

A tápláltsági állapot jelentősége a gyulladáso bélbetegségben szenvedők esetében

Doktori értekezés

dr. Csontos Ágnes Anna

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Miheller Pál, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Holló Péter, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Czimmer József, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Arató András, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Joó József Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Rosztóczy András, Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2017

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
1. BEVEZETÉS	6
1.1. A gyulladásoos bélbetegségek kórtana	6
1.1.1. Pathomechnizmus.....	6
1.1.2. Az IBD klinikai megjelenési formái.....	10
1.1.3. A gyulladásoos bélbetegségek diagnóziisa.....	12
1.2. Terápiás lehetőségek.....	15
1.2.1. Általános terápiás megfontolások.....	15
1.2.2. Anti-TNF- α terápia.....	19
1.2.3. Táplálási ajánlások	23
1.3. Közép-és hosszú távú szövódmények.....	24
1.3.1. Megváltozott csontanyagcsere.....	25
1.3.2. Megváltozott testösszetétel, malnutrióció	27
1.4. Testösszetétel vizsgálati lehetőségek.....	34
1.4.1. DEXA és CT.....	34
1.4.2. A bioimpedancia analízis (BIA).....	36
1.5. A tápláltsági állapot speciális kérdései IBD-ben szenvedóknél	38
2. CÉLKITÚZÉSEK	43
3. MÓDSZEREK	45
3.1. Betegek	45
3.1.1. „A” jelű vizsgálat.....	46
3.1.2. „B” jelű vizsgálat.....	48
3.1.3. „C” jelű vizsgálat.....	49
3.1.4. „D” jelű vizsgálat.....	51
3.2. Alkalmazott eszközök.....	52
3.2.1. Testösszetétel-mérés	52
3.2.2. A csontsűrűség vizsgálat.....	53
3.3. Laboratóriumi mérések	53
3.4. Kérdóíves módszerek.....	54
3.5. Statisztikai elemzés.....	54
4. EREDMÉNYEK	56
4.1. „A” vizsgálat.....	56
4.2. „B” vizsgálat	60

4.3.	„C” jelű vizsgálat.....	66
4.3.1.	Indukciós fázist követően.....	66
4.3.2.	12. havi eredmények.....	71
4.3.3.	Csontanyagcsere.....	72
4.4.	„D” vizsgálat.....	75
5.	MEGBESZÉLÉS.....	77
5.1.	A” jelű vizsgálat.....	78
5.2.	„B” jelű vizsgálat.....	80
5.3.	„C” jelű vizsgálat.....	81
5.4.	„D” jelű vizsgálat.....	84
6.	KÖVETKEZTETÉS.....	87
6.1.	A malnutríció rizikószűrés gyakorlati jelentősége és methodikája az IBD járóbeteg ellátás során.....	87
6.2.	A kóros testösszetétel prognosztikai szerepe a gyulladássos bélbetegség lefolyásában és a betegség kimentelésében.....	87
6.3.	A testösszetételben észlelt kedvező változás az anti-TNF- α terápia ideje alatt.....	88
6.4.	Az adalimumab szérumszint és testösszetétel kapcsolata, egyénre szabott gyógyszeradagolás lehetősége.....	88
7.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	90
7.1.	Magyar nyelvű összefoglalás.....	90
7.2.	Angol nyelvű összefoglalás, Summary.....	91
8.	IRODALOMJEGYZÉK.....	92
9.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓ JEGYZÉKE.....	107
9.1.	Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények.....	107
9.2.	Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények.....	107
10.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	109
11.	MELLÉKLET.....	111

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

5-ASA	5-aminoszalicilát
6-MP	6-merkaptopurin
ADA	adalimumab
AZA	azathioprin
BCM	body cell mas, teljes test sejtömeg
BFM	body fat-mass, zsírtömeg
BFMI	body fat-mass index, zsírtömeg index
BIA	bioimpedancia analízis
BMC	bone mineral content, csont ásványi anyag tartalom
BMD	bone mineral density, csontdenzitás
BMI	body mass index-testtömegindex
CD	Crohn's Disease- Crohn-betegség
CDAI	Crohn's Disease Activity Index- Crohn-betegség aktivitási indexe
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity- Crohn-betegség endoszkópos aktivitási indexe
CRP	C-reaktív protein
CT	computed tomography
DEXA	dual x-ray absorptiometry, kettős röntgensugár elnyelés
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ECW	extracellular water, sejten kívüli folyadék
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FFM	fat-free mass, zsírmentes testtömeg

FFMI	fat-free mass index, zsírmentes testtömeg index
HLA	human leukocya antigén
IBD	inflammatory bowel disease, gyulladós bélbetegség
ICW	intracellular water, sejten belüli folyadék
IFN-γ	interferon gamma
IFX	infliximab
IGF1	insulin-like growth factor 1, inzulin-szerű növekedési faktor 1
MC	mineral content, ásványi anyag tartalom
MR	mágneses rezonancia vizsgálat
MTX	methotrexat
MUST	malnutrition universal screening tool, malnutríciót szűrő kérdőíves módszer
OPG	osteoprotegerin
pMayo	parcialis Mayo score
PPAR-γ	peroxysome proliferator activated receptor- γ
PSC	primer szklerotizáló cholangitis
RANK	receptor aktivátor NF- κ B
RANKL	receptor aktivátor NF- κ B ligand
RA	rheumatoid arthritis
SD	standard deviáció
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, Crohn-betegség egyszerűsített endoszkópos indexe
SLMI	skeletal lean mass, lágyszövet index
SM	skeletal muscle, vázizomtömeg

SMI	skeletal muscle index, vázizomtömeg index
Th	T-helper lymphocya
TL	trough level- völgykoncentráció
TNF-α	tumor nekrosis faktor alfa
UC	ulcerative colitis, colitis ulcerosa
VFA	visceralis fat area

1. BEVEZETÉS

1.1. A gyulladásoos bélbetegségek kórtana

1.1.1. Pathomechnizmus

Az emésztőrendszer krónikus, autoimmun megbetegedései közé tartoznak a gyulladásoos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD). Kialakulásukban és lefolyásukban számos genetikai, környezeti és immunológiai tényező kölcsönhatása együttesen játszik szerepet. Alapvetően két klasszikus típust különböztetünk meg: a vastagbél nyálkahártyát érintő colitis ulcerosát (ulcerative colitis, UC) és az emésztőrendszer egészét potenciálisan veszélyeztető Crohn-betegséget (Crohn's disease, CD). Az esetek 8-10%-ában a rendelkezésünkre álló diagnosztikus módszerekkel sem lehetséges a kórkép elkülönítése, ilyenkor úgy nevezett „unclassified” gyulladásoos bélbetegségről (IBD-U) beszélünk.

Az IBD az egyik leggyakoribb idült gyulladásoos kórkép: az Amerikai Egyesült Államokban megközelítőleg 1 millió, míg Európában közel 2,5-3 millió beteget érint (1). Az ezredfordulón a becslések szerint több, mint 50 000 új colitis ulcerosás és 30 000 CD beteget diagnosztizáltak évente (2).

A 20. század elején a kórkép főleg az iparilag fejlett országokban volt gyakori, az utóbbi ötven évben az IBD előfordulási gyakorisága változást mutatott: míg a gazdaságilag fejlett területeken a kórkép incidenciája stagnált, addig a fejlődő országokban egyre gyakrabban diagnosztizáltak a betegségeket. A korábban leírt földrajzi különbség, miszerint az előfordulási gyakoriság észak-déli és nyugat-keleti arányban csökken, szintén kiegyenlítődni látszik (3).

Magyarországi adatok alapján 2002 és 2006 között az UC incidenciája 11,9, a CD-é 8,9 volt százezer lakosra viszonyítva (4). A betegség gyakorisága az utóbbi évtizedekben növekvő tendenciát mutatott: 1977 és 2001 között 100 000 lakosra vonatkoztatva az UC incidenciája 1,66-ról 11,01-re, a CD-é pedig 0,41-ről 4,68-ra emelkedett (5). Jelenleg hazánkban mintegy 40 000 beteggel kell számolnunk, akiknek 3/5 része UC-ben, míg csaknem fele CD-ben szenved.

