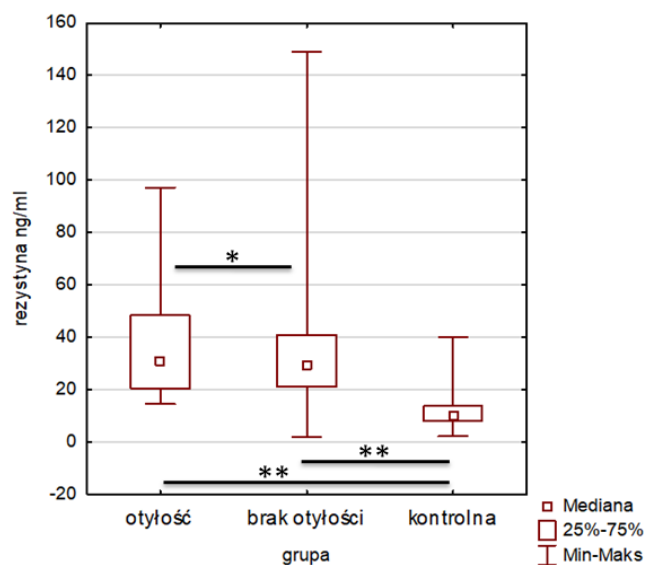
Leczenie, n (%):			
1. 5-ASA	21 (84%)	89 (88%)	0.6
2. Steroidy	7 (28%)	25 (25%)	0.8
3. Leki immunosupresyjne (tiopuryny, MTX)	7 (28%)	35 (35%)	0.5
4. Leki antycytokinowe (anty-TNF α , ustekinumab)	17 (68%)	70 (69%)	0.9
5. Wedolizumab	5 (20%)	21 (21%)	0.9
Choroby współistniejące, n (%):			
1. Inne choroby układu pokarmowego	0 (0%)	5 (5%)	0.2
2. Choroby układu sercowo-naczyniowego	6 (24%)	2 (2%)	0.0008
3. Choroby reumatyczne	0 (0%)	2 (2%)	0.5
4. Choroby endokrynologiczne	0 (0%)	1 (1%)	0.6
5. Inne	3 (12%)	4 (4%)	0.1
Skróty: ChLC-choroba Leśniowskiego-Crohna; WZJG-wrzodziejące zapalenie jelita grubego; BMI-Body Mass Index; WHR-Waist-Hip Ratio; CRP-C-reactive protein, białko C-reaktywne; HGB-hemoglobina; HCT-hematokryt; PLT-płytki krwi; WBC-leukocyty; PMS-Partial Mayo Score; HBI-Harvey-Bradshaw Index; E1-zmiany ograniczone do odbytnicy; E2-zmiany do zagięcia śledzionowego; E3-zmiany zapalne proksymalnie od zagięcia śledzionowego; L1-jelito kręte; L2-okrężnica; L3-jelito kręte i okrężnica; 5-ASA-preparaty kwasu 5-aminosalicylowego; TNF-tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów; MTX-metotreksat; SD-odchylenie standardowe; IQR-przedział międzykwartyłowy			

4.2.2 Analiza porównawcza stężeń adipokin wśród pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej oraz w grupie kontrolnej

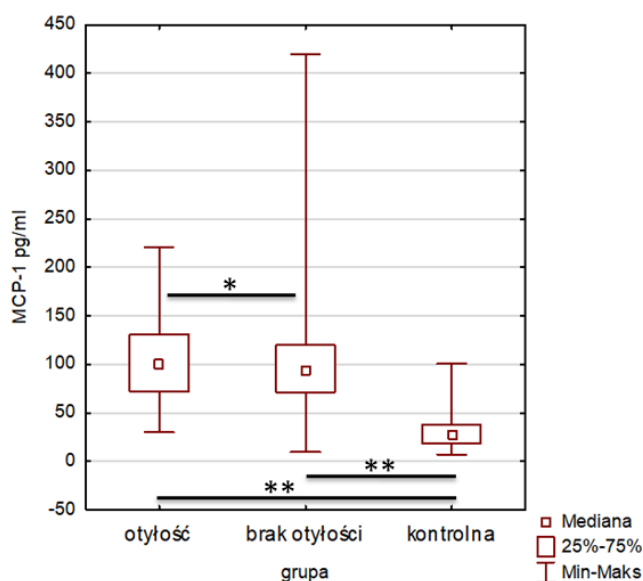
W zakresie adipokin dokonano porównań między grupą badaną a grupą kontrolną oraz między podgrupami badanymi, czyli podgrupą pacjentów z NChZJ z otyłością wisceralną a podgrupą bez otyłości wisceralnej. Wyniki przedstawiają Ryc. 7 – 11.



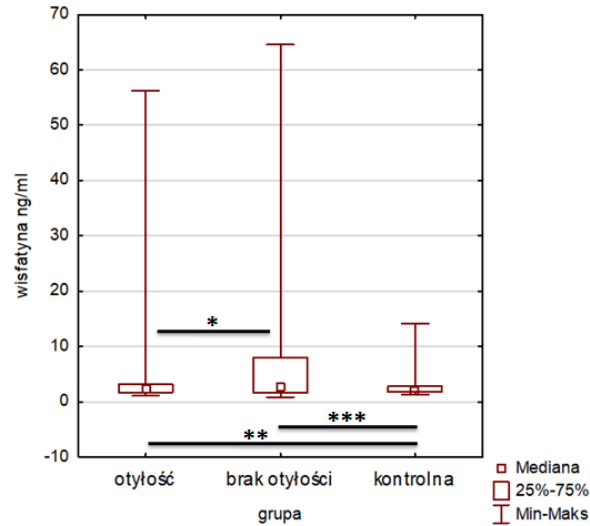
Ryc. 7 Porównanie stężeń hs IL-6 pomiędzy podgrupą z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej oraz porównanie obu podgrup badanych z grupą kontrolną. Wartości mediany oraz przedziału międzykwartylowego [pg/ml]: grupa z otyłością wisceralną 4.0 (2.9 – 6.6); grupa bez otyłości wisceralnej 3.8 (2.9 – 6.5); grupa kontrolna 0.1 (0.09 – 0.3); * $p=0.5$, ** $p<0.001$.



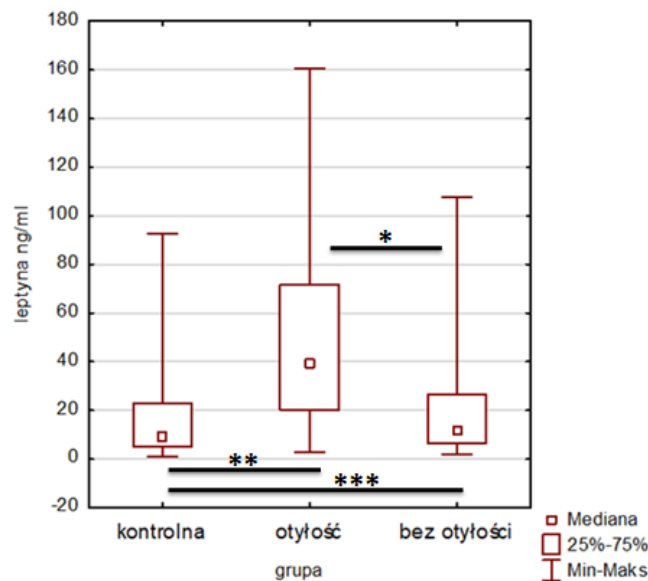
Ryc. 8 Porównanie stężeń rezystyny pomiędzy podgrupą z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej oraz porównanie obu podgrup badanych z grupą kontrolną. Wartości mediany oraz przedziału międzykwartylowego [ng/ml]: grupa z otyłością wisceralną 30.8 (20.3 – 48.4); grupa bez otyłości wisceralnej 29.1 (21.1 – 40.9); grupa kontrolna 9.9 (8.1 – 13.8); * $p=0.7$, ** $p<0.001$.



Ryc. 9 Porównanie stężeń MCP-1 pomiędzy podgrupą z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej oraz porównanie obu podgrup badanych z grupą kontrolną; Wartości mediany oraz przedziału międzykwartylowego [pg/ml]: grupa z otyłością wisceralną 100.3 (71.7 – 130.7); grupa bez otyłości wisceralnej 95.0 (72.5 – 121.3); grupa kontrolna 26.4 (18.4 – 37.7); * $p=0.6$, ** $p<0.001$.



Ryc. 10 Porównanie stężeń wisfatyny pomiędzy podgrupą z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej oraz porównanie podgrupy z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej z grupą kontrolną. Wartości mediany oraz przedziału międzykwartylowego [ng/ml]: grupa z otyłością wisceralną 2.2 (1.7 – 3.1); grupa bez otyłości wisceralnej 2.5 (1.6 – 8.0); grupa kontrolna 2.2 (1.8 – 2.8); * $p=0.4$, ** $p=1.0$, *** $p=0.4$.



Ryc. 11 Porównanie stężeń leptyny pomiędzy podgrupą z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej oraz porównanie podgrupy z otyłością wisceralną i bez otyłości wisceralnej z grupą kontrolną. Wartości mediany oraz przedziału międzykwartylowego [ng/ml]: grupa z otyłością wisceralną 39.5 (19.6 – 72.2); grupa bez otyłości wisceralnej 11.6 (6.4 – 27.0); grupa kontrolna 9.5 (5.3 – 23.1); * $p<0.02$, ** $p<0.001$, *** $p=0.8$.

W grupie badanej dokonano analizy porównawczej stężeń hs IL-1 β [pg/ml] u pacjentów z otyłością wisceralną (mediana: 0.5; IQR: 0.4 – 0.7) i bez otyłości wisceralnej (mediana: 0.5; IQR: 0.5 – 0.7). W tej analizie porównawczej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ($p=0.4$). Z przyczyn technicznych nie dokonano oznaczeń hs IL-1 β w grupie kontrolnej.

4.2.3 Analiza korelacji

W grupie badanej z oznaczonymi adipokinami dokonano analizy korelacji adipokin z parametrami antropometrycznymi (Tabela 15) i parametrami biochemicznymi (Tabela 16). Dokonano też analizy korelacji adipokin z adipokinami (Tabela 17). Zależności istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W analizie korelacji adipokin z parametrami antropometrycznymi uwagę zwraca dodatnia korelacja leptyny z BMI ($p<0.001$), obwodem talii ($p=0.001$), zawartością tkanki tłuszczowej ($p<0.001$) i wskaźnikiem tłuszczu trzewnego ($p<0.001$).

Tabela 15. Korelacje adipokin z parametrami antropometrycznymi w całej grupie badanej (n=126)

Zmienne	hs IL-1 β [pg/ml] n=48	hs IL-6 [pg/ml]	MCP-1 [pg/ml]	Leptyna [ng/ml]	Rezystyna [ng/ml]	Wisfatyna [ng/ml]
BMI [kg/m ²]	p=0.2 r=-0.2	p=0.9 r=-0.01	p=0.07 r=0.1	p<0.001 r=0.47	p=0.6 r=-0.05	p=0.06 r=-0.17
Obwód talii [cm]	p=0.02 r=-0.34	p=0.9 r=-0.01	p=0.1 r=0.1	p=0.001 r=0.28	p=0.3 r=-0.09	p=0.2 r=-0.1
WHR	p=0.02 r=-0.3	p=0.3 r=0.08	p=0.6 r=0.04	p=0.3 r=0.09	p=0.8 r=-0.02	p=0.1 r=-0.1
Zawartość tkanki tłuszczowej [%]	p=0.7 r=0.05	p=0.8 r=0.02	p=0.1 r=0.1	p<0.001 r=0.64	p=0.4 r=0.07	p=0.4 r=-0.07
Wskaźnik tłuszczu trzewnego	p=0.05 r=-0.3	p=0.8 r=-0.01	p=0.01 r=0.2	p<0.001 r=0.43	p=0.09 r=0.15	p=0.07 r=-0.16
Skróty: BMI-Body Mass Index; WHR-Waist-Hip Ratio; hs- high sensitivity; IL-1 β -interleukina 1 β ; IL-6-interleukina 6; MCP-1-białko chemotaktyczne monocytów						

Z kolei w analizie korelacji adipokin z parametrami biochemicznymi uwagę zwraca ujemna korelacja hs IL-6 i rezystyny z hemoglobina (p<0.001) oraz dodatnia korelacja z CRP (p<0.001).