A betegség bármely életkorban kialakulhat, de a diagnózis felállításakor az átlagéletkor UC-ben 35-40 évre tehető, míg a CD valamivel korábban, a 30-as évek végén

kezdődik, de egyre gyakrabban üti fel a fejét a betegség gyermekkorban (6, 7). A nemi megoszlás tekintetében enyhe különbség észlelhető: az UC-ra inkább kismegfokú férfi dominancia, a CD-re mérsékelt női túlsúly jellemző (8, 9).

Az IBD kialakulásában genetikai hajlamosító tényezők is szerepet játszhatnak. A örökletesség hajlamát támasztja alá a betegség családi halmozódása, ami a CD esetén 15-35%-ban, míg UC-ban 6-9%-ban fordul elő (10). IBD-s szülő esetén megközelítőleg 10% az esély arra, hogy a gyermekénél is gyulladós bélbetegség alakuljon ki. Abban az esetben, ha mindkét szülő IBD-ben szenved ez az esély 33-52%-ra nő (11). A genetikai meghatározottságot az ikervizsgálatok eredményei is szemléletik: egypetéjű ikrek esetében a betegség konkordanciája CD-ben 30-40%, UC-ben 10-15% (12). Mai ismereteink szerint több mint 200 génről vagy génlocusról bizonyították, hogy szerepet játszhat az IBD pathomechanizmusában. Ezek közül a leginkább kutatott a CD megjelenési formáját befolyásoló gén a 6. kromoszómán elhelyezkedő NOD2/CARD15 (13). A géntermék normál körülmények között bakteriális lipopoliszacharid hatására aktiválja az NF- κ B (neutális faktor kappa B) útvonalat. Mutáció következtében a stimuláció antigén nélkül is bekövetkezik, kontrollálatlan gyulladást eredményezve. A régiót érintő polimorfizmusok kapcsolatot mutattak a CD betegség ileumot érintő megjelenésével és stenotizáló formájával (14). Más gének, például a SLC22A4 mutációi az IBD-vel szemben általános fogékonyságot növelik. Egyes HLA allélek (pl.: DRB*0103) az UC kialakulására hajlamosítanak.

A genetikai hajlam mellett környezeti faktoroknak is jelentőséget tulajdonítanak az IBD kialakulásában. Az egyik legfontosabb tényező a dohányzás. CD esetében, főleg nők körében a dohányzás több mint kétszeresére növeli a betegség kialakulásának esélyét, és szerepet játszik a súlyosabb betegség lefolyásában: a dohányosok között gyakoribb a vékonybél-érintettség, a szűkületet vagy sipolyokat kialakító forma és csaknem 50%-al nagyobb a visszaesések aránya. A dohányzók hamarabb igényelnek szteroid terápiát, kétszer akkora az esélyük, hogy kórházba kerüljenek a betegségből kifolyólag és gyakrabban van szükségük bélműtétre, mint a nem dohányzó társaiknak (15, 16). Ezzel szemben a colitis ulcerosa gyakrabban fordul elő nem dohányzók között, a dohányzás késlelteti a betegség megjelenését és csökkenti a relapsusok számát (17).

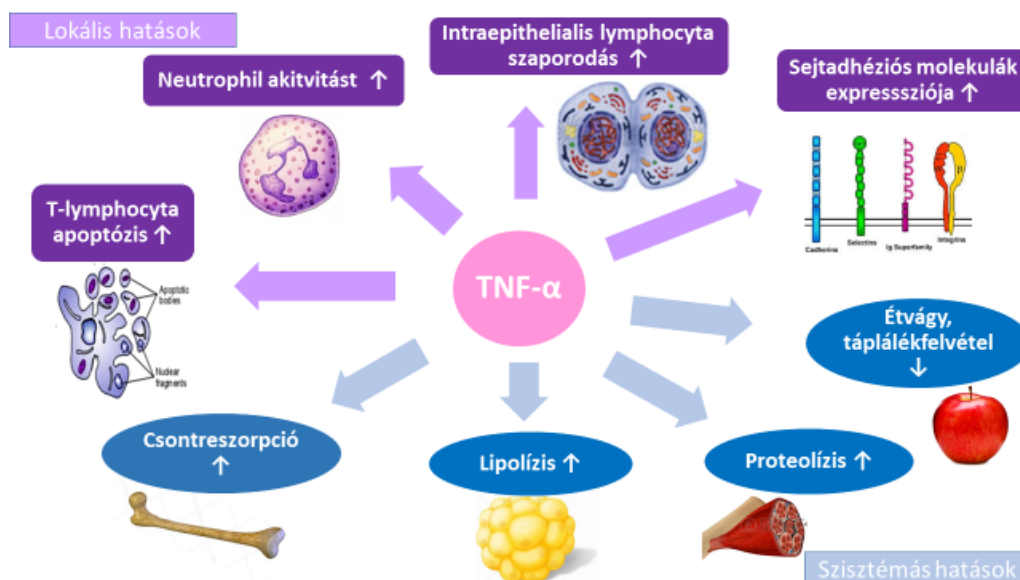
Az IBD kialakulásában továbbá felvetették a nyugati, városi életmód, a diéta és stressz trigger szerepét, egyértelmű eredmények azonban nem születtek a kérdéskörben. Az utóbbi években került az érdeklődés középpontjába a bélflóra vizsgálata, és mai napig egyre bővülő számú kutatás vizsgálja, hogy a megváltozott mikrobiom miként befolyásolhatja a betegség létrejöttét és lezajlását (18). Egy nemrég publikált vizsgálat szerint egerekben a nyugati típusú diéta hatására a bél mikrobiom megváltozása következtében csökkent a bél mucosa vastagsága, növekedett az intestinalis permeabilitás, és Nod2 géntranszkripció fokozódásával emelkedett a TNF- α szintje és a gyulladás kialakulásának kockázata (19). A táplálkozás potenciális szerepét vizsgáló tanulmányokat dolgoztak fel Hou és munkatársai. Összesen 2700 IBD-s beteg adatait elemezve a magas zsír, telített zsírsav és omega-6 zsírsav bevitel kockázati tényezőnek bizonyult a betegség kialakulására, míg a rostbevitelnek protektív szerepe volt a CD betegség létrejöttével szemben (20).

A gyulladásos bélbetegség kialakulásában kulcsszerepet játszik az immunválasz kisiklása. Az immunfolyamatok feladata normál körülmények között az idegennek felismert antigének eltávolítása, a saját antigénnel szembeni tolerancia kialakítása. A tápcsatornában jelen lévő bakteriális és alimentáris antigének helyi immunválaszt váltanak ki, amely terjedését kontrollmechanizmusok gátolják. Abban az esetben, ha az egyensúly felborul, a normális immuntolerancia sérül, a folyamat a gyulladás irányába tolódik, ellenőrizhetetlenné válva szisztémás gyulladáshoz vezethet. Mai ismereteink szerint a gyulladásos folyamat elindításában a veleszületett, míg fenntartásában és progressziójában inkább a szerzett immunitásnak van szerepe. A veleszületett immunitás fő funkciója az idegen antigén felismerése, a mucosalis barrier védelme és az adaptív immunválasz stimulálása. Sejtes elemei közül többek között az antigén prezentáló dendritikus sejteknek van jelentőségük a gyulladásos bélbetegségek kialakulásában. IBD-ben egyrészt emelkedik a dendritikus sejtek száma a bél nyálkahártyájában, másrészt fokozódik az általuk termelt inflammatorikus citokinek (IL-12, IL-18) mennyisége is.

A szerzett immunválasz során az antigén bemutatást követően különböző végrehajtó mechanizmusok aktiválódnak. A sejtes immunválasz az intracelluláris kórokozók, tumorszövetek antigénjei ellen lép fel, a makrofágok antigénbemutatásán keresztül döntően a T helper 1 (Th1) lymphocyták aktiválódnak. A celluláris immunválasz kialakulását az IL-2,-12,-23, TNF- α , IFN- γ citokinek modulálják.