Tabela 16. Korelacje adipokin z parametrami biochemicznymi w całej grupie badanej (n=126)

Zmienne	hs IL-1β [pg/ml] n=48	hs IL-6 [pg/ml]	MCP-1 [pg/ml]	Leptyna [ng/ml]	Rezystyna [ng/ml]	Wisfatyna [ng/ml]
HGB [g/dl]	p=0.8 r=-0.04	p<0.001 r=-0.34	p=0.9 r=0.01	p=0.5 r=-0.06	p<0.001 r=-0.31	p=0.6 r=-0.05
HCT [%]	p=0.4 r=-0.1	p=0.001 r=-0.29	p=0.9 r=0.01	p=0.1 r=-0.1	p=0.003 r=-0.26	p=0.8 r=-0.02
CRP [mg/l]	p=0.005 r=-0.41	p<0.001 r=0.34	p=0.3 r=-0.1	p=0.4 r=0.07	p<0.001 r=0.44	p=0.3 r=0.1
PLT [10 ³ /μl]	p=0.8 r=-0.04	p=0.3 r=0.09	p=0.1 r=-0.1	p=0.3 r=-0.09	p=0.2 r=0.1	p=0.3 r=0.08
WBC [10 ³ /μl]	p=0.04 r=-0.29	p=0.3 r=0.1	p=0.3 r=-0.09	p=0.9 r=-0.01	p=0.4 r=0.08	p=0.04 r=0.18
Neutrocyty [10 ³ /μl]	p=0.06 r=-0.3	p=0.2 r=0.1	p=0.2 r=-0.12	p=0.9 r=-0.01	p=0.2 r=0.1	p=0.01 r=0.22
Limfocyty [10 ³ /μl]	p=0.7 r=0.06	p=0.5 r=-0.05	p=0.5 r=0.06	p=0.1 r=0.1	p=0.5 r=-0.06	p=0.8 r=0.02
Skróty: HGB-hemoglobina; HCT-hematokryt; CRP-C-reactive protein, białko C-reaktywne; PLT-płytki krwi; WBC-leukocyty; hs- high sensitivity; IL-1β-interleukina 1β; IL-6-interleukina 6; MCP-1-białko chemotaktyczne monocytów						

W analizie korelacji adipokin z adipokinami uzyskano istotną statystycznie korelację hs IL-6 z rezystyną ($p < 0.001$, $r = 0.66$).

Tabela 17. Korelacje adipokin z adipokinami w całej grupie badanej (n=126)

Zmienne	hs IL-1 β [pg/ml] n=48	hs IL-6 [pg/ml]	MCP-1 [pg/ml]	Leptyna [ng/ml]	Rezystyna [ng/ml]	Wisfatyna [ng/ml]
hs IL-1 β [pg/ml]	x	p=0.8 r=-0.03	p=0.6 r=0.07	p=0.4 r=-0.1	p=0.5 r=-0.1	p=0.05 r=-0.3
hs IL-6 [pg/ml]	p=0.8 r=-0.03	x	p=0.9 r=0.01	p=0.1 r=-0.1	p<0.001 r=0.66	p=0.6 r=-0.05
MCP-1 [pg/ml]	p=0.6 r=0.07	p=0.9 r=0.01	x	p=0.3 r=0.1	p=0.7 r=-0.03	p=0.5 r=0.06
Leptyna [ng/ml]	p=0.4 r=-0.1	p=0.1 r=-0.1	p=0.3 r=0.1	x	p=0.5 r=-0.07	p=0.4 r=-0.07
Rezystyna [ng/ml]	p=0.5 r=-0.1	p<0.001 r=0.66	p=0.7 r=-0.03	p=0.5 r=-0.07	x	p=0.3 r=0.09
Wisfatyna [ng/ml]	p=0.05 r=-0.3	p=0.6 r=-0.05	p=0.5 r=0.06	p=0.4 r=-0.07	p=0.3 r=0.09	x
Skróty: hs-high sensitivity; IL-1 β -interleukina 1 β ; IL-6-interleukina 6; MCP-1-białko chemotaktyczne monocytów						

4.3 Część retrospektywna

4.3.1 Charakterystyka grupy badanej

W części retrospektywnej grupę badaną stanowiło 32 pacjentów z ciężką, lekooporną postacią ChLC, zakwalifikowanych do leczenia biologicznego przeciwciałami anty-TNF α . Charakterystykę opisową grupy badanej przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Charakterystyka opisowa grupy badanej w części retrospektywnej

Zmienna	Cała grupa (n=32)
Kobiety/mężczyźni, n (%)	16/16 (50%/50%)
Wiek (lata), średnia ± SD	30±9
Czas trwania choroby (lata), średnia ± SD	6±4
Lokalizacja zmian wg klasyfikacji montrealskiej, n (%)	
L1	11/32 (34.5%)
L2	3/32 (9.5%)
L3	18/32 (56%)
Fenotyp choroby wg klasyfikacji montrealskiej, n (%)	
B1	20/32 (62.5%)
B2	7/32 (22%)
B3	4/32 (12.5%)
P	6/32 (19%)
Leczenie, n (%)	
Mesalazyna	30/32 (94%)
Tiopuryny	18/32 (56%)
Steroidy	12/32 (37.5%)
Antybiotyki	7/32 (22%)
Zastosowany lek anty-TNFα (IFX/ADA)	IFX 13/32 (41%) ADA 19/32 (59%)
CDAI [pkt.], mediana (IQR)	315 (280–383)
CRP [mg/l], średnia ± SD	14.8±14.3
Albumina [g/dl], średnia ± SD	4.1±0.4
HGB [g/dl], średnia ± SD	12.1±2.4
PLT [$10^3/\mu\text{l}$], średnia ± SD	372±119
BMI [kg/m^2], średnia ± SD	19.8±3.1
hs IL-6 [pg/ml], mediana (IQR)	5.3 (3.5–11.2)
IL-6R [ng/ml], mediana (IQR)	152.3 (131.5–180.2)
Rezystyna [ng/ml], mediana (IQR)	18.2 (11.9–27.7)
Leptyna [ng/ml], mediana (IQR)	2.1 (1.4–3.4)
Wisfatyna [ng/ml], mediana (IQR)	3.2 (1.7–6.2)
MCP-1 [pg/ml], mediana (IQR)	147.5 (107.2–211.3)
hsTNFα [pg/ml], mediana (IQR)	2 (1.4–2.9)
VAT [cm^2], mediana (IQR)	130 (90–166)
VAT/wzrost² [cm^2/m^2], mediana (IQR)	43.1 (32.1–57.6)
SAT [cm^2], mediana (IQR)	131 (91–185)
SAT/wzrost² [cm^2/m^2], mediana (IQR)	46.7 (28.9–63.4)
VAT/SAT, mediana (IQR)	0.9 (0.6–1.6)
Skróty: L1-jelito kręte; L2-okreznica; L3-jelito kręte i okreznica; p-zmiany okołodbytowe; 5-ASA-preparaty kwasu 5-aminosalicylowego; B1-postać luminalna; B2-postać zwięzająca; B3-postać przetokowa; TNF-tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów; MTX-metotreksat; IFX-infliksimab; ADA-adalimumab; CDAI-Crohn's Disease Activity Index; CRP-C-reactive protein, białko C-reaktywne; HGB-hemoglobina; PLT-płytki krwi; BMI-Body Mass Index; VAT-visceral adipose tissue; SAT-subcutaneous adipose tissue; SD-odchylenie standardowe; IQR-przedział międzykwartylowy	

4.3.2 Analiza porównawcza

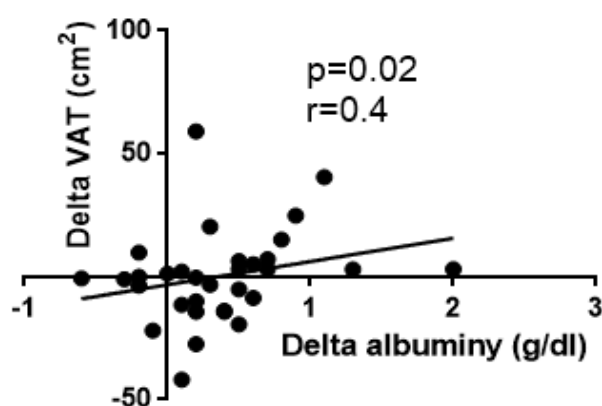
W zakresie kompartmentów tkanki tłuszczowej (wartości wyjściowe, przed wprowadzeniem leczenia biologicznego) dokonano analizy porównawczej pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie anty-TNF α (podgrupa określana jako **responders**) i pacjentów, u których nie odnotowano efektów leczenia biologicznego (podgrupa określana jako **non-responders**). Wyniki przedstawia Tabela 19. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 19. Porównanie *responders* z *non-responders* w zakresie wyjściowych wartości kompartmentów definiujących wisceralną tkankę tłuszczową, ocenionych w rezonansie magnetycznym

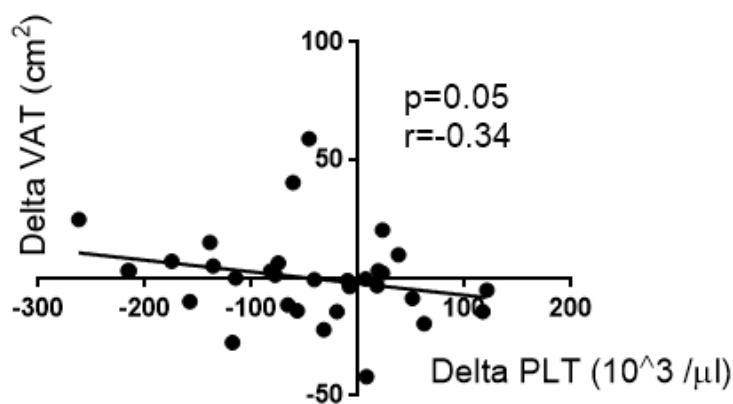
Zmienna	Responders (n=25)	Non-responders (n=7)	p
VAT [cm ²], mediana (IQR)	145 (98–173)	98 (68–114)	0.04
VAT/wzrost ² [cm ² /m ²], mediana (IQR)	44.4 (36.2–59.6)	36.1 (26.1–42.6)	0.07
VAT/SAT, mediana (IQR)	1.1 (0.6–1.7)	0.6 (0.5–0.9)	0.1
Skróty: VAT-visceral adipose tissue; SAT-subcutaneous adipose tissue; IQR-przedział międzykwartyłowy			

4.3.3 Analiza korelacji

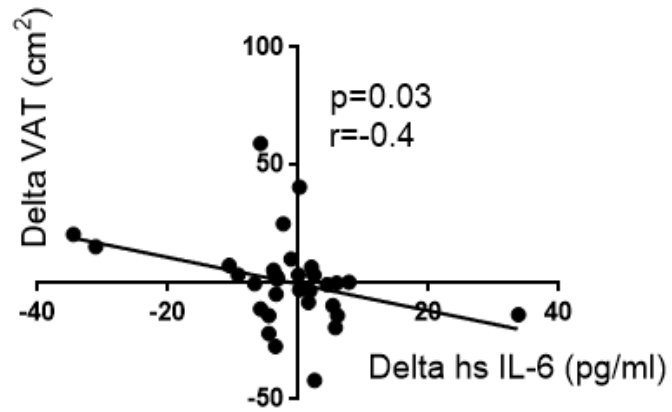
Dokonano analizy korelacji zmian (delt) poszczególnych kompartmentów tkanki tłuszczowej (VAT, VAT/wzrost², VAT/SAT, SAT, SAT/wzrost²) ze zmianami parametrów biochemicznych i adipokin, zachodzących w toku terapii biologicznej ChLC. Spośród wszystkich korelacji poniżej przedstawiono graficznie tylko istotne lub granicznie istotne statystycznie. Wyniki przedstawiają Ryc. 12 – 20.



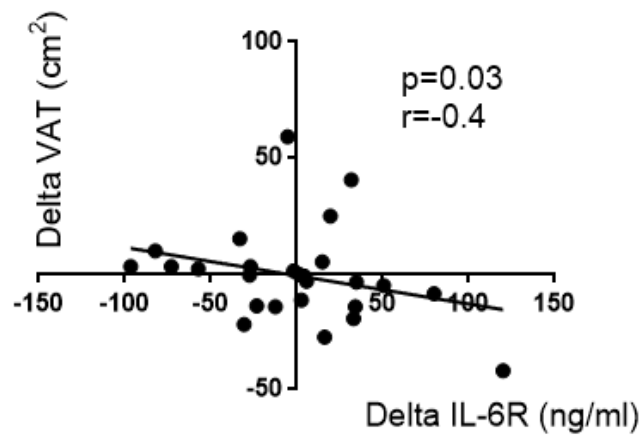
Ryc. 12 Korelacja zmian zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT) ze zmianami stężenia albuminy w toku terapii anty-TNF α .