A humoralis immunválasz az extracelluláris antigének eliminációját segíti B lymphocytá antigénprezentáció által és Th2 lymphocytá közreműködéssel. Crohn betegségben a Th1 lymphocytá és celluláris citokin túlsúly, míg az UC-ban kevésbé meghatározó módon, de a Th2 és citokin (IL-4, -5, -10, -13) dominancia a jellemző. Mindkét betegségben a proinflammatorikus és anti-inflammatorikus citokinek egyensúlya a gyulladás irányába tolódik el. Általánosságban elmondható, hogy a gyulladás mechanizmusában citokinek közül kulcsfontosságú szerepet játszik az IL-1, IL-6 és a TNF- α . Ez utóbbit az aktivált monocyták és makrofágok szekretálják, de az NK sejtek, CD4+ lymphocyták, neutrofil és eozinofil granulocyták vagy akár neuronok is termelhetik (21).

TNF- α feladata igen sokrétű a gyulladós folyamatban (lisd.: 1. ábra, saját szerkesztés). Serkenti az intraepithelialis lymphocyták szaporodását, fokozza a sejtadhéziós molekulák kifejeződését az epithélsejteken és az aktivált leukocytákon, serkenti a neutrofil és eozinofil lymphocyták aktivitását, elősegíti az aktivált T-lymphocyták apoptózist (22-24). A lokális hatásokon túl szisztémás hatásai is ismertek: a hypothalamicus hőközponton keresztül lázat indukál, csökkenti az étvágyat, valamint az anyagcserét is befolyásolja. A metabolikus folyamatokat az IGF-1 gátlásán keresztül a katabolizmus irányába tolja el (25), míg az NF- κ B útvonal aktiválásán keresztül serkenti a lipolízist és stimulálja a proteolízist (26). Ezek a mechanizmusok összességében a testtömeg csökkenéséhez, az izomszövet leépüléséhez, a kóros testösszetétel kialakulásához vezethetnek. A TNF-alfa korábbi elnevezése a „cachectin” is erre utal.



1. ábra A TNF- α szerteágazó hatása

1.1.2. Az IBD klinikai megjelenési formái

Mind az UC, mind a CD betegségekre jellemző, hogy a bélnyálkahártya gyulladása intermittáló jelleggel jelentkezik. Az aktív-inaktív (relapszus-remisszió) állapotok váltják egymást, amelyek közt akár hónapok, évek telhetnek el. A gyulladás általános hatása (étvágytalanság, fogyás, láz, gyengeség) mellett a betegségek fő tünete a hasi fájdalom, sürgető székelési inger, görcsös fájdalommal járó székletürítés (tenezmus), valamint a gyakori széklet, amely az UC-ban véres, míg CD-ben inkább nyákos jellegű.

A colitis ulcerosa a vastagbél nyálkahártyáját érintő gyulladós folyamat, amely jellemzően a rectumtól kezdődik (proctitis) és folytatódagosan halad proximális irányban. A kiterjedtség alapján csoportosíthatjuk a betegséget: az esetek megközelítőleg 40-60%-ában a sigmát és a rectumot érintő, ún. distalis colitissel (montreali klasszifikáció szerint E1) találkozunk. A betegek 30-40%-ánál lép fel bal oldali (E2: flexura lienalisig terjedő) betegség, míg az ennél kiterjedtebb, vagy az egész vastagbelet érintő (E3), ún. pancolitis körülbelül 20%-uknál jelentkezik (27). Ritka esetben a terminális ileum is érintett lehet, ekkor backwash ileitistről beszélünk. A betegség súlyos formájában akár toxicus megacolon is kialakulhat.

Az UC makroszkópos megjelenésére jellemző a nyálkahártya összefüggő gyulladása, amely csak a submucosára és a mucosára terjed. A nyálkahártya a betegség

kezdetén granulált, petechiás felszín mutat, amely súlyosabb esetben ödémássá, kifeléyesedetté válik, enyhe fizikai behatásra is vérzékeny. Hosszan tartó betegség esetén a nyálkahártya atrofizál, a gyulladás és a regeneráció tartós fennállása következtében granulációs szövetből álló ún. pseudopolypok alakulhatnak ki. A szövettani képen a felületi hámkárosodás mellett a kehelysejtek számának csökkenése, neutrofil leukocytákkal beszűrt cryptitis, crypta abscessusok látszanak.

A CD az emésztőrendszer transzmurális gyulladásával jár, amely az emésztőtraktus bármely részén megjelenhet. Leggyakrabban a terminális ileum és az ileocecalis régióban fordul elő. Az esetek 15-20%-ában a vékonybél, 15-20%-ában csak a vastagbél, 40-50%-ban mindkét bélszakasz érintett (28). Ritkán ugyan, de CD a gyomorban és nyelőcsőben is kialakulhat. Endoszkópos képére jellemző az ún. skip-laesio: a beteg nyálkahártya-területek és ép szakaszok váltják egymást. A gyulladás kezdetén megjelenő aphtoid laesiók a betegség előrehaladtával fekélyekké folynak össze. A visszatérő gyulladás és hegesedés hatására az érintett bélszakaszokon utcaő rajzolat jön létre. Mikroszkópos megjelenésére jellemző a lymphoid hyperplasia, submucosus fibrosis és az el nem sajtosodó, sarcoid granuloma.

A CD különböző viselkedési formáit ismerjük: a betegség első fellépésekor a gyulladásos típus a leggyakoribb. A betegség progressziója során egyre gyakrabban találkozunk a szűkületeket okozó strikturázó formával, amely passage-zavart okozhat. A penetráló formában sipolyjáratok (fistulák) alakulhatnak ki két bélszakasz, vagy egyéb struktúrák között. Érinthetik a szomszédos parenchymás vagy üreges szerveket (pl. húgyhólyagot, méhet), a bőrfelszínre törve pedig enterocután fistulákat alakíthatnak ki. A betegség végbéltáji elváltozásai önállóan, de más bélszakasz érintettségével együtt is megjelenhetnek. Létrejöhethet perianalis tályog, perianalis fistula, rectovaginalis fistula, fissura, rectum stenosis és a tartós regenerációs folyamatok következtében bőrfüggelékek, ún. „elefántfülek”. Egy nagyobb betegpopulációt felölelő vizsgálat szerint a betegség első éve után 12%-ban, 20 év után 26%-ban alakul ki a perianalis régió érintettsége (29).

A betegséget korábban a Bécsi Klasszifikáció szerint csoportosították, amelyet 2005-ben a Montrealban megrendezett Gasztroenterológiai Világkongresszuson módosítottak. Az ekkor kialakított Montreali Klasszifikáció figyelembe veszi a beteg

életkorát a diagnózis felállításakor (17 évnél fiatalabb, 17-40 éves, 40 évnél idősebb), a betegség lokalizációját (L1: terminális ileum, L2: colon, L3: ileocolon, L4: felső tápcsatorna) és természetét (B1: gyulladós, B2 strikturákkal szövődött, B:3 penetráló forma, külön jelölve a perianalis érintettséget) (30).

A gastrointestinalis tünetekhez mindkét betegség esetén extraintestinalis panaszok is társulhatnak. Az extraintestinalis manifesztációval gyakrabban találkozunk a vastagbél érintő CD betegségben: hazai adatok alapján CD-ben az esetek 36,6%-ában, UC-ban 15%-ban jelentkezett kísérőbetegség (31). Leggyakrabban érintett szervrendszer a bőr, a szem és az ízületek. Bőrtünetek közül kiemelendő a bőr alatti zsírszövet gyulladása, ami fájdalmas vörös csomóként (erythema nodosumként) jelenik meg, valamint a kifehélyesedő gyulladással járó pyoderma gangrenosum. A szájüregben stomatitis aphthosa alakulhat ki. A szem több struktúrája is érintett lehet: conjunctivitis, uveitis, episcleritis, iritis, iridocyclitis léphet fel. Gyakran találkozunk az ízületek gyulladásával, amely a kis- és nagyízületeket egyaránt megtámadhatja, továbbá a gerinc ízületeit érintő, csigolyák összezsugorodását okozó spondylitis ankylopoetica is kialakulhat. A parenchymás szervek közül máj- és epeúti eltérések a leggyakoribbak. Az intra- és extrahepaticus epeutak krónikus, fibrotizáló gyulladásával járó primer sclerotizáló cholangitis (PSC) az UC-betegek 1-5%-ában fordul elő, viszont az összes PSC-s eset 90%-a colitis ulcerosus betegeket érint (32).