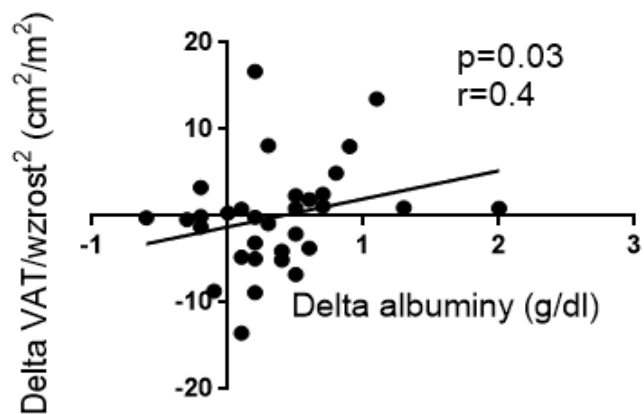
Ryc. 13 Korelacja zmian wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT) ze zmianami stężeń płytek krwi (PLT) w toku terapii anty-TNF α .



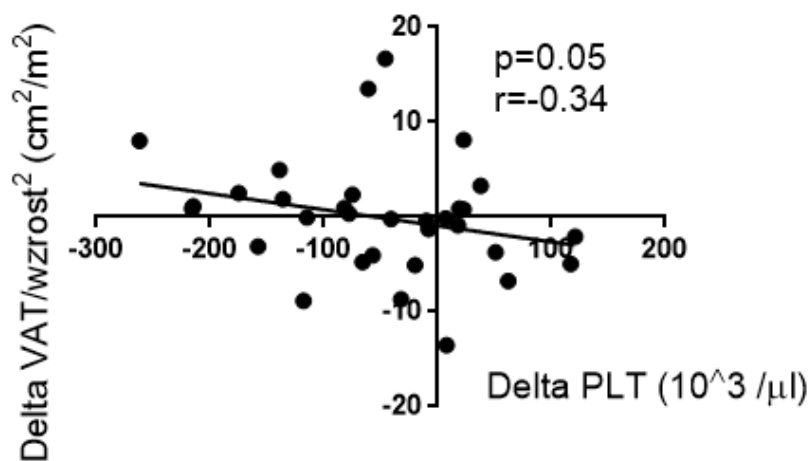
Ryc. 14 Korelacja zmian zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT) ze zmianami stężeń interleukiny-6 (hs IL-6) w toku terapii anty-TNF α .



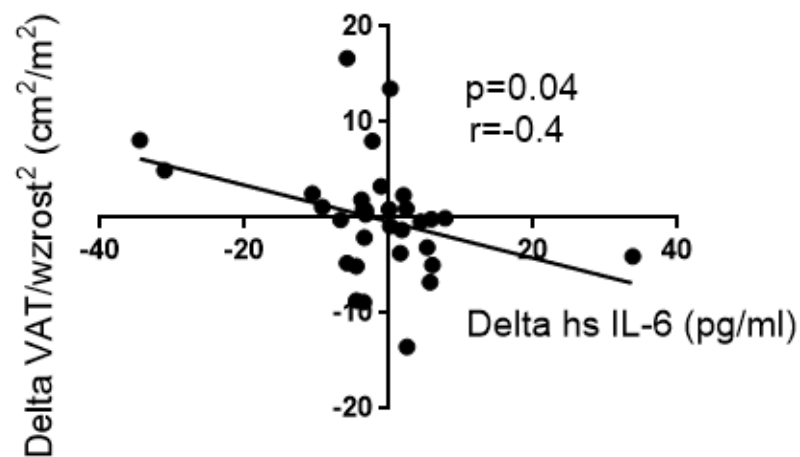
Ryc. 15 Korelacja zmian zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT) ze zmianami stężeń receptora dla interleukiny-6 (IL-6R) w toku terapii anty-TNF α .



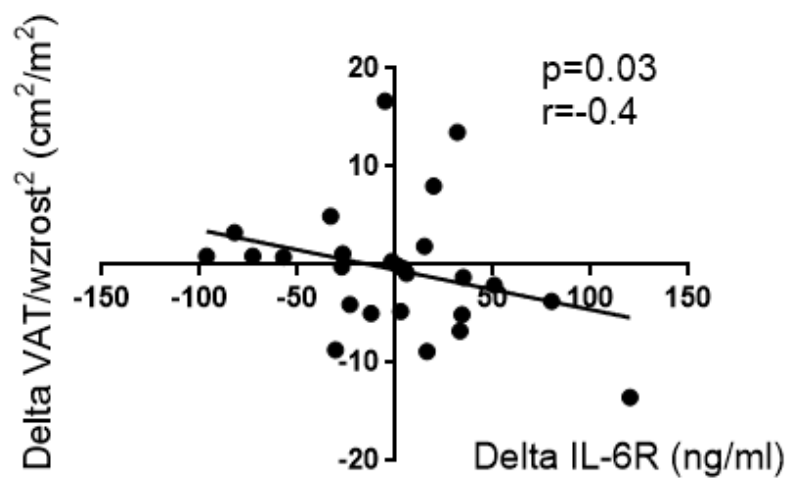
Ryc. 16 Korelacja zmian wskaźnika wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT/wzrost²) ze zmianami stężeń albuminy w toku terapii anty-TNF α .



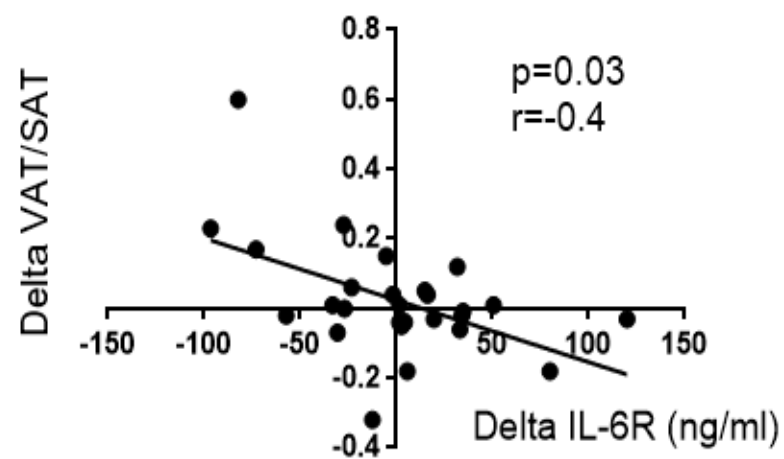
Ryc. 17 Korelacja zmian wskaźnika wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT/wzrost²) ze zmianami stężeń płytek krwi (PLT) w toku terapii anty-TNF α .



Ryc. 18 Korelacja zmian wskaźnika wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT/wzrost²) ze zmianami stężeń interleukiny-6 (hs IL-6) w toku terapii anty-TNF α .



Ryc. 19 Korelacja zmian wskaźnika wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT/wzrost²) ze zmianami stężeń receptora dla interleukiny-6 (IL-6R) w toku terapii anty-TNF α .



Ryc. 20 Korelacja zmian ilorazu wisceralnej do podskórnej tkanki tłuszczowej (VAT/SAT) ze zmianami stężeń receptora interleukiny-6 (IL-6R) w toku terapii anty-TNF α .

5. DYSKUSJA

Na wstępie warto zwrócić uwagę na pewien paradoks dotyczący stanu odżywienia pacjentów z NChZJ. Jak dotąd, ze względu na charakterystyczny przebieg NChZJ (szczególnie ChLC), związany ze spadkiem masy ciała i często współwystępującym zespołem złego wchłaniania, interesowano się w tej grupie pacjentów głównie problemem niedowagi i niedożywienia, natomiast nie uwzględniano w dyskursie naukowym otyłości. Dane epidemiologiczne pokazują jednak jednoznacznie, że problem otyłości dotyczy także pacjentów z NChZJ. W przeciwieństwie do wcześniejszych poglądów, że pacjenci z NChZJ są na ogół niedożywieni i mają niedowagę, istnieje coraz więcej dowodów naukowych wskazujących na częstość występowania otyłości w NChZJ zbliżoną do populacji ogólnej [95, 96]. Biorąc pod uwagę fakt, że przewlekły stan zapalny jest jednym z charakterystycznych zjawisk, wynikających z nadmiernej akumulacji tkanki tłuszczowej w przebiegu otyłości, coraz większe zainteresowanie wzbudza potencjalny udział tkanki tłuszczowej w patogenezie NChZJ i innych chorób o podłożu zapalnym [97 – 100]. Co więcej, pojawiają się dowody naukowe sugerujące, że tkanka tłuszczowa może wpływać na progresję kliniczną, fenotyp, rokowanie oraz wyniki leczenia NChZJ [17]. Niemniej jednak, na tę chwilę doniesienia naukowe, dotyczące wpływu otyłości na patogenzę i przebieg NChZJ są nieliczne, a wyniki dotychczasowych analiz niejednoznaczne i sprzeczne.

Definicja i częstość występowania otyłości wisceralnej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

W do tej pory publikowanych pracach, dotyczących wpływu otyłości na patogenzę i przebieg kliniczny NChZJ, odnoszono się głównie do otyłości, definiowanej na podstawie podwyższonego wskaźnika BMI ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) [101]. Powszechnie wskaźnik ten wykorzystuje się do przesiewowej oceny stanu odżywienia, ponieważ jest to metoda nieinwazyjna, szybka i łatwa w interpretacji. Natomiast, co należy podkreślić, nie jest to złoty standard w ocenie stanu odżywienia [102]. Wskaźnik masy ciała do wzrostu nie określa bowiem zawartości tkanki tłuszczowej, która *de facto* definiuje otyłość. Objętość poszczególnych kompartmentów tkanki tłuszczowej można natomiast ocenić wykorzystując metody obrazowe, takie jak DXA, ultrasonografia (ang. *ultrasonography* – USG), CT i MRI oraz metodę antropometryczną, jaką jest BIA.

Niemniej jednak należy zaznaczyć, że w codziennej praktyce wymienione wyżej metody radiologiczne zazwyczaj nie znajdują w omawianym wskazaniu powszechnego zastosowania z powodu swoich ograniczeń. Przykładem jest badanie CT, które związane jest z ekspozycją pacjenta na promieniowanie jonizujące. MRI, z kolei, to metoda kosztowna i trudno dostępna. W związku z powyższym, coraz częściej wykorzystuje się technikę BIA, która jest stosunkowo tania, łatwa w wykonaniu i nie wiąże się żadnym ryzykiem działań niepożądanych. Warto jednak podkreślić, że w przypadku BIA, istnieje problem z interpretacją niektórych pomiarów, który może być uzależniony od indywidualnej charakterystyki osoby badanej. Przykładowo, nie ma zdefiniowanych punktów odcięcia dla wskaźnika tłuszczu wisceralnego, na podstawie których można by definiować otyłość trzewną w różnych grupach pacjentów, w tym u chorych z NChZJ [68]. Biorąc te ograniczenia pod uwagę, w codziennej praktyce nadal wykorzystywane są proste pomiary antropometryczne, jak obwód talii i bioder. Pomiary antropometryczne, co prawda, nie określają dokładnej zawartości poszczególnych kompartmentów tkanki tłuszczowej, ale są powszechnie uznawane i rekomendowane przez renomowane organizacje, jak chociażby WHO czy IDF, do rozpoznawania zjawiska otyłości wisceralnej. Zgodnie z wytycznymi WHO oraz IDF otyłość trzewną diagnozuje się w przypadku stwierdzenia zwiększonego obwodu talii, przy czym punkty odcięcia definiujące ten rodzaj otyłości różnią się w zależności od płci i grup etnicznych. W populacji europejskiej obwód talii ≥ 94 cm u mężczyzn, ≥ 80 cm u kobiet wskazuje na otyłość wisceralną [2, 93]. Także konsensus grupy roboczej ds. otyłości wisceralnej opublikowany w 2020 roku zaleca, aby w praktyce klinicznej rutynowo dokonywać pomiaru obwodu talii celem rozpoznawania otyłości [103]. W tym konsensusie podkreśla się, że pomiar obwodu talii ma większą wartość prognostyczną, niż BMI, w kontekście oceny ryzyka zdrowotnego, związanego z rozwojem otyłości. Warto tu też dodać, że obwód talii lepiej niż BMI koreluje z zawartością tkanki tłuszczowej wisceralnej, ocenianą w CT [104]. W związku z powyższym, chcąc wykorzystać nieinwazyjną, ogólnodostępną, a także wiarygodną i powszechnie zalecaną metodę oceny stanu odżywienia, w niniejszej pracy otyłość wisceralną definiowano na podstawie obwodu talii.