1.1.3. A gyulladós bélbetegségek diagnózisa

Az IBD diagnózist a komplett klinikai megjelenés, az endoszkópos, a szövettani és képalkotó vizsgálatok eredményei alapján állítjuk fel. A kórisme arany standardjának az endoszkópia, valamint a vizsgálat közben vett biopszia szövettani értékelése tekinthető. Radiológiai vizsgálatok közül kiemelendő az alacsony költségű, mellékhatásmentes ultrahang vizsgálat, amelyet a bélérintettségén túl a szövődmények (sipolyok, abscessusok) kiszűrésére is használhatunk. A CT (computed tomography) és MR (mágneses rezonancia) vizsgálatokkal részletgazdagabb, pontosabb képet nyerhetünk a hasi régióról, költségesek voltak és infrastrukturálisan nehezebb elérhetőségükön túl egyéb korlátozó tényezők (CT esetén a sugárterhelés) nehezítik használatukat. A CT és MR vizsgálatokat enterográfiával kombinálva a vizsgálni kívánt vékonybél szakaszokról nyerhetünk információt, azonban szövettani mintavétel

elvégzésére a vizsgálat nem alkalmas. A kapszulás endoszkópia, (aminek legnagyobb hátránya szintén a szövettani mintavétel hiánya) két szempontból járulhat hozzá a CD betegség diagnózisához: vékonybél érintettségű CD betegség gyanúja esetén a betegség fennállását igazolhatja, a bizonyított CD esetén a vékonybél manifesztáció fennállását mutathatja ki, ha az más módszerekkel nem támasztható alá. A hagyományos röntgen képalkotásnak ma már inkább a szövődmenyként kialakuló akut hasi kórképek diagnózisakor van jelentősége. Laboratóriumi eltérések nagymértékben függenek a betegség aktivitásától: jellemző a leukocytózis, thrombocytózis, gyorsult vörösvértest sedimentatio, az akut fázis fehérjék (pl.: C-reaktív protein) megemelkedése. A differenciál diagnózis szempontjából hasznosak lehetnek egyes széklet biomarkerek (pl.: calprotectin), de hazánkban jelenleg - finanszírozottság hiányában - még nem képezhetik a rutinvizsgálat részét.

A betegség súlyosságának megítélése céljából különböző betegség aktivitási pontrendszereket használhatunk. Ezek segítenek objektívizálni a beteg állapotát, utat mutatnak a terápiás döntéshozatalban és információt nyújtanak a várható prognózisról. A gyakorlatban használt score rendszerek a klinikai megjelenést, a tüneteket, a laboratóriumi eltéréseket veszik alapul.

A CD betegség aktivitásának megítélésére legelterjedtebb a Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (33) (1. táblázat). 0-150 pont között klinikai remisszióról, 151-220 pont között enyhe, 221-450 pont esetében közepes, 450 pont felett súlyos betegségről beszélünk. Az alkalmazott kezelést 70 CDAI pont változás esetén tekintjük hatékonynak (terápiás válasz).

1. táblázat A Crohn-betegség aktivitási index (33)

CDAI – Crohn’s Disease Activity Index	Szorzó
1. Laza, hasmenéses székletek száma az elmúlt 7 napban	x 2
2. Hasi fájdalom az elmúlt 7 napban (0: nincs, 1: enyhe, 2: tűrhető, 3: heves)	x 5
3. Általános közérzet az elmúlt 7 napban (0: jó, 1: megfelelő, 2: rossz, 3: nagyon rossz, 4: tűrhetetlen)	x 7
4. Crohn-betegséggel összefüggő tünetek száma: arthritis vagy arthralgia, iritis vagy uveitis, erythema nodosum vagy pyoderma gangrenosum, aphthoid stomatitis, analis fissura vagy fistula, tályog, egyéb fistula, 37,8 °C feletti láz	x 20
5. Hasmenés elleni gyógyszeresedés (pl.: diphenoxylat, loperamid) az elmúlt héten	x 30
6. Hasi rezisztencia (0: nincs, 2: kérdéses, 5: egyértelmű)	x 10
7. Hematokrit (47-Ht% férfiaknál, 42-Ht% nőknél)	x 6
8. Testtömeg (1 – testtömeg / standard testtömeg x 100)	x 1

UC-ban a betegség súlyosságát leggyakrabban a Mayo score alapján osztályozzuk. A teljes Mayo score számításakor az endoszkópos képet is figyelembe vesszük. (2. táblázat). A betegséget 0-3 pont között inaktívnak, 4-6 pont esetén enyhének, 7-9 pontnál közepesen aktívnak, míg 9 pont felett súlyosnak tekintjük (34). A részleges vagy parciais Mayo score az endoszkópos subscore-t nem tartalmazza.

2. táblázat Colitis ulcerosa aktivitási indexe (34)

	0	1	2	3
Széklet	normál	1-2/nap	3-4/nap	5/nap
Rectalis vérzés	nincs	vércsíkok	egyértelmű vér	többnyire vér
Nyálkahártya	normál	enyhén sérülékeny	közepesen sérülékeny	spontán vérzések
Orvos általános megítélése	normál	enyhe	közepes	súlyos

A béltükrözés során látott makroszkópos megjelenés leírására külön pontrendszert alkalmazhatunk (pl.: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity- CDEIS, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease- SES-CD, postoperatíván használt, neoterminális ileumot megítélő Rutgeerts-score), azonban ezek közül nem mindegyik validált, és nem határoznak meg olyan határértéket, amelyek a terápiás ajánlások alapját képezhetnék. További probléma, hogy CD-ben a betegség transzmurális természetű, és a gyógyult nyálkahártya nem bizonyítja a mélyebb rétegek betegség-mentességét.

1.2. Terápiás lehetőségek

1.2.1. Általános terápiás megfontolások

A gyulladással járó bélbetegségek kezelésének döntéshozatalában figyelembe kell venni a betegség kiterjedését, súlyosságát, az esetlegesen társuló extraintestinalis tüneteket, a beteg általános állapotát, az aktuális és várható életminőségét.

Korábban a gyulladással járó bélbetegségek kezelésekor az elsődleges cél a klinikai tünetmentesség volt. Bebizonyosodott azonban, hogy az adott pillanatban mért klinikai remisszióval párhuzamosan sem az UC, sem a CD esetén nem jelent tényleges remissziót, hiszen emelkedett gyulladással járó paraméterek és egyértelműen aktív betegséget igazoló endoszkópos kép mellett is lehet a páciens tünetmentes. Prospektív vizsgálatok igazolták, hogy a mélyebb remisszió, nevezetesen a mucosa-gyógyulása korrelál legjobban a manapság elfogadott hosszú távú célokkal: a műtétek és kórházi felvételt igénylő akut epizódok számának csökkentésével és a szteroid használat mérséklésével (35). Így a terápia alapvető célja a gyulladás megszüntetése, a nyálkahártya gyógyulásának elérése, valamint a relapsus megelőzése. Kezelési szempontból két fő megközelítést különböztetünk meg: a felépítő (ún. step up) stratégia esetén enyhe hatásfokú készítmények alkalmazásával kezdünk és fokozatosan építjük fel az erélyesebb terápiát. A leépítő (ún. top down) kezelési elv szerint a terápiás piramis fordított állású: kombinált immunszuppresszáns terápiát javasol a betegség kezdetekor, majd lépésről-lépésre építi le azt. A valós betegpopulációkon végzett klinikai vizsgálatok és megfigyelések alapján azonban egyik stratégia sem tekinthető kizárólagosan jónak. Az aktuális általános állapot, anamnesztikus adatok és prognosztikus tényezők alapján választunk a két stratégia közül,

és a mai álláspont szerint az akcelerált step up – azaz a megfelelő prognosztikai markerek alapján választható erélyes kezelés alkalmazása tűnik ideálisnak.

Aktív, enyhén- közepesen súlyos betegség esetén, különösen colitis ulcerosában bizonyítottan hatékony a remisszió elérésében és fenntartásban az **5-aminosalicilát (5-ASA)** kezelés. CD esetén az eredmények kevésbé egyértelműek. Az 5-ASA a nukleáris receptor PPAR- γ (peroxysome proliferator activated receptor- γ) aktiválásán keresztül fejti ki hatását: a PPAR- γ aktiválódva a sejtmagba transzlokálódik, csökkenti az NF- κ B transzkripcióját és a gyulladásos citokinek, leukotriének, prosztaglandinok produkcióját (36). Az elsőként alkalmazott 5-ASA készítmény a sulfasalazin volt, amely esetében a gyulladásgátló hatású 5-aminosalicilátot diazo kötéssel antibiotikus hatású sulfapiridinnel kapcsolták össze. A sulfonamid komponens terápiás hatásán túl felelős elsősorban a mellékhatásokért is. Az 5-ASA készítmények orális és lokális (kúp, hab, enema) formában is alkalmazhatóak. A per os szerek aszerint, hogy hol fejtik ki hatásukat különböző technológiai módosításokon mehetnek keresztül: a pro-drughoz kötött 5-ASA, (amilyen a sulfasalazin, Salasopyrin) ellenáll a gyomorsavnak és nem szívódik fel a vékonybélből, legmagasabb intraluminalis szintje a distalis colonban és rectumban alakul ki, így itt fejti ki leginkább a hatását. A másik lehetőség (pl.: mesalazin esetében) a felszívódás szabályozására az, ha a készítményeket különböző akrilgyantával vonják be (Salofalk), amely következtében a hatóanyag pH függő módon szabadul fel és a vékonybél proximális részén fejti ki hatását. Amennyiben bevonó szerként etilcellulóz membránt használnak (pl.: Pentasa) mikrogranulátumok jönnek létre, így a vékonybélben a készítmény 25-50%-a, a colonban 75-50%-a válik szabaddá. Új technológia a multi-matrix system, amely során a mesalazint hidrofób és hidrofil mátrixba ágyazzák, amit külső burok vesz körül, ez lassú felszabadulást tesz lehetővé és 24 órás gyógyszerhatást eredményez (37).

A súlyosabb, bázisterápiára nem reagáló IBD-s betegek esetében akut shub alkalmával **kortikoszteroid** terápia bevezetésére lehet szükség. A glükokortikoidok hatása igen szerteágazó: citoplazmatikus receptorhoz kötődve down-regulálják a pro-inflammatorikus géneket (pl.: IL-2, IL-6, TNF- α), valamint aktiválják az anti-inflammatorikus folyamatokat. Immunszuppresszív hatásukat a humorális és a celluláris immunválasz együttes gátlásán keresztül fejtik ki. A szervezetben kifejtett szisztémás

hatásuk több szervrendszert érint. Befolyásolják az anyagcsere folyamatokat: fokozzák a fehérjelebontást és a glükoneogenezist, csökkentik a glükóztoleranciát, gátolják az extrahepaticus proteinszintézist, emelik a vérben a triglicerid- és koleszterin szintet, megváltoztatják a testen belüli zsírszövet eloszlását, centrális zsírfelszaporodást okoznak. Gátolják a kalcium felszívódását a bélből és a vesékből történő reabszorpcióját, ami végső soron a csontállomány csökkenéséhez vezethet. Az osteoporosis kialakulásához a következményes hyperparathyreosis is hozzájárul. Mérsékeltén ugyan, de mineralokortikoid-szerű hatásuk is van: a nátrium- és vízretenció, valamint hypokalaemia is létrejöhet. Metabolikus hatásaikon túl számos egyéb mellékhatásukat is ismerjük, többek között sebgyógyulást gátolják, striák, acnék megjelenését okozzák, aszeptikus csontnekrózis, peptikus ulcus és cataracta kialakulásának esélyét növelik. A klinikai gyakorlatban használt szintetikus glükokortikoszteroidok kémiai szerkezete különböző, ami döntően befolyásolja a hatásukat is. Az élettani körülmények között is termelődő hydrokortizonnál (kortizol) a prednisolon négyszer, az oralis és vénás formában is elérhető metilprednisolon pedig ötször hatékonyabb gyulladásgátló hatással rendelkezik. A szisztémás mellékhatások elkerülésére a máj first-pass mechanizmusa révén gyorsan metabolizálódó szteroid készítményeket fejlesztettek ki: a budesonid a prednisolonnál tizenötször, kortizolnál kétszázszor nagyobb affinitással kötődik a receptorhoz, szisztémás hatása pedig csak 10-15% (37). A szteroid készítmények alkalmazhatóak lokális kezelésként (pl.: distalis és bal oldali colitis ulcerosában hab vagy enema formájában). Kiterjedt betegség vagy súlyosabb fellángolás esetén szükség lehet oralis vagy intravénás szteroid készítmények alkalmazására is. Ileocoecalis CD betegség esetén a budesonid készítmények hatékonynak bizonyultak, mint indukciós kezelés. Kortikoszteroidok fenntartó kezelésként vagy relapsus-prevenációs céllal történő tartós alkalmazása nem javasolt a fent részletezett, súlyos szövődmények és hosszútávú hatásaik miatt. A gyógyszeres kezelés gyors megvonása esetén mellékvese-elégtelenség léphet fel, ezért az alkalmazott dózist fokozatosan kell leépíteni. Az European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) álláspontja alapján szteroid refrakternek tekinthető az a beteg, akinél 1mg/kg/napi prednisolonnak megfelelő, 2 héten át tartó kezelés mellett is aktív a betegség. Szteroid dependenciáról akkor beszélhetünk, ha a beteg relapsus nélkül nem képes a napi 10 mg prednisolonnak megfelelő (vagy budesonid esetében 3mg/nap)

dózis alá csökkenteni az alkalmazott szteroid kezelést, vagy a szteroid leállítását követő 3 hónapon belül ismételt fellángolása jelentkezik (38).

A terápiás lépcső következő fokát az immunmoduláns kezelés jelentheti. Az **azathioprin (AZA)** és **6-merkaptopurin (6-MP)** purin antimetabolitok, amelyek a DNS szintézis gátlásán keresztül fejtik ki citosztatikus és immunszuppresszív hatásukat. Az AZA prodrug, nem enzimátikus úton 6-MP-vé alakul. A 6-MP lebomlása során három metabolit keletkezik (6-metil merkaptopurin, 6-thiouracil és 6-thioguanin), ez utóbbi felel a terápiás hatásért. A metabolizmust döntően meghatározó enzim a thiopurin –S metiltransferáz, amely aktivitása genetikailag meghatározott: csökkent enzimaktivitás mellett fokozódik a szerek terápiás hatása és a mellékhatások (myeloszuppresszió, májkárosodás, akut pancreatitis) kockázata. Ezért ezen betegeknél fontos a gondos követés: a klinikai tünetek mellett a vérképet, a pancreas- és májfunkciós enzimértékeket kell elsősorban monitorozni. Az AZA kezelés legfontosabb terápiás haszna a remissziófenntartó hatás (39). Az ECCO ajánlás alapján CD-ben kiterjedt betegség esetén kezdetektől, valamint a szteroidkezelés utáni relapsus esetén, UC-ben a szteroid refrakter és dependens esetekben javasolt (38, 40). Az AZA kezelés hátránya, hogy hatása elnyújtottan (3-6 hónap, átlagosan 16 hét alatt) alakul ki. A **methotrexat (MTX)** szintén a DNS szintézist gátolja, más mechanizmussal: folsav antagonistaként a dihidrofolát reduktáz enzimet gátolja. Nagy dózisban a MTX citotoxicus és antiproliferatív hatású, kis dózisban immunmodulánsként működik. Az enyhébb mellékhatások (hányinger, hasi diszkomfort) mellett kb. 10%-ban hepatotoxicitás jelentkezhethet, ezért a betegek szoros követése itt is elengedhetetlen. Az MTX CD-ben bizonyult hatékonynak, elsősorban AZA vagy 6-MP kezelésre nem reagáló, vagy mellékhatást mutató, krónikusan aktív vagy rekurráló betegség esetén használjuk (41).