Jak już wcześniej wspomniano, otyłość to patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, spowodowane hipertrofią lub/i hiperplazją adipocytów. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań szacuje się, że otyłość definiowana na podstawie

wskaźnika BMI może dotyczyć 5 – 40% pacjentów z NChZJ [101, 105]. Liczne badania wskazują jednak, że w kontekście rozwoju powikłań otyłości kluczowe znaczenie ma lokalizacja i rodzaj magazynowanej tkanki tłuszczowej [106, 107]. Zainteresowanie badaczy wzbudza zwłaszcza wewnątrzbrzuszny depozyt tkanki tłuszczowej, zwany powszechnie tłuszczem wisceralnym czy też trzewnym. Wisceralna tkanka tłuszczowa aktywnie uczestniczy nie tylko w procesach metabolicznych, ale także w odpowiedzi immunologicznej m.in. poprzez wydzielanie różnego rodzaju adipokin [108].

Niestety danych literaturowych, dotyczących epidemiologii zjawiska otyłości wisceralnej wśród chorych z NChZJ jest bardzo mało. W niniejszej pracy, będącej według naszej najlepszej wiedzy pierwszą tego typu analizą w świecie, pacjenci z otyłością wisceralną, definiowaną na podstawie obwodu talii, stanowili 20% grupy badanej (n=182). Natomiast w jednej z ostatnio opublikowanych prac, otyłość trzewną ocenianą za pomocą CT stwierdzono u 38% pacjentów z NChZJ (n=140) [109]. Porównując powyższe wyniki do częstości występowania otyłości, definiowanej na podstawie BMI, można przypuszczać, że to właśnie otyłość wisceralna stanowi duży problem wśród pacjentów z NChZJ. Być może pacjenci z tymi jednostkami chorobowymi są narażeni na patologiczne magazynowanie głównie tkanki tłuszczowej wisceralnej.

Wpływ otyłości wisceralnej na nieswoiste choroby zapalne jelit

Oprócz oceny częstości występowania zjawiska otyłości trzewnej w NChZJ, celem pracy było także zbadanie potencjalnego wpływu otyłości wisceralnej na przebieg kliniczny, fenotyp ChLC i WZJG oraz rokowanie. W niniejszej pracy w zakresie charakterystyki ogólnej pacjenci z otyłością wisceralną na ogół nie różnili się od pacjentów bez otyłości wisceralnej, zwłaszcza w odniesieniu do kryteriów, definiujących ciężkość przebiegu NChZJ, takich jak sposób leczenia (w tym w odniesieniu do konieczności steroidoterapii od momentu diagnozy choroby czy stosowania leczenia immunosupresyjnego/biologicznego, a także liczby ciężkich zaostrzeń) czy konieczność interwencji chirurgicznych. Istotną, a jednocześnie oczywistą różnicę, zaobserwowano w zakresie chorób współistniejących. W grupie pacjentów z otyłością wisceralną częściej występują choroby sercowo-naczyniowe.

Podobne wnioski można wysunąć analizując dane porównujące charakterystykę kliniczną pacjentów ze współistniejącą otyłością wisceralną i bez – osobno

w odniesieniu do ChLC i WZJG. Ogólnie nie odnotowano istotnego wpływu badanego zjawiska na przebieg kliniczny chorób przewodu pokarmowego. Co prawda mediana aktywności klinicznej ChLC, mierzona HBI, była wyższa wśród osób z otyłością trzewną, nie stwierdzono jednak większej częstości leczenia chirurgicznego czy leczenia immunosupresyjnego/biologicznego. Wystąpienie nieodwracalnego, strukturalnego uszkodzenia przewodu pokarmowego, definiowanego jako wytworzenie przetok bądź zwężeń przewodu pokarmowego, rejestrowane było nieznacznie częściej u osób z prawidłowym obwodem talii. Także nieco częściej w tej podgrupie chorych z ChLC odnotowywano lokalizację procesu chorobowego zarówno w jelicie cienkim jak i grubym (postać L3 wg klasyfikacji montrealskiej), natomiast rzadziej występowała izolowana postać okrężnicza i dotycząca tylko jelita cienkiego. Różnice te jednak nie były znamienne statystycznie.

Także w przypadku WZJG, porównanie w omawianym zakresie podgrup chorych, nie wskazuje na znaczne zróżnicowanie w przebiegu klinicznym, fenotypie choroby czy rokowaniu. Uwagę zwraca istotna statystycznie różnica w wieku w momencie rozpoznania NChZJ. Pacjenci z otyłością wisceralną diagnozowani są znacznie później (w starszym wieku), niż pacjenci bez otyłości wisceralnej. Nie jest jasne, czy jest to obserwacja przypadkowa, czy może współlistnienie otyłości wisceralnej jest jednym z czynników determinujących późniejsze ujawnianie się procesu chorobowego. Faktem natomiast jest, że wiele danych epidemiologicznych wskazuje na coraz częstsze rozpoznawanie NChZJ – w tym zwłaszcza WZJG – w późniejszym wieku [110]. Choroby te przestają być powoli typowymi schorzeniami wieku dziecięcego czy okresu wczesnej dorosłości. Dysponujemy nawet danymi o szczególnym wzroście zachorowalności na NChZJ pośród osób w wieku podeszłym. Nie wiadomo, czy jednym z czynników tłumaczących ten trend jest epidemia otyłości, w tym otyłości wisceralnej i jaki mógłby być potencjalny mechanizm takiego hipotetycznego związku [110].

Bezpośrednie odniesienie poczynionych w toku niniejszej pracy obserwacji do dostępnej literatury naukowej jest trudne, ponieważ, jak już wspomniano, nie ma wielu danych, dotyczących zagadnienia otyłości trzewnej w NChZJ, definiowanego pomiarem obwodu talii. Większość badań w tym zakresie za kryterium różnicujące pacjentów przyjmuje BMI. Ogólny wydźwięk tych prac jest jednak zbieżny z wnioskami, poczynionymi w dysertacji [96]. W jednym z najbardziej aktualnych, prospektywnych

badan kliniczno-kontrolnych, bazujących na pomiarze BMI i obejmujących dużą grupę chorych z NChZJ (n=807), nie zaobserwowano istotnych różnic w aktywności choroby, ocenianej za pomocą skali HBI czy Mayo oraz w klasyfikacji montrealskiej NChZJ w zależności od współistnienia otyłości [105]. Nie odnotowano też różnic w częstotliwości leczenia biologicznego i immunosupresyjnego. Podobnie jak w niniejszej pracy, u pacjentów z otyłością częściej obserwowano choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca typu 2. Jednakże warto tutaj przede wszystkim zwrócić uwagę na wynik analizy porównawczej grupy pacjentów z otyłością i NChZJ z pacjentami z otyłością, ale bez NChZJ (grupa kontrolna). W tym porównaniu w grupie otyłych pacjentów z NChZJ znacznie częściej obserwowano zwiększony obwód talii ($p<0.001$), co może wskazywać na wyższe ryzyko występowania otyłości wisceralnej wśród osób z NChZJ ze stwierdzoną otyłością na podstawie BMI. Innymi słowy – za nadmierną masę ciała w ChLC bądź WZJG częściej odpowiada nagromadzenie trzewnej tkanki tłuszczowej.

Prac, które porównują przebieg kliniczny czy fenotyp NChZJ w zależności od stwierdzenia otyłości wisceralnej (a więc nie odnoszących się do BMI) jest niewiele. W uprzednio cytowanej pracy, gdzie za kryterium definiujące przyjęto pomiary w CT, uzyskano zbliżone wyniki do niniejszej pracy [109]. Mianowicie, w analizie porównawczej pacjentów z otyłością wisceralną z pacjentami bez otyłości wisceralnej w odniesieniu do czasu trwania choroby, aktywności choroby ocenianej na podstawie skali HBI w ChLC i PMS we WZJG oraz sposobu leczenia nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic.

W zakresie innych dowodów na potencjalny wpływ trzewnej tkanki tłuszczowej na przebieg NChZJ, dysponujemy coraz liczniejszymi badaniami, które oceniają te zależności niezależnie od spełniania kryteriów współwystępowania otyłości wisceralnej. Badania na modelach zwierzęcych sugerują, że zwiększona zawartość VAT pogarsza przebieg chemicznie indukowanego zapalenia jelita grubego [111]. Z kolei większość obserwacji, w których dokonywano pomiarów morfometrycznych kompartmentów tkanki tłuszczowej w badaniach obrazowych (głównie MRI) u pacjentów z NChZJ wskazuje na potencjalne powiązanie VAT (a także dysproporcji między VAT a podskórną tkanką tłuszczową – SAT, wyrażonych ilorazem VAT/SAT) z rozwojem powikłań w postaci zwężeń przewodu pokarmowego czy przetok [112]. Przykładem jest jedna z najnowszych, prospektywnych analiz, przeprowadzona przez

badaczy australijskich, którzy wykazali, że wysoki iloraz wisceralnej do podskórnej tkanki tłuszczowej w obserwacji 51-miesięcznej nie tylko prognozował wytworzenie się przewężeń jelit, ale także wiązał się z istotnie wyższymi stężeniami markera zapalnego – kalprotektyny w kale i gorszą jakością życia w ChLC [113].

Inne sugerowane znaczenie kliniczne VAT to jego potencjalna rola w patogenezie nawrotu stanu zapalnego w ChLC po operacjach resekcyjnych jelit [112]. Hipotetyczne tło tych obserwacji, jak i postulowanych zależności VAT z powikłanym przebiegiem NChZJ, nie jest znane. Wskazuje się m.in. na rolę adipocytów jako komórek, uczestniczących w reakcji zapalnej [17, 101]. Adipocyty nabierać mogą cech, przypominających funkcjonalnie komórki linii monocytarnej. Wydzielają szereg mediatorów stanu zapalnego oraz prezentują antygeny bakteryjne, przenikające ze światła przewodu pokarmowego w głąb poprzez uszkodzoną w NChZJ barierę jelitową [112]. Jedną z najbardziej aktualnych prac w tym zakresie sugeruje także, że tzw. krezkowa tkanka tłuszczowa (będąca jednym z kompartmentów VAT), bezpośrednio przylegająca do pętli jelit w ChLC, stymuluje proliferację fibroblastów poprzez pobudzane hipoksją wydzielanie autotaksyny i kwasu lizofosfatydowego (ich prawdopodobnym źródłem są adipocyty). W ten sposób VAT promuje włóknienie i formowanie się zwężeń w przewodzie pokarmowym [114].

Te i inne ciekawe dane wskazują na możliwy, negatywny wpływ VAT na przebieg kliniczny, fenotyp i rokowanie w NChZJ. Należy jednak podkreślić, że dostępne są także dane, z których płyną przeciwnie wnioski, sugerujące ochronny wpływ trzewnej tkanki tłuszczowej, jako potencjalnego źródła peptydów antybakteryjnych, takich jak katelicydyna czy jako mechanicznej bariery, zmniejszającej ryzyko translokacji bakteryjnej, perforacji jelita i powikłań septycznych NChZJ [115, 116]. Ponadto, co jeszcze raz należy podkreślić, przedstawione powyżej analizy nie odnoszą się do zjawiska otyłości trzewnej jako takiego, definiowanego pomiarami antropometrycznymi czy morfometrycznymi w badaniach radiologicznych, jak to ma miejsce w niniejszej dysertacji. Prace te, natomiast, oceniają potencjalne znaczenie VAT jako aktywnego metabolicznie „narządu”, który może wywierać swój negatywny bądź pozytywny wpływ na przebieg NChZJ niezależnie od tego, czy dotyczy to osoby, spełniającej kryteria diagnostyczne otyłości trzewnej czy osoby bez współwystępowania tego zjawiska.

W celu pogłębienia oceny wpływu otyłości wisceralnej na NChZJ, nie tylko w kontekście obrazu klinicznego, fenotypu choroby czy powikłań, dokonano w tym kontekście także analizy różnic i wybranych zależności w zakresie parametrów biochemicznych, odzwierciedlających aktywność NChZJ, a także adipokin i cytokin prozapalnych. Zaobserwowano dodatnie korelacje między BMI, obwodem talii, WHR i wskaźnikiem tłuszczu wisceralnego a hemoglobina i hematokrytem. Co ciekawe, odnotowano także ujemną korelację między procentową zawartością tkanki tłuszczowej i wskaźnikiem tłuszczu trzewnego a płytkami krwi. Powyższe wyniki wskazują, że zwiększenie masy ciała u pacjentów z NChZJ nie wiąże się z gorszymi wynikami w zakresie morfologii krwi. Wręcz przeciwnie – im większy obwód talii, im wyższa zawartość wisceralnej tkanki tłuszczowej, tym mniejsze ryzyko anemii i nadpłytkowości, które mogą stanowić biochemiczne odzwierciedlenie aktywności NChZJ. Czy oznacza to, że zwiększona zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej przekłada się na dobrostan pacjenta z NChZJ w badaniach biochemicznych? Sytuacja wydaje się być złożona. Bardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem zaobserwowanych zależności może być fakt, że zazwyczaj pacjent z ciężkim zaostrzeniem NChZJ, u którego stwierdza się niedokrwistość i nadpłytkowość, jest też często chorym wyniszczonym, z niedowagą. Wraz z poprawą stanu klinicznego, poprawie ulegają wyniki wspomnianych badań laboratoryjnych, a także rośnie masa ciała, zwiększa się obwód talii i dochodzi do przyrostów w zakresie różnych kompartmentów tkanki tłuszczowej. Wydaje się, że ta prawidłowość może być przyczyną stwierdzanych w niniejszej analizie zależności. Inne hipotetyczne wytłumaczenie może wynikać z tego faktu, że pacjenci z nadwagą czy otyłością mogą reprezentować podgrupę chorych o łagodniejszym przebiegu NChZJ. W niniejszej pracy badawczej oceny stanu odżywienia, na podstawie której definiowano otyłość wisceralną, dokonywano u osób z już rozpoznaną NChZJ, często z długoletnią historią choroby. Nie wiadomo natomiast czy tę otyłość rozwinęto po rozpoznaniu czy już znacznie wcześniej, przed diagnozą NChZJ. Pogłębienie analiz, w której wyodrębniono by takie dwie podgrupy chorych (z otyłością trzewną stwierdzoną przed i po diagnozie choroby jelit) pomogłoby w wyjaśnieniu tych wątpliwości. Jak dotąd jednak takich analiz nie przeprowadzono.

W zakresie adipokin i/lub cytokin prozapalnych zmierzono stężenie molekuł o różnej charakterystyce biologicznej. Część wydzielana jest głównie przez adipocyty

i uczestniczy przede wszystkim w regulacji funkcji metabolicznych (leptyna). Część produkowana jest i uwalniana w znacznej mierze przez inne komórki (np. linii monocytarnej), które jednak mogą występować także w tkance tłuszczowej, pełniąc różnorodne funkcje, takie jak regulacja procesów immunologicznych w tej tkance (pozostałe adipokiny/cytokiny) [117, 118]. W pracy dokonano porównań między grupą badaną (chorzy z NChZJ) a grupą kontrolną oraz między podgrupami badanymi, czyli podgrupą z otyłością wisceralną a podgrupą bez otyłości wisceralnej. Wykazano istotnie wyższe stężenie hs IL-6 u pacjentów z NChZJ w stosunku do grupy kontrolnej – zarówno u pacjentów z otyłością wisceralną, jak i bez otyłości wisceralnej. Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia tej interleukiny pomiędzy podgrupami wśród pacjentów NChZJ. Dokładnie takie same różnice wykryto w odniesieniu do rezystyny, a także dla MCP-1. Natomiast nie wykazano różnic pomiędzy grupą kontrolą a grupą badaną w zakresie wisfatyny, ani pomiędzy podgrupami z otyłością wisceralną i bez. Z kolei jedyna adipokina, której istotnie wyższe stężenie odnotowano w grupie pacjentów z otyłością wisceralną w porównaniu do pacjentów bez otyłości wisceralnej to leptyna.

Analiza omówionych wyników sugeruje, że głównym czynnikiem determinującym podwyższenie stężenia adipokin, związanych z regulacją procesów immunologicznych, jest sam fakt obecności choroby zapalnej (w porównaniu do osób zdrowych, obserwacja ta dotyczy hs IL-6, rezystyny i MCP-1). Dodatkowy dowód na prawdziwość takiej interpretacji uzyskanych rezultatów stanowi analiza korelacji badanych molekuł z biochemicznymi wykładnikami aktywności NChZJ. Wykazano bowiem, że zwłaszcza hs IL-6 i rezystyna bardzo dobrze odzwierciedlają nasilenie procesu zapalnego w grupie pacjentów z NChZJ. Istotnie korelują nie tylko z nasileniem anemii, ale także z CRP (wykazując jednocześnie – jako jedyne z badanych adipokin/cytokin – znamienne statystycznie wzajemną zależność). Natomiast współwystępowanie otyłości wisceralnej nie generuje dodatkowego wzrostu stężeń tych molekuł u chorych z NChZJ. O braku związku między trzewną tkanką tłuszczową a wskazanymi dwiema adipocytokinami, najlepiej obrazującymi aktywność zapalenia w NChZJ, świadczyć może także brak korelacji ich stężeń z parametrami antropometrycznymi i morfometrycznymi (obwód talii, WHR, wskaźnik tłuszczu trzewnego). Innymi słowy – to zapalny charakter NChZJ jest główną przyczyną wzrostu

stężeń omawianych adipocytokin, a współwystępowanie otyłości trzewnej nie wywiera w tym zakresie dodatkowego negatywnego, prozapalnego wpływu.

W związku z powyższymi rozważaniami, pojawia się pytanie, jak przedstawiona interpretacja wyników ma się do danych na temat znaczenia trzewnej tkanki tłuszczowej jako źródła mediatorów promujących przewlekłą, systemową reakcję zapalną, w której jedną z kluczowych ról odgrywa omawiana IL-6. Badania ostatnich lat pokazują, że wytłumaczenia tych i podobnych obserwacji należy upatrywać w złożoności procesów, regulujących funkcje immunologiczne poszczególnych kompartmentów tkanki tłuszczowej. Przykładowo, Rakotoarivelo i współpracownicy podjęli próbę oceny ekspresji różnych molekuł prozapalnych (m.in. IL-1 β , IL-6) zarówno na poziomie genu, jak i białkowym w wisceralnej i podskórnej tkance tłuszczowej u pacjentów z otyłością [119]. Analiza ta wykazała, że współistnienie cukrzycy w otyłości nie wiąże się ze zwiększonymi wartościami wskazanych mediatorów zapalenia, a u znacznego odsetka pacjentów nie udało się w ogóle wykazać ekspresji cytokin prozapalnych w VAT [119]. Autorzy wysunęli wniosek, że proces zapalny, w który zaangażowana jest tkanka tłuszczowa, nie jest kontrolowany i odzwierciedlany przez pojedyncze mediatory, ale uczestniczy w tym prawdopodobnie całe spektrum skomplikowanych sieci cytokin. Oczywiście, cytowane badanie nie odnosi się bezpośrednio do pacjentów z NChZJ. Należy jednak przypuszczać, że szczegóły mechanizmów, mogących mieć znaczenie w potencjalnym wpływie wisceralnej tkanki tłuszczowej na regulację zjawisk immunologicznych w ChLC czy WZJG nie są mniej złożone. Konieczne są jednak dalsze badania w tym zakresie, w tym zwłaszcza wykorzystujące do analiz materiał tkankowy, pochodzący od pacjentów z NChZJ. Dotychczas przeprowadzone nieliczne badania w tym obszarze skupiają się głównie na ocenie mikrobioty jelitowej, natomiast prace dotyczące *stricto* regulacji procesu zapalnego odnoszą się przede wszystkim do modeli zwierzęcych NChZJ [120 – 122].

Odmienne wyniki od uzyskanych w odniesieniu do omawianych powyżej adipocytokin wykazały analizy, dotyczące leptyny. Wydaje się bowiem, że za jej podwyższone stężenie w grupie badanej nie odpowiada obecność NChZJ, a nadmierna akumulacja tkanki tłuszczowej, w tym wisceralnej tkanki tłuszczowej. Stężenie leptyny było istotnie wyższe u chorych z NChZJ z otyłością trzewną – zarówno w porównaniu do osób z NChZJ bez otyłości i do grupy kontrolnej. Obserwacja ta nie dziwi, jeśli

wziąć pod uwagę fakt, że wskazana adipokina jest w niewielkim stopniu powiązana z regulacją procesów zapalnych, a bardziej ze stanem metabolicznym organizmu, także tym definiowanym stopniem nagromadzenia tkanki tłuszczowej [122, 123]. Interpretację tę potwierdza brak zależności stężeń leptyny z biochemicznymi markerami aktywności ChLC (CRP, HGB, PLT) oraz prozapalnymi cytokinami (hs IL-6, rezystyna) przy jednoczesnych silnych korelacjach z BMI, obwodem talii, zawartością tkanki tłuszczowej i wskaźnikiem tłuszczu trzewnego.

Wyznaczenie punktu odcięcia dla wskaźnika tłuszczu wisceralnego

Kolejnym celem pracy było wyznaczenie punktu odcięcia w pomiarze wskaźnika tłuszczu trzewnego metodą BIA, definiującego otyłość trzewną w badanej grupie na podstawie obwodu talii. Aktualnie w praktyce klinicznej otyłość wisceralną definiuje się przy wartościach przekraczających 12. Należy jednak podkreślić, że jest to wartość empirycznie wyznaczona przez producentów analizatorów składu ciała, niedostosowana do konkretnych grup pacjentów oraz nieuwzględniająca np. takiej istotnej zmiennej jak płeć.

W niniejszej pracy wśród pacjentów z NChZJ z otyłością wisceralną, definiowaną na podstawie obwodu talii, wartość wskaźnika tłuszczu wisceralnego powyżej 12 odnotowano tylko u kilku pacjentów. Biorąc pod uwagę dostępne dane epidemiologiczne, wynik ten wydaje się być istotnie zaniżony i niewiarygodny. Podjęto więc – według naszej najlepszej wiedzy po raz pierwszy na świecie – próbę wyznaczenia wspomnianych punktów odcięcia w odniesieniu do populacji o ściśle określonej charakterystyce, jaką są pacjenci z NChZJ. W związku z tym, że punkty odcięcia dla obwodu talii, definiujące otyłość wisceralną, są inne dla kobiet i mężczyzn, w niniejszej pracy wyznaczono punkty odcięcia dla wskaźnika tłuszczu wisceralnego osobno dla obu płci.

Analiza statystyczna wykazała, że wskaźnik tłuszczu wisceralnego dobrze różnicuje pacjentów z otyłością trzewną. Wyznaczone punkty odcięcia są niższe, niż wartość wskazywana przez producentów analizatorów składu ciała. U kobiet punkt odcięcia wynosi 6, u mężczyzn 7. Wyższa wartość wyznaczona dla mężczyzn zapewne wynika z faktu, że punkt odcięcia dla obwodu talii, definiujący otyłość wisceralną dla tej płci również jest wyższy. Można przypuszczać, że uzyskane wyniki ułatwią rozpoznawanie otyłości wisceralnej wśród pacjentów z NChZJ za pomocą metody BIA,

zmniejszając ryzyko niedoszacowania częstości występowania tego zjawiska. Jest to o tyle istotne, że omawiana metoda analizy składu ciała jest nieinwazyjna, szybka i przede wszystkim tania, co powoduje że sięga po nią coraz więcej lekarzy, a także dietetyków. Dodatkowo warto zauważyć, że w ostatnim czasie pojawiają się prace, w których wskazuje się na wiarygodność w oszacowaniu za pomocą BIA zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej zbliżoną do tej określanej w CT, którą – podobnie jak MRI – uznaje się za najbardziej przydatną [104]. Obserwacje te mogą prowadzić do jeszcze powszechniejszego wykorzystania BIA w codziennej praktyce klinicznej. Dlatego też dobre zdefiniowanie przydatności diagnostycznej poszczególnych parametrów, mierzonych techniką BIA, z odniesieniem ich do poszczególnych grup pacjentów, może przyczynić się do bardziej adekwatnego wykorzystania omawianej metody oceny składu ciała. Niniejsza praca poszerza wiedzę w tym obszarze w odniesieniu do pacjentów z NChZJ.

Wisceralna tkanka tłuszczowa a wyniki leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit

Kolejnym pytaniem, na które w niniejszej pracy podjęto próbę znalezienia odpowiedzi, jest kwestia ewentualnej roli otyłości trzewnej i wisceralnej tkanki tłuszczowej jako czynnika wpływającego na efekty terapeutyczne w NChZJ. W części prospektywnej wykazano, że pacjenci spełniający kryteria rozpoznania otyłości wisceralnej nie różnili się istotnie pod względem sposobu leczenia od tych chorych z prawidłowym obwodem talii. Dotyczy to także konieczności wdrożenia terapii immunosupresyjnej bądź biologicznej, a także częstości leczenia chirurgicznego.