A **ciklosporin** a calmodulin-dependens calcineurin gátlásán keresztül több transzkripciós faktor inhibíciójához vezet, ami pedig a citokin gének aktivációjának csökkenését és T-sejt funkció gátlást okoz (42). A ciklosporin kezelésnek elsősorban súlyos, terápiareszisztens UC kezelésében van létjogosultsága. Szűk terápiás szérumszint-tartomány miatt a gyógyszer szint beállítása szükséges. Főbb mellékhatásai közé tartozik a nephrotoxicitás, anafilaxia és fokozott infekciójajlam.

1.2.2. Anti-TNF- α terápia

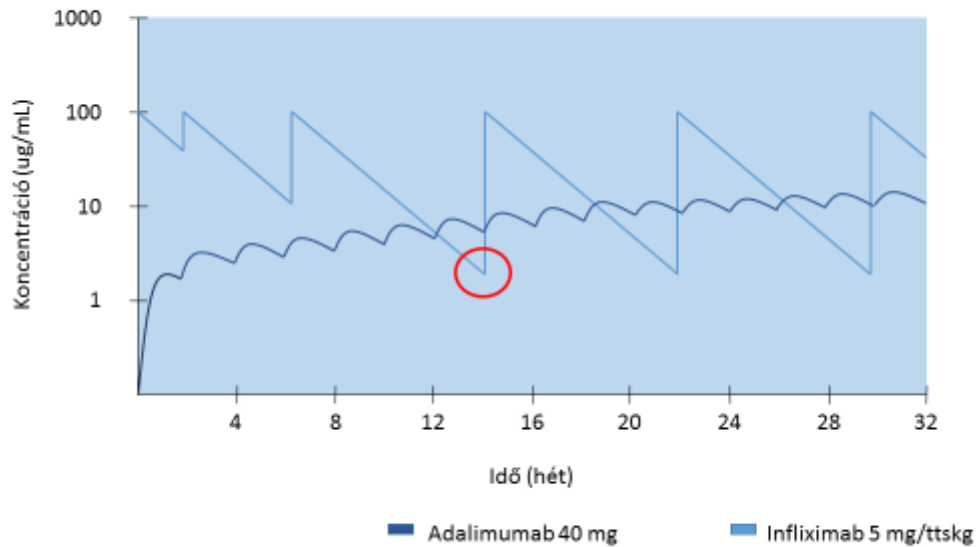
Tágabb értelemben minden olyan terápiát biológiai kezelésnek nevezhetünk, ami a szervezet válaszreakcióját módosítja. A szűkebb értelmezés szerint biológiai terápián elsősorban biotechnológiai módszerekkel előállított monoklonális antitestek alkalmazását értjük. Az utóbbi évtizedek jelentős fejlődést hoztak a gyulladásos bélbetegek kezelésében, a biológiai terápia térhódításával új lehetőségek nyíltak meg. A gyulladásos citokinek monoklonális antitestekkel történő blokkolását számos gyógyszervizsgálat tanulmányozta, a gyulladásos bélbetegségekben mind a mai napig azonban a legszélesebb körben alkalmazott hatóanyagcsoport az anti-TNF- α szerek. A TNF-alfa akut fázis protein, proinflammatorikus citokin, amely az IBD kórélettanát leíró 1.1. fejezetben részletezett módon igen fontos szerepet játszik a betegség tüneteinek kialakításában, és a gyulladásos reakció fenntartásában. Az IBD pathomechanizmusában betöltött kulcsszerepe miatt a TNF- α gátlás a biológiai terápia egyik ideális célpontja. A TNF- α ellenes antitestekről az első eredményeket 1995-ben közölték van Dullemen és munkatársai (43). Az első anti-TNF szer az infliximab (IFX) volt, amely egy IgG1 típusú, humán-murin kiméra monoklonális antitest. A molekula 75%-a emberi komponensű, 25%-a pedig egérből származik. Az IFX a TNF- α molekulához kötődve hatástalanítja azt, in vitro körülmények között pedig elősegíti az aktivált T-sejtek apoptózisát. Elsősorban a hagyományos kezelésre nem reagáló vagy szteroid-függő betegeknél indokolt használatuk. Az extraintestinalis tünetek közül az arthritises panaszok, a pyoderma gangrenosum, valamint az erythema nodosum tüneteit is enyhítik. Klinikai gyakorlatban intravénás formában adagoljuk, indukciós terápia esetén 5 mg/ttkg dózisban a 0, 2, 6. héten, majd a fenntartó kezelés során 8 hetente kerül alkalmazásra. Hazánkban 2015-ben került bevezetésre az infliximab ún. biohasonló (bioszimiler) formája (Inflectra[®]). A biohasonló gyógyszereket az originális biológiai gyógyszerektől különböző biotechnikai úton állítják elő. A szigorú előírások miatt a legtöbb tulajdonságukban (pl.: aminosav-sorrend) és fiziko-kémiai, illetve biztonságossági jellemzőkben meg kell egyezniük az eredeti készítménnyel. Ugyanakkor fehérje természetük miatt pl.: glikolizációs tulajdonságaik eltérőek lehetnek az eredetiétől, de valószínűleg nem jobban, mint a 10 éve és a napjainkban gyártott „eredeti” biológiai gyógyszerek egyes molekulái. Néhány éves tapasztalatunk azt mutatja, hogy klinikai határfokban, mellékhatás profilban az anti-TNF bioszimilerek az eredeti molekulák tulajdonságaitól nem különböznek, de

hosszútávú adatok természetesen még nem állnak rendelkezésünkre. A bioszimilerek adagolási módjukban megegyeznek a generikus készítményekkel.

Az adalimumab (ADA) az IFX-el ellentétben teljesen humán eredetű, rekombináns DNS technológiával előállított monoklonális antitest. Az IFX-tól eltérően subcutan formában, testtömegtől függetlenül, egységes dózisban adagoljuk. Az indukciós kezelés során a 0. héten 160 mg-ot, majd 2. héten 80 mg-ot, ezt követően minden 2. héten 40 mg ADA-t kap a beteg, amelyet akár saját magának is adagolhat subcutan injekcióként. A subcutan adagolás során a felszívódás egyenletlensége miatt megközelítőleg az alkalmazott dózis 64%-a hasznosul, a gyógyszer szérumszintje a beadástól számított 2-8 nap alatt éri el legmagasabb szérumkoncentrációt (44).

Mind az ADA, mind az IFX az emberi szervezetbe jutva főleg az extracelluláris térben oszlik el, tekintettel arra, hogy viszonylag nagy a molekulásúlyuk (megközelítőleg 150 kilodalton) és hidrofil molekulák, nem lépnek át a sejtmembránon. Szintén a nagy molekulaméretnek köszönhetően az anti-TNF- α molekulák nem választódnak ki a vesén vagy a májon keresztül, eliminációjuk proteolitikus úton zajlik. Amennyiben szolúbilis antigénekhez (pl.: citokinekhez) kötődnek közvetlenül kiválasztásuk lineáris farmakokinetikát mutat, míg a ritkábban előforduló receptor-mediált és internalizáció következtében kialakult elimináció gyors, idő-függő, nem-lineáris eliminációhoz vezet (45).

Irodalmi adatok alapján a főként lineáris farmakokinetikát mutató TNF- α inhibitorok esetén a testfelszín és testtömeg befolyásolhatja a kiválasztást. A testtömeggel azonban nem egyenes arányban változik a clearance mértéke, ez arra utal, hogy a testösszetétel különböző paraméterei (pl.: a zsírmennyiség testtömeg) befolyásolhatják a farmakokinetikai változásokat, és ezzel a szérumszint állandóságát (46). A kiméra antitestek esetében szérum-koncentráció felezési ideje 10-14 nap, a humán antitesteké 10-20 nap közé tehető (47-49). Egyes vizsgálatok alapján az anti-TNF- α szérum koncentrációja összefüggésben áll a klinikai, biokémiai és endoszkópos remisszió mértékével: a készítmények ún. szérum völgykoncentrációja (angol terminológiával élve a „trough level” szint-TL) prediktív értékű lehet (50).