Z poznawczego punktu widzenia dla klinicystów szczególnie ciekawe są zjawiska indukowane przez nowoczesne leki ukierunkowane molekularnie, takie jak leki biologiczne. Spośród nich, inhibitory $\text{TNF}\alpha$ należą do tych, które swój wpływ terapeutyczny wywierają najszybciej, wykazując systemowy efekt działania. W celu przedstawienia dynamicznego kontekstu leczenia anty- $\text{TNF}\alpha$ w niniejszej pracy zaprezentowano korelacje zmian w zakresie kompartmentów, oceniających VAT (pomiar w MRI), ze zmianami w biochemicznych wykładnikach aktywności ChLC oraz adipocytokinach, jakie zachodzą pod wpływem 14-tygodniowej terapii indukującej remisję. Wisceralna tkanka tłuszczowa i jej parametry morfometryczne zmieniały się wprost proporcjonalnie do korzystnego wpływu leczenia biologicznego (do zmiany stężenia albuminy, spadku stężenia PLT, a także IL-6 i jej receptora). Podobne

zależności zaobserwowano w odniesieniu do indeksu VAT/wzrost², a także pomiędzy współczynnikiem VAT/SAT a zmianami w zakresie stężenia receptora dla IL-6. Można powiedzieć, że zmiany w zakresie tych parametrów morfometrycznych wisceralnej tkanki tłuszczowej korespondują z korzystnymi zmianami pod wpływem leczenia biologicznego – parametry te rosną wraz z poprawą w zakresie wykładników, odzwierciedlających nasilenie procesu zapalnego w ChLC. Co ciekawe, okazało się także, że pacjenci którzy odpowiedzieli na terapię anty-TNF α (podgrupa *responders*) charakteryzowali się istotnie większymi wartościami VAT przed rozpoczęciem leczenia. Oba zaobserwowane zjawiska (poprawa w zakresie VAT w toku skutecznego leczenia biologicznego i wyższe wyjściowe wartości VAT wśród *responders*) mogą po części odzwierciedlać fakt, że zawartość wisceralnej tkanki tłuszczowej może być do pewnego momentu wykładnikiem dobrostanu pacjentów z NChZJ. Wraz z poprawą stanu chorych, dochodzi do zwiększenia masy ciała, w tym także – zawartości tkanki tłuszczowej we wszystkich jej kompartmentach. Można więc przypuszczać, że postulowany przez niektórych autorów hipotetyczny negatywny wpływ VAT na nasilenie zmian chorobowych w NChZJ dotyczy przypadków szczególnego zwiększenia zawartości VAT (ponad jak do tej pory niezdefiniowaną dla NChZJ „normę”) w organizmie oraz zaburzeń proporcji między VAT a SAT

Dostępne dane naukowe, oceniające wpływ tłuszczu wisceralnego na odpowiedź na leczenie anty-TNF α , są niespójne, ale zdają się potwierdzać poczynione w niniejszej pracy obserwacje i interpretację uzyskanych wyników. Warto tutaj przytoczyć wyniki jednej z prac, w której oceniano odpowiedź pacjentów z NChZJ (n=176) na leczenie anty-TNF α w zależności od objętości tkanki tłuszczowej wisceralnej określanej w CT [125]. Po sześciu miesiącach obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na leczenie między trzema grupami pacjentów o różnej zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej (<1500cm³, 1500 – 2999cm³, $\geq$ 3000cm³). Jednakże po dwunastu miesiącach wykazano, że pacjenci z pośrednią zawartością tkanki tłuszczowej odpowiadają na leczenie znacznie lepiej, niż pacjenci z mniejszą zawartością tego rodzaju tkanki tłuszczowej, ale nie odnotowano takich zależności w grupie pacjentów o największej zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej. Stwierdzono więc, że objętość wisceralnej tkanki tłuszczowej jest związana z odpowiedzią na leczenie anty-TNF α w sposób niezależny od dawki. Co ciekawe, Parmentier-Decrucq i współpracownicy zaobserwowali, że terapia infliksymabem u pacjentów z ChLC prowadzi do

zwiększenia zawartości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej, a mimo to profil metaboliczny u tych pacjentów nie ulega pogorszeniu [126]. Biorąc pod uwagę fakt, że otyłość trzewna zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych, powyższe wyniki wskazują na odmienną aktywność wisceralnej tkanki tłuszczowej w ChLC (być może także we WZJG) w porównaniu do głównie prozapalnej aktywności tej tkanki u pacjentów z otyłością bez NChZJ.

Ograniczenia pracy

Niniejsza praca doktorska, jak każde opracowanie naukowe, ma swoje ograniczenia. Tak jak już wcześniej wspomniano, otyłość wisceralną rozpoznawano u pacjentów z już zdiagnozowaną chorobą zapalną jelit. Nie wiadomo jednak w jakim czasie tę otyłość wisceralną rozwinęto i jaki jest czas trwania tego stanu rzeczy. Warto podkreślić, że nie wiadomo też, w jakim momencie otyłość wisceralna może wywierać największy wpływ na przebieg NChZJ. Na podstawie dostępnej wiedzy nie można stwierdzić czy większe znaczenie ma otyłość rozwinięta przed NChZJ, czy otyłość rozwinięta dopiero w przebiegu tych chorób. Można domniemać, że czas trwania otyłości wisceralnej prawdopodobnie też może warunkować przebieg NChZJ. Niemniej trudno tutaj o precyzyjne oszacowanie tego czynnika prognostycznego, szczególnie w grupie pacjentów z NChZJ, gdzie masa ciała w trakcie trwania choroby może zmieniać się w sposób sinusoidalny. Moment rozpoznawania otyłości w grupie pacjentów z NChZJ może poniekąd tłumaczyć niespójności w wynikach badań oceniających wpływ otyłości na przebieg NChZJ. W publikowanych pracach BMI określano w różnych punktach czasowych w trakcie przebiegu NChZJ, a więc pomiary antropometryczne były podatne na czynniki zakłócające, takie jak ekspozycja na kortykosteroidy, palenie tytoniu lub aktywność choroby. Wiadomo, że wymienione czynniki mogą wpływać na masę ciała pacjenta [127].

Innym potencjalnym ograniczeniem pracy jest sama kwestia definicji otyłości wisceralnej. Jak już dyskutowano, pomiar obwodu talii ma wady. Jednak inne metody, oceniające skład ciała, mają także szereg mankamentów, ograniczających ich zastosowanie w analizach badawczych, co szczegółowo omówiono uprzednio. W niniejszej analizie postanowiliśmy skorzystać z metody powszechnie stosowanej, dostępnej dla każdego klinicysty, a jednocześnie rekomendowanej m.in. przez WHO czy IDF. Dzięki temu potencjalne implikacje praktyczne z niniejszej pracy będzie

można przenieść bezpośrednio do codziennej praktyki, bezpośrednio do gabinetu lekarskiego czy dietetycznego.

6. WNIOSKI

1. Otyłość wisceralna, definiowana na podstawie obwodu talii, jest zjawiskiem częstym i ocena w tym zakresie powinna być uwzględniana w rutynowej analizie stanu odżywienia pacjentów z NChZJ.
2. Otyłość wisceralna nie wpływa niekorzystnie na przebieg kliniczny ani na fenotyp NChZJ.
3. Otyłość wisceralna nie stanowi dodatkowego czynnika o prozapalnym wpływie u pacjentów z NChZJ, jako że wyniki badań biochemicznych, odzwierciedlających aktywność choroby oraz wartości adipocytokin (hs IL-1, hs IL-6, MCP-1, rezystyna, wisfatyna) nie są zwiększone wśród osób z nieprawidłowym obwodem talii. Zwiększone stężenie leptyny odzwierciedla stan metaboliczny chorych z nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej, a nie nasilenie procesu zapalnego.
4. Punkt odcięcia wskazujący na otyłość wisceralną w zakresie wskaźnika tłuszczu wisceralnego oznaczanego w bioimpedancji elektrycznej jest wyższy dla mężczyzn niż kobiet, ale niższy niż dotychczas przyjęte empirycznie wartości.
5. Zawartość wisceralnej tkanki tłuszczowej stanowi korzystny czynnik prognostyczny skuteczności terapii anty-TNF α u pacjentów z ChLC. Zmiany w obrębie tego parametru korelują z korzystnymi wynikami leczenia biologicznego.

7. STRESZCZENIE

Wstęp Częstość występowania otyłości wzrasta na całym świecie, także w populacji pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ). W kontekście NChZJ szczególne zainteresowanie wzbudza otyłość wisceralna, w której dochodzi do patologicznego nagromadzenia tkanki tłuszczowej trzewnej, aktywnie uczestniczącej w odpowiedzi immunologicznej poprzez wydzielanie różnego rodzaju adipocytokin.

Cele pracy Ocena częstości występowania otyłości wisceralnej u pacjentów z NChZJ. Ocena zależności między otyłością wisceralną a przebiegiem klinicznym i fenotypem NChZJ, a także wpływu otyłości wisceralnej na stężenie wybranych parametrów biochemicznych, odzwierciedlających aktywność NChZJ, oraz wybranych adipocytokin. Wyznaczenie punktu odcięcia dla wskaźnika tłuszczu wisceralnego oznaczanego w pomiarze bioimpedancji elektrycznej w odniesieniu do obwodu talii, definiującego otyłość trzewną. Ocena zależności między zawartością wisceralnej tkanki tłuszczowej, ocenioną w rezonansie magnetycznym, a stężeniem wybranych adipokin oraz wynikami leczenia anty-TNF α u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC).

Metodyka Do części prospektywnej badania włączono 252 osoby – 182 pacjentów z NChZJ oraz 70 zdrowych ochotników, stanowiących grupę kontrolną. Na podstawie pomiaru obwodu talii chorych z NChZJ podzielono na dwie podgrupy – pacjentów ze współistniejącą otyłością wisceralną oraz bez otyłości. U części pacjentów w grupie badanej oznaczono adipokiny (n=126). W części prospektywnej do charakterystyki klinicznej NChZJ wykorzystano kwestionariusz uwzględniający skale oceniające aktywność kliniczną NChZJ, takie jak skala Harvey-Bradshaw i skalę Partial Mayo Score oraz klasyfikację montrealską. U wszystkich pacjentów wykonano pomiar obwodu talii i bioder przy użyciu miary Seca-201[®] oraz analizę składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej, wykorzystując urządzenie TANITA-MC980 MA[®]. W części retrospektywnej grupę badaną stanowiło 32 pacjentów z ChLC, zakwalifikowanych do leczenia biologicznego przeciwciałami anty-TNF α . W tej części ocenę kliniczną dokonywano na podstawie indeksu aktywności ChLC. W części retrospektywnej we współpracy z Zakładem Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (UMP) dokonano pomiarów kompartmentów tkanki tłuszczowej w rezonansie magnetycznym. W części prospektywnej i retrospektywnej

we współpracy z Katedrą i Zakładem Patofizjologii UMP dokonano metodą wysokiej czułości oceny stężeń wybranych adipokin i/lub cytokin prozapalnych (hs IL-1 β , hs IL-6, IL-6R, hs TNF, MCP-1, rezystyna, wisfatyna, leptyna).

Wyniki Pacjenci z otyłością wisceralną, definiowaną na podstawie obwodu talii, stanowili 20% grupy badanej. W zakresie charakterystyki ogólnej pacjenci z otyłością wisceralną na ogół nie różnili się od pacjentów bez otyłości wisceralnej, zwłaszcza w zakresie kryteriów definiujących ciężkość przebiegu NChZJ. Zaobserwowano dodatnie korelacje między BMI, obwodem talii, WHR i wskaźnikiem tłuszczu wisceralnego a hemoglobina i hematokrytem. Wykazano istotnie wyższe stężenie hs IL-6, MCP-1 i rezystyny u pacjentów z NChZJ w stosunku do grupy kontrolnej – zarówno u pacjentów z otyłością wisceralną, jak i bez otyłości wisceralnej. Z kolei w przypadku leptyny odnotowano istotnie wyższe stężenie u chorych z NChZJ z otyłością trzewną – zarówno w porównaniu do osób z NChZJ bez otyłości i do grupy kontrolnej. Wśród pacjentów z NChZJ punkt odcięcia dla wskaźnika tłuszczu wisceralnego wyniósł 6 u kobiet i 7 u mężczyzn. Wisceralna tkanka tłuszczowa i jej parametry morfometryczne zmieniały się wprost proporcjonalnie do korzystnego wpływu leczenia biologicznego (do zmiany stężenia albuminy, spadku stężenia PLT, a także hs IL-6 i jej receptora).