2. ábra Adalimumab és infliximab szérumszint és völgykoncentráció, Tracey és munkatársai nyomán (51)

A völgykoncentráció (ún. trough szint-TL) alatt azt a legalacsonyabb plazmakoncentrációt értjük, amely a soron következő kezelés beadása előtt mérhető. (2. ábra) A csökkent völgyszintek háttérében leggyakrabban az anti-TNF- α ellen kialakuló autoantitestek megjelenése áll. Autoantitesteken belül hatásuk alapján megkülönböztethetünk nem neutralizáló és neutralizáló antitesteket, ez utóbbi csökkenti a funkcionális anti-TNF- α koncentrációt. Megjelenési és fennállási idejük alapján elkülönítünk tranziens és perzisztens autoantitesteket. Kombinált immunszuppresszáns kezelés (pl.: azathioprin és anti-TNF terápia) esetén csökken az autoantitestek képződésének esélye (52). Kevésbé vizsgált kérdéskör, hogy milyen egyéb tényezők befolyásolhatják a TNF- α gátlók szérumszintjét. Elképzelhető, hogy a betegek antropometriai adottságai, a tápláltsági állapota és testösszetétel paraméterei is hatással vannak a plazma gyógyszerszintjére.

Az optimális anti-TNF α völgykoncentrációról jelenleg még nincs egységes nemzetközi konszenzus, de gyakran alkalmazott cut-off érték a 3 µg/mL szérumszint (52), az ADA optimális völgykoncentrációjának a 3-7 µg/mL, az IFX-nél a 3,8-8 µg/mL

közti értékeket tartják (53, 54). Bizonyos források ennél magasabb értékeket jelölnek meg kívánatosnak: az IFX esetén a 6 µg/mL, ADA esetén a 8 µg/mL feletti koncentrációt (55). Az egyes közlemények egyetértenek azzal kapcsolatosan, hogy <3 µg/mL TL érték esetén a klinikai válasz és mucosa-gyógyulás rosszabb eséllyel következik be. Rövidtávon (2-6 hét) a betegek mintegy kétharmadánál, középtávon (fél év) a betegek 30-50%-ánál, ennél hosszabb ideig pedig csak körülbelül a betegek harmadrésznél érhető el a biológiai kezeléssel remisszió (56). A kezelési programból - a rövid- és hosszú távú szövődmények jelentkezése mellett – leggyakrabban a hatásvesztés miatt esnek ki a betegek. Primer non-response-ról az első két indukciós dózis eredménytelensége esetén, szekunder non-response-ról az indukciós terápiára már klinikai választ mutató, újonnan fellépő hatásvesztés esetén beszélünk. A hatásvesztésen kívül a kezelés befejezéséhez vezethet különböző mellékhatások megjelenése is. A rövid távú mellékhatások közül az allergiás reakciók, súlyos esetben az anafilaxia és a fertőzésekre való fogékonyság emelendő ki. Hosszútávú szövődményeket vizsgálva felmerült malignoma kialakulásának fokozott kockázata. A melanoma kialakulásának rizikója 1,3-szorosnak bizonyult az anti-TNF- α terápia mellett. A lymphoma kockázatára vonatkozóan eltérőek az irodalmi adatok, mindeddig nem sikerült egyértelműen bizonyítani, hogy a TNF- α és egyéb immunszuppresszáns terápia önálló vagy együttes alkalmazása fokozná hematológiai malignóma kialakulásának esélyét (57). A kombinált kezelés egyes eseteiben beszámoltak a nagy malignitású ún. hepatosplenicus T- sejtés lymphoma megjelenéséről fiatal férfibetegeknél (58). Egyéb daganatok előfordulásával mindeddig egyértelmű összefüggés nem igazolódott.

További TNF- α blokkolók a certolizumab, az onarcept és az etanercept (szolúbilis TNF- α receptor). Előbbi IBD indikációban nem finanszírozott az Európai Unióban, utóbbi kettőt pedig nem találták hatékonynak IBD-ben. Az egyéb támadáspontú biológiai szerek közé soroljuk a sejtadhéziós molekula blokkolókat, amelyek az aktivált immunsejtek szövetekbe vándorlását gátolják. Az első, még nem szelektív, ezért idegrendszeri szövődményeket okozó natalizumab után kifejlesztésre került a bélszelektív vedolizumab. A vedolizumab $\alpha 4\beta 7$ ellenes humanizált IgG1 antitest, amely a közepesen aktív CD és UC kezelésében bizonyult hatékonynak, 2016 óta elérhető hazánkban is. A valós életben történő klinikai alkalmazhatóságról gyűlnek a tapasztalataink (59). Proinflammatorikus interleukinek gátlása a jövőben potenciális

célpont lehet, pl.: az IL-12 és 23 gátló utsekinumab – mely egyedi méltányossági kérelem keretében szintén elérhető hazánkban.

Az IBD kezelésének legradikálisabb módja a műtéti terápia. Az egyre bővülő gyógyszeres palettának köszönhetően a műtétek száma csökkenő tendenciát mutat, azonban az UC-s betegek kb. 5-25%-ában, míg a CD betegek csaknem 50-80 %-ában műtetre kerül a sor (37). UC-ban a colectomia leggyakoribb indikációja a kezelésre nem reagáló, súlyos lefolyású gyulladás, vagy a (pre-) malignus elváltozások megjelenése. Míg UC-ben (nagy általánosságban) az operációk kuratív céllal történnek, CD-ben a műtéti beavatkozások elsősorban a szövődmények, pl.: stenosisok, sipolyok, tályogok elhárítására irányulnak, és nem jelentenek végleges betegségmentességet. A betegek nagy részének - hazai adatok szerint csaknem negyedének - ismételt operációkra lesz szükségük, éppen ezért jelentős hangsúlyt kap a takarékos, minél hosszabb bélszakaszt megtartó műtéti technika alkalmazása (5).

1.2.3. Táplálási ajánlások

A betegség pathomechanizmusa, növekvő incidenciája és népegészségügyi szerepe miatt is kiemelten fontos a megfelelő táplálkozás az IBD-s beteg körében. A téma jelentőségét az is jelzi, hogy 2017-ben az ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) új irányelveket fogalmazott meg a gyulladásos bélbetegek táplálkozására és a táplálásterápiára vonatkozóan (60).

Az IBD-s betegek gondozásában a személyre szabott táplálkozási tanácsadásnak hangsúlyos szerepe van. A betegek gyakran tartanak önszántukból, vagy orvosi előírásra túl szigorú étrendet. A túlkorlátozások tovább ronthatják az esetlegesen fennálló tápanyag- és vitaminhiányt. Az IBD-sek esetében is törekedni kell a kiegyensúlyozott étrend tartására, a megfelelő kalóriefogyasztásra, mikro- és makroelemek bevitelére. A legfrissebb irányelvek szerint sem szükségesek általános megszorítások, egyéni érzékenység és preferencia határozza meg az étrendi tanácsadást (60). A betegek megfigyelései alapján legjellemzőbb panaszt okozó élelmiszerek általában a tejtermékek, a teljes kiőrlésű gabonafélék, a zsíros, fűszeres, csípős élelmiszerek és aprómagvas gyümölcsök (61). Speciális étrendi megfontolások jöhetnek szóba akut shub esetén a betegség lokalizációjától és természetétől függően: striktúrázó betegség esetén a darabos és magas rosttartalmú ételek passage-zavart okozhatnak.

Amennyiben a megfelelő kalóriabevitelt (amely az ideális testtömegre számított 30 kcal/kg) tartósan nem sikerül elérni táplálásterápia bevezetése válhat szükségessé. Az orvosi táplálásterápiának alapvetően két formáját különböztetjük meg: az enterális és parenterális formát. Enterális táplálás történhet orális tápszer formájában, valamint nasogastricus szondatáplálás segítségével. A gyermekkori Crohn-betegség kezelésében elfogadott terápia lehetőség a kizárólagos per os tápszerrel történő enterális táplálás (exkluzív enterális táplálás - EEN), mivel hatékonysága megegyezik a szteroidkezelésével (62). Ezzel szemben felnőtt CD betegek körében a kizárólagos enterális táplálás nem bizonyult hatékonynak (63). Parenterális táplálásról intravénás tápszeres terápia esetén beszélünk, a magas szövődésményráta és költség miatt a parenterális táplálás válogatott esetekben javasolt.