Wnioski Otyłość wisceralna, definiowana na podstawie obwodu talii, jest zjawiskiem częstym i ocena w tym zakresie powinna być uwzględniana w rutynowej analizie stanu odżywienia pacjentów z NChZJ. Otyłość wisceralna nie wpływa niekorzystnie na przebieg kliniczny ani fenotyp NChZJ. Nie stanowi także dodatkowego czynnika o prozapalnym wpływie u pacjentów z NChZJ, jako że wyniki badań biochemicznych, odzwierciedlających aktywność choroby oraz wartości adipocytokin (hs IL-1, hs IL-6, MCP-1, rezystyna, wisfatyna) nie są zwiększone wśród osób z nieprawidłowym obwodem talii. Zwiększone stężenie leptyny odzwierciedla natomiast stan metaboliczny chorych z nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej, a nie nasilenie procesu zapalnego. Punkt odcięcia wskazujący na otyłość wisceralną w zakresie wskaźnika tłuszczu wisceralnego oznaczanego w BIA jest wyższy dla mężczyzn niż kobiet, ale niższy niż dotychczas przyjęte empirycznie wartości. Zawartość wisceralnej tkanki tłuszczowej stanowi korzystny czynnik prognostyczny skuteczności terapii anty-TNF α u pacjentów z ChLC. Zmiany w obrębie tego parametru korelują z korzystnymi wynikami leczenia biologicznego.

8. SUMMARY

Introduction Obesity is a growing problem in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Special attention is being given to visceral obesity, in which there is a pathological accumulation of visceral adipose tissue actively participating in the immune response through the secretion of various types of adipokines.

Aims of the study To assess the prevalence of visceral obesity in patients with IBD, and the relationship between visceral obesity and the clinical course and phenotype of IBD. To assess the relationship between visceral obesity and the concentration of selected biochemical parameters and adipocytokines, reflecting IBD activity. To determine the cut-off points defining visceral obesity for the visceral fat index in the bioimpedance measurement in relation to the waist circumference. To assess the relationship between the content of visceral adipose tissue assessed in magnetic resonance imaging and the concentration of selected adipocytokines, as well as the results of anti-TNF α treatment in patients with Crohn's disease (CD).

Methods 252 participants were prospectively enrolled into the study – 182 patients with IBD and 70 healthy people, constituting the control group. We divided patients into a subgroup of patients with and without visceral obesity based on the waist circumference. In some of the patients from the study group, we determined serum concentrations of selected adipocytokines (n=126). In the prospective part for the clinical characteristics of IBD, we used the questionnaire taking into account the scales assessing the clinical activity of IBD, such as the Harvey-Bradshaw scale and the Partial Mayo Score as well as the Montreal classification. In all patients, we performed waist and hip circumference measurements using the Seca-201® measure and body composition analysis using the bioelectrical impedance analysis using the TANITA-MC980 MA® device. In the retrospective part, we included 32 patients with CD, qualified for biological treatment with anti-TNF α antibodies. Clinical activity was assessed by using the Crohn's Disease Activity Index. In the retrospective cohort, in cooperation with the Department of Neuroradiology at the Poznań University of Medical Sciences (PUMS), we measured the compartments of adipose tissue by magnetic resonance imaging. Both, in the prospective and retrospective cohorts, in cooperation with the Department of Pathophysiology at PUMS, we assessed the concentrations of selected adipokines and/or pro-inflammatory cytokines (hs IL-1 β , hs

IL-6, IL-6R, hs TNF, MCP-1, resistin, visfatin, leptin) using a highly sensitive ELISA method.

Results Patients with visceral obesity, defined on the basis of waist circumference, constituted 20% of the study group. We found no differences between patients with visceral obesity and patients without visceral obesity in terms of general characteristics, especially in the criteria defining the severity of the course of IBD. Interestingly, we observed positive correlations between BMI, waist circumference, WHR, visceral fat index, and hemoglobin and hematocrit. Additionally, we found significantly higher hs IL-6, MCP-1, and resistin levels in patients with IBD compared to the control group – both in patients with and without visceral obesity. As for leptin, we noted a significantly higher concentration of this adipokine in patients with IBD with visceral obesity – both compared to those with IBD without obesity and the control group. In our statistical analysis, the cut-off point defining visceral obesity for the visceral fat index in patients with IBD is 6 in women and 7 in men. In the retrospective cohort, we showed that visceral adipose tissue and its morphometric parameters change in parallel to the beneficial effect of biological treatment (when assessed by the increase in albumin concentration, decrease in PLT concentration, as well as IL-6 and its receptor).

Conclusions Visceral obesity, defined on the basis of waist circumference, is a frequent phenomenon, and its assessment should be included in the routine analysis of the nutritional status of patients with IBD. Visceral obesity does not adversely affect the clinical course or the phenotype of IBD. Visceral obesity is not an additional factor with a pro-inflammatory influence in patients with IBD, as the results of biochemical tests reflecting the activity of the disease and the concentration of adipocytokines (hs IL-1, hs IL-6, MCP-1, resistin, visfatin) are not increased in patients with increased waist circumference. Increased leptin concentration reflects the metabolic state of patients with excessive accumulation of adipose tissue and not the inflammatory activity. The cut-off point for visceral obesity in the BIA method for the visceral fat index is higher for men than for women but lower than the empirical values. The content of visceral adipose tissue is a favorable prognostic factor for the efficacy of anti-TNF α therapy in patients with CD. Changes in this parameter correlate with beneficial results of biological treatment.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995; 854: 1–452.
2. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008, World Health Organization 2011.
3. World Health Organization. Obesity and overweight. Data dostępu: 10.10.2021r. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Bórawski P, Beldycka-Bórawska A, Grzybowska-Brzezińska M. i wsp. Impact of new member states accession on food safety and obesity in the European Union. *Acta Scientiarum Polonorum. Oeconomia* 2018; 17(4): 13–21.
5. Anselmo MT, Theodoro H, Canuto R. Epidemiology of Abdominal Obesity. In (Ed.), *Adiposity - Epidemiology and Treatment Modalities*. IntechOpen 2017.
6. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM. i wsp. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999–2010. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(8): 697–703.
7. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L. i wsp. Prevalence of obesity in Mexican adults, 2000–2012. *Salud Pública Méx* 2013; 55(2): 151–160.
8. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM. i wsp. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obes Rev* 2012; 13(4): 388–392.
9. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB. i wsp. Changes in diet and lifestyle a long - term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011; 364: 2392–2404.
10. Męczekalski B, Czyżyk A, Warenik-Szymankiewicz A. Rola genów w powstawaniu otyłości. Współczesne poglądy, patogeneza, aspekty kliniczne. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat* 2008; 4(1): 27–37.
11. Białkowska M. Etiopatogeneza otyłości. *Post Nauk Med* 2011; 9: 765–769.
12. Wąsowski M, Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E. Otyłość-definicja, epidemiologia, patogeneza. *Post Nauk Medycznych* 2013; 4: 301–306.
13. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* 2015; 33(7): 673–689.

14. Weaver JU. Classical endocrine diseases causing obesity. *Front Horm Res* 2008; 36: 212–228.
15. Murawska-Ciałowicz E. – Tkanka tłuszczowa – charakterystyka morfologiczna i biochemiczna różnych depozytów. *Postepy Hig Med Dosw* 2017; 71: 466–484.
16. Korek E, Krauss H. Nowe adipokiny o potencjalnym znaczeniu w patogenezie otyłości i zaburzeń metabolicznych. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69: 799–810.
17. Eder P, Adler M, Dobrowolska A. i wsp. The Role of Adipose Tissue in the Pathogenesis and Therapeutic Outcomes of Inflammatory Bowel Disease. *Cells* 2019; 8(6): 628–647.
18. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ. i wsp. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 2012; 90: 1077–1084.
19. Frühbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol. Agents* 2004; 2: 197–208.
20. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal JF. i wsp. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: 827–847.
21. Henderson GC, Fattor JA, Horning MA. i wsp. Lipolysis and fatty acid metabolism in men and women during the postexercise recovery period. *J Physiol* 2007; 584: 963–981.
22. Large V, Peroni O, Letexier D. i wsp. Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab* 2004; 30: 294–309.
23. Netzer N, Gatterer H, Faulhaber M. i wsp. Hypoxia, oxidative stress and fat. *Biomolecules* 2015; 5: 1143–1150.
24. Langin D. In and out: adipose tissue lipid turnover in obesity and dyslipidemia. *Cell Metab* 2011; 14: 569–570.
25. Trayhurn P. Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. *Ann Rev Nutr* 2014; 34: 207–236.
26. Skowrońska B, Fichna M, Fichna P. Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat* 2005; 1(3): 21–29.
27. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92(3): 347–355.

28. Cancelli R, Tounian A, Poitou Ch. i wsp. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diab Metab* 2004; 30(3): 215–227.
29. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30: 13–19.
30. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548–2556.
31. Kralisch S, Klein J, Lossner U. i wsp.: Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005; 185(3): 1–8.
32. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1511–1525.
33. Hukshorn CJ, Saris WH. Leptin and energy expenditure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7 (6): 629–633.
34. Otto-Buczkowska E. Rola greliny w regulacji homeostazy energetycznej organizmu. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2005; 11(1): 39–42.
35. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A. i wsp. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 453–459.
36. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J. i wsp. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; 51(4): 1005–1015.
37. Romer T. Leptyna, hormon komórek tłuszczowych. W: *Endokrynologia kliniczna dla ginekologa, internisty i pediatry*, pod red. Romer T. PWN, Warszawa 1998; 182–186.
38. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML. i wsp.: Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; 97(5): 1344–1347.
39. Góralska M, Majewska-Szczepanik M, Szczepanik M. Mechanizmy immunologiczne towarzyszące otyłości i ich rola w zaburzeniach metabolizmu. *Postepy Hig Med Dosw* 2015;69: 1384–1404.
40. Lord GM, Matarese G, Howard JK. I wsp. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897–901.

41. Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol* 2000; 199: 15–24.
42. Saucillo DC, Gerriets VA, Sheng J i wsp. Leptin metabolically licenses T cells for activation to link nutrition and immunity. *J Immunol* 2014; 192: 136–144.
43. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999; 194: 6–11.
44. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y. i wsp. Leptin enhances CC-chemokine ligand expression in cultured murine macrophage. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384: 311–315.
45. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J. i wsp. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996; 97: 2152–2157.
46. Frühbeck G, Aguado M, Martínez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 590–594.
47. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A. i wsp. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 286–290.
48. Silswal N, Singh AK, Aruna B. i wsp. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1092–1101.
49. Karbowska A, Boratyńska M, Klinger M. Rezystyna – czynnik patogenetyczny czy biomarker zaburzeń metabolicznych i zapalenia? *Postepy Hig Med Dosw* 2009; 63: 485–491.
50. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML. i wsp. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932–939.
51. Bułdak RJ, Bułdak Ł, Polaniak R. i wsp. Visfatin affects redox adaptative responses and proliferation in Me45 human malignant melanoma cells: an in vitro study. *Oncol Rep* 2013; 29: 771–778.
52. Oita RC, Ferdinando D, Wilson S. i wsp. Visfatin induces oxidative stress in differentiated C2C12 myotubes in an Akt – and MAPK-independent, NF κ B-dependent manner. *Pflugers Arch* 2010; 459: 619–630.

53. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocełak P, Orlik B. i wsp. Nowe adipokiny – korzystne czy niekorzystne w aspekcie insulinooporności? *Endokrynol Otył Zab Przem Mat* 2009; 5(4): 236–244.
54. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S. i wsp. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
55. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997; 272: 971–976.
56. Sugita H, Fujimoto M, Yasukawa T. i wsp. Inducible nitric-oxide synthase and NO donor induce insulin receptor substrate-1 degradation in skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 14203–14211.
57. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ. i wsp. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85–97.
58. Polińska B, Matowicka-Karna J, Kemon H. Cytokiny w nieswoistych zapalnych chorobach jelit. *Postepy Hig Med Dosw* 2009; 63: 389–394.
59. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Bhan AK. The critical role of interleukin 4 but not interferon gamma in the pathogenesis of colitis in T-cell receptor alpha mutant mice. *Gastroenterol* 1999; 116: 320–326.
60. Raddatz D, Bockemühl M, Ramadori G. Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease: relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 547–557.
61. Yamamoto-Furusho JK. Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1893–1896.
62. Weisberg SP, McCann D, Desai M. i wsp. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796–1808.
63. Rajasekaran M, Sul OJ, Choi EK. i wsp. MCP-1 deficiency enhances browning of adipose tissue via increased M2 polarization. *J Endocrinol* 2019; 242(2): 91–101.
64. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol* 2021; 101: 107598.