A makrotápanyagokon túl az IBD-s betegek esetében hangsúlyt kell fektetni a vitamin- és nyomelempótlásra, mivel a felszívódási zavar és az esetleges hiányos táplálkozás miatt fokozottan lép fel a betegek körében B12-vitamin és folsavhiány, alacsony kalcium és D-vitamin-szint (64, 65).

1.3. Közép-és hosszú távú szövődésmények

A gyulladással járó bélbetegség természetéből, lefolyásából és az alkalmazott gyógyszeres terápiból fakadóan az akut szövődésmények megjelenésén túl közép- és hosszútávú következményekkel is számolnunk kell. Hosszútávú szövődésmények közé tartozik a daganat kialakulásának lehetősége: az IBD fokozott kockázatot jelent colorectalis carcinoma kialakulásának szempontjából. Egy 2001-es meta-analízis szerint az UC fennállásának első évtizedében a relatív kockázat 2%, 8% a második, és 18% a harmadik évtizedben (66). Újabb hazai adatok alapján a colorectalis daganatok kialakulása ennél ritkábban várható, a betegség kezdetét követő tizedik év végén a kockázat 0,6%-nak, húszadik évben 5,4%-nak, a harmincadikban 7,5%-nak bizonyult (67).

Középtávú szövődésményként a bélrendszert érintő gyulladás következtében kialakulhat felszívódási zavar, a véres székürítés vashiányos, microcyter anaemiához vezethet. A tartós inflammatio hatására hipoproliferatív anaemia léphet fel, amelyet telített vasraktárak ellenére alacsony szérumbasszint jellemez. Egy 150 vizsgálatot

felülről meta-analízis alapján az anaemia az IBD-ben szenvedők 6,2-73,7%-át érinti (68). További haematológiai probléma az alvadási rendszer valamennyi komponensét magába foglaló hyperkoagulációs állapot: az IBD aktív szakában fokozódik a thrombózis kialakulásának kockázata. Fokozott thrombocytosishoz vezethet maga a gyulladás és vashiány is, thrombocytá aggregáció gátló kezelést nem szoktunk alkalmazni.

1.3.1. Megváltozott csontanyagcsere

A csontszövet nem pusztán a szervezet mozgékony belső váza, de részt vesz a szervezet kalcium egyensúlyának biztosításában, teret biztosít a vérképző rendszernek és az osteoblast-osteoclast interakcióban szerepet játszó RANK (receptor aktivátor NF- κ B) rendszeren keresztül komplex immunológiai funkciókat is betölt.

A csontépítés és csontlebontás folyamata egészséges viszonyok között dinamikus egyensúlyban áll egymással. A csontanyagcserét hormonális úton a pajzsmirigy által termelt calcitonin és a mellékpajzsmirigy által termelt parathormon, valamint a vesében aktivvá váló D-vitamin szabályozza. A parathormon az osteoclastok működésének serkentésével a csontreszorpció fokozása által kalciumot szabadít fel, ezzel egyidőben D-vitamin jelenlétében fokozza a bélből a kalcium felszívást és a vesében a kalcium visszaszívását. A D-vitamin továbbá osteoclast-aktivitás serkentésével fokozza a csontbontást, emellett segíti csontmátrix fehérjéinek termelését és az ásványi anyagok beépülését a csontszövetbe. Gátolja az osteoblastok apoptosist, parathormon képződését - így összességében az egyensúlyt a csontképzés irányába billenti. A calcitonin a parathormon mindhárom hatásának ellenkezőjét feje ki.

A csontanyagcsere sejtszintű szabályozásáért a TNF és TNF receptor (TNFR) családdhoz tartozó citokin csoport a felelős. Ezek közül kiemelendő a TNF- α -t kötő TNFR1 és 2, valamint a csontanyagcserét befolyásoló receptor aktivátor NF- κ B ligandot (RANKL) kötő RANK és az osteoprotegerin (OPG). A pre-osteoclast felszínén elhelyezkedő RANK és RANKL kapcsolódása működésbe hozza az NF- κ B-t, amely az egyes géntermékek átírását serkentve elősegíti a prekursor sejtek érett osteoclastokká történő differenciálódását - ezáltal fokozza a csontlebontást. Ezzel szemben a RANKL szolubilis csapdareceptora, az osteoprotegerin kötődésével gátolja a fenti folyamatot. A RANKL a RANK és OPG molekulákhoz egyaránt képes kötődni. OPG-RANKL kötődés esetén kevesebb osteoclast differenciálódik, így csökken a csontbontó kapacitás. Tehát

RANKL-RANK kötés esetén fokozódik a csontreszorpció, míg az OPG-RANKL kötés esetén a folyamat a csontszintézis irányába tolódik. Az OPG/RANK/RANKL rendszer nemcsak a csontanyagcserében játszik fontos szerepet, hanem az immunrendszerrel is aktív kapcsolatban áll: bizonyos gyulladáscitokinek, mint például a TNF- α , indirekt módon gátolja az osteoblastok differenciálódását, a már kialakult osteoblastot apoptózisra serkenti, növeli az osteoclast prekursorok számát, elősegíti az osteoclastok fejlődését és csontbontó működését (69). Direkt úton növeli a RANKL expressziót, csökkenti a csontkollagének termelését és gyengíti az aktív D-vitamin csonthatásait is (70). A fenti mechanizmusok által a TNF- α -ának szerepe lehet az osteoporosis kialakulásában. Korábbi nemzetközi és hazai vizsgálatok eredményei is azt igazolták, hogy a TNF- α -inhibitor kezelés hatására a csont ásványi anyag tartalom növekedett (71, 72).

A csontok ásványi anyag tartalmát röntgensugárral működő osteodenzitometriás készülékkel, DEXA-val (dual x-ray absorptiometry) mérik, az összehasonlíthatóság kedvéért különböző számított értékekkel jellemzik. T-score-nak nevezzük az azonos nemű, fiatal felnőtt korban mért csúcs-csonttömegtől való eltérést standard deviációban. Z-score az azonos nemű és korú egészséges populációhoz viszonyított, standard deviációban megadott eltérést jelenti. Az osteoporosisról $<-2,5$ T-score, illetve <-2 Z-score esetén, míg osteopeniáról <-1 érték esetén beszélünk. IBD-ben az osteoporosis előfordulása megközelítőleg 5-40%, osteopenia pedig 16-77%-ra tehető (73-75). A csontállomány csökkenése fokozott csonttörési rizikóval jár: egy prospektív eset-kontroll tanulmány eredményei alapján a csigolyatörés esélye IBD betegeknél négyszer nagyobb, mint az egészséges kontroll-személyekben (76).

Gyulladásos bélbetegségben a csökkent csontdenzitás (bone mineral density, BMD) komplex kórtani folyamat következménye, az alapbetegséghez kapcsolható több tényező is csontvesztéshez vezethet ebben a betegcsoportban. A tartós gyulladás hatására a gyulladásos citokinek az NF- κ B aktivitásának befolyásolásával hatnak a csontanyagcserére. A vékonybelet érintő IBD-ben szenvedők, vagy a vékonybél rezekción átesett betegek esetében a felszívódási zavar részeként számolnunk kell kalcium és D-vitamin malabsorpcióval. Hypocalcaemia esetén a másodlagos hyperparathyreosis az osteoclast aktivációját tovább fokozza. A folyamatot rontja továbbá a betegség következtében kialakult csökkent fizikai terhelhetőség, mozgásszegény életmód, fizikai inaktivitás. Az IBD kezelésében használt

kortikoszteroidoknak jelentős szerepük van az osteoporosis kialakulásában. Kortikoszteroid kezelés csontkárosítása függ az alkalmazott dózis nagyságától és a kezelés időtartamától. A glükokortikoidok direkt és indirekt úton is befolyásolják a csontmetabolizmust. Indirekt módon gátolják az osteoclast termelődését akadályozó autokrin citokineket, valamint gátolják az insulin like grow factor 1 (IGF