65. Tokarz-Deptuła B, Miller T, Deptuła W. Cytokiny z rodziny interleukiny 1. *Postępy Mikrobiologii* 2011; 50(3): 217–221.
66. Sanchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(27): 4280–4288.
67. Lizak D, Budzowski A, Seń M. i wsp. Przegląd antropometrycznych mierników otyłości stosowanych w diagnozowaniu otyłości. *Hygeia Public Health* 2016; 51(2): 124–133.
68. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH. i wsp. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol* 2012; 85(1009): 1–10.
69. Cieszanowski A. Zastosowanie badania rezonansu magnetycznego w onkologii. *Onkol Prak Klin* 2013; 9(2): 60–69.
70. Wierzbicka-Rucińska A, Socha P, Jurkiewicz E. i wsp. Ocena rozkładu tkanki tłuszczowej metodą rezonansu magnetycznego u dzieci z niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby. *Stand Med Pediatr* 2013; 10: 536–543.
71. Shen W, Wang ZM, Punyanita M. i wsp. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res* 2003; 11: 5–16.
72. Bartnik W, Rydzewska G, Szczepanek M. *Nieswoiste choroby zapalne jelit*. W: Interna Szczeklika, Pod red.: Gajewski P. MP Wydawnictwo. Kraków 2021: 1080–1093.
73. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(1): 17–30.
74. Eder P. Ocena wpływu leczenia przeciwciałami anty-TNF-alfa na ekspresję wybranych receptorów oraz białek biorących udział w procesie apoptozy nabłonka i limfocytów błazki właściwej jelita u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Wielkopolska Biblioteka Cyfrowa 2012. <https://www.wbc.poznan.pl/publication/282463>
75. Neumann MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Translational Research* 2007; 149:173-186.

76. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1704–1712.
77. Zatorski H, Sałaga M, Zielińska M. i wsp. Czynniki genetyczne w patogenezie, przebiegu i leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69: 335–344.
78. Eder P, Lykowska-Szuber L, Krela-Kazmierczak I. i wsp. The influence of infliximab and adalimumab on the expression of apoptosis-related proteins in lamina propria mononuclear cells and enterocytes in Crohn's disease - an immunohistochemical study. *J Crohns Colitis* 2013; 7(9): 706–716.
79. Khan I, Ullah N, Zha L. i wsp. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens* 2019; 8(3): 126.
80. Turpin W, Goethel A, Bedrani L. i wsp. Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(6): 1133–1148.
81. Li J, Butcher J, Mack D. i wsp. Functional impacts of the intestinal microbiome in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 21: 139–153.
82. Mrowicki J, Mrowicka M, Majsterek I. Czynniki środowiskowe zwiększające ryzyko aktywacji i rozwoju chorób zapalnych jelit. *Postępy Biochemii* 2020; 66(2): 167–175.
83. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 563–573.
84. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG. i wsp. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2014; 63: 776–784.
85. Lee JY, Zhao L, Youn HS. i wsp. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J Biol Chem* 2004; 279: 16971–16979.
86. Devkota S, Chang EB. Interactions between Diet, Bile Acid Metabolism, Gut Microbiota, and Inflammatory Bowel Diseases *Dig Dis* 2015; 33: 351–356.
87. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH. i wsp. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Therapeut* 2008; 117:244–279.

88. Chowers Y, Sturm A, Sans M. i wsp. Report of the ECCO workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Biological roles and effects of TNF and TNF antagonists. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 367–376.
89. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 315(8167): 514.
90. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Eng J Med* 1987; 317(26): 1625–1629.
91. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J. i wsp. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6(1): 8–15.
92. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T. i wsp. 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. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(suppl A): 5–36.
93. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F. i wsp. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 299-306.
94. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. i wsp. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3): 439–444.
95. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A. i wsp. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(2): 110–121.
96. Johnson AM, Loftus EV. Impact of Obesity on the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2020; 16(7): 350–359.
97. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K. i wsp. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(8): 1550–1557.
98. Rowan CR, McManus J, Boland K. i wsp. Visceral adiposity and inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36(11): 2305–2319.
99. Ohno T, Aune D, Heath AK. Adiposity and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2020; 10(1):16006.
100. Hamjane N, Benyahya F, Nourouti NG. i wsp. Cardiovascular diseases and metabolic abnormalities associated with obesity: What is the role of inflammatory responses? A systematic review. *Microvasc Res* 2020; 131: 104023.

101. Hu Q, Ren J, Li G, Wu X, Li J. The Impact of Obesity on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2599–2606.
102. Sommer, I., Teufer, B., Szelag, M. i wsp. The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 12699.
103. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S. i wsp. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 177–189.
104. Qin Q, Yang Y, Chen J. i wsp. Bioelectrical impedance analysis versus quantitative computer tomography and anthropometry for the assessment of body composition parameters in China. *Sci Rep* 2021; 11(1): 11076.
105. Losurdo G, La Fortezza RF, Iannone A. i wsp. Prevalence and associated factors of obesity in inflammatory bowel disease: A case-control study. *World J Gastroenterol* 2020; 26(47): 7528–7537.
106. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med* 2013; 34(1): 1–11.
107. Longo M, Zatterale F, Naderi J. i wsp. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci* 2019; 20(9): 2358.
108. Khan S, Chan YT, Revelo XS. i wsp. The Immune Landscape of Visceral Adipose Tissue During Obesity and Aging. *Front Endocrinol* 2020; 11: 267.
109. Wan Y, Zhang D, Xing T. i wsp. The impact of visceral obesity on chronic constipation, inflammation, immune function and cognitive function in patients with inflammatory bowel disease. *Aging (Albany NY)* 2021; 13(5): 6702–6711.
110. Hong SJ, Katz S. The elderly IBD patient in the modern era: changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14: 17562848211023399.
111. Sideri A, Stavrakis D, Bowe C. i wsp. Effects of obesity on severity of colitis and cytokine expression in mouse mesenteric fat. Potential role of adiponectin receptor 1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: 591–604.
112. Karrasch T, Schaeffler A. Adipokines and the role of visceral adipose tissue in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2016; 29(4): 424–438.

113. Bryant RV, Schultz CG, Ooi S. i wsp. Visceral Adipose Tissue Is Associated With Stricture Crohn's Disease Behavior, Fecal Calprotectin, and Quality of Life. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(3): 592-600.
114. Huang L, Qian W, Xu Y. i wsp. Mesenteric adipocyte contributes to intestinal fibrosis in Crohn's disease through the ATX-LPA axis. *J Crohns Colitis* 2022; doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac017.
115. Batra A, Heimesaat M, Bereswill S. i wsp. Mesenteric fat—control site for bacterial translocation in colitis? *Mucosal Immunol* 2012; 5: 580–591.
116. Zhang LJ, Guerrero-Juarez CF, Hata T. i wsp. Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection. *Science* 2015; 347(6217): 67–71.
117. Pereira S, Cline DL, Glavas MM. i wsp. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev* 2021; 42(1): 1–28.
118. Francisco V, Pino J, Gonzalez-Gay MA. i wsp. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *Br J Pharmacol* 2018; 175(10): 1569–1579.
119. Rakotoarivelo V, Lacraz G, Mayhue M. i wsp. Inflammatory Cytokine Profiles in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery Reveal Lack of Correlation With Obesity or Diabetes. *EBioMedicine* 2018; 30: 237–247.
120. Kredel LI, Siegmund B. Adipose-tissue and intestinal inflammation - visceral obesity and creeping fat. *Front Immunol* 2014; 5: 462.
121. Hoffman JM, Sideri A, Ruiz JJ. i wsp. Mesenteric Adipose-derived Stromal Cells From Crohn's Disease Patients Induce Protective Effects in Colonic Epithelial Cells and Mice With Colitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6(1): 1–16.
122. Kredel LI, Jödicke LJ, Scheffold A. i wsp. T-cell Composition in Ileal and Colonic Creeping Fat – Separating Ileal from Colonic Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2019; 13(1): 79–91.
123. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S i wsp. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 585887.
124. Cohen P, Friedman JM. Leptin and the Control of Metabolism: Role for Stearoyl-CoA Desaturase-1 (SCD-1). *J Nutr* 2004; 134(9): 2455–2463.

125. Gu P, Chhabra A, Chittajallu P. i wsp. Visceral Adipose Tissue Volumetrics Inform Odds of Treatment Response and Risk of Subsequent Surgery in IBD Patients Starting Antitumor Necrosis Factor Therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2021; doi: 10.1093/ibd/izab167.
126. Parmentier-Decrucq E, Duhamel A, Ernst O. i wsp. Effects of infliximab therapy on abdominal fat and metabolic profile in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(10): 1476–1484.
127. Berthon BS, MacDonald-Wicks LK, Wood LG. A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans. *Nutr Res* 2014; 34: 179–190.

10. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik nr 1



UNIwersYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 205/19

Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (Dz. U. z 2018 r., poz. 427 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad prowadzenia i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r., Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 2111 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. z 2004 Nr 161, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. z 2005 r., Nr 101, poz. 1148); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem pacjentów (Dz. U. z 2004 r., Nr 104, poz. 1167); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłoszenia wyprodukowanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wynakładi opłat za złożenie tych zgłoszeń (Dz. U. z 2016 r., poz. 2007); Ustawy z dnia 20 maja 2018 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2019 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobu (Dz. U. z 2019 r., Nr 104, poz. 1294); Ustawy z dnia 14 marca 2011 r. o Usługach Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie dobrej praktyki klinicznej (Dz. U. z 2012 r., poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie sposobu dochodzenia przestępstw w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. z 2018 r., poz. 1990); w sprawie o Deklarację Interesów - Zasady Etycznego Postępowania w Ekspertyzowaniu Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 07 lutego 2019 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: dr hab. n. med. Piotr Eder

Miejsce prowadzenia badań:
Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

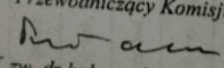
Główny badacz: mgr Alina Niezgódka

Członkowie zespołu badawczego: dr hab. n. med. Piotr Eder, prof. dr hab. Agnieszka Dobrowolska, dr med. Iwona Krela-Kaźmierczak, dr med. Kamila Stawczyk-Eder, prof. dr hab. Janusz Witowski, dr Rafał Rutkowski, lek. Zofia Strojny, dr Edyta Kawka, dr Joanna Łuczak, dr hab. Katarzyna Korybalska prof. UMP, prof. Anna Surdacka, lek. dent. Kacper Nijakowski

Temat badań:
„Otyłość wisceralna i jej wpływ na przebieg kliniczny oraz wyniki leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit”.

Okres prowadzenia badań: luty 2019 r. – luty 2022 r.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

Załącznik nr 2

<u>WYWIAD OGÓLNOLEKARSKI</u>	
1. Charakterystyka NChZJ	
WZJG/ChLC	
Data postawienia diagnozy przez lekarza specjalistę	
Leczenie farmakologiczne AKTUALNE	
Leczenie farmakologiczne KIEDYŚ (proszę podać leki, które były stosowane w przeszłości z powodu NChZJ – jakie, jak długo – a których nie stosuje chora/chory obecnie)	
Leczenie chirurgiczne (Jakie? Kiedy?)	
Inne formy leczenia (np. dietetyczne, żywienie pozajelitowe)	
Ile razy od momentu rozpoznania NChZJ wystąpiło zaostrzenie choroby, wymagające zmiany leczenia i/lub hospitalizacji?	
Czy z powodu pierwszego zaostrzenia choroby od razu konieczne było zastosowanie STEROIDÓW?	
Czy Pani/Pan pali? Jeśli tak, ile papierosów na dobę i od kiedy (w latach)?	
2. Choroby współistniejące	
Inne jednostki chorobowe	

Dorobek naukowy doktorantki:

Liczba opublikowanych prac: 11

Liczba rozdziałów w monografii: 1

Liczba punktów MNiSW: 311

Impact factor: 4.546

Liczba cytowań: 6

Liczba wystąpień na konferencjach: 5

Liczba nagród za najlepsze wystąpienie na konferencji: 1

Pełnione funkcje: Przewodnicząca SKN Dietetyki Gerontologicznej (2017–2018r.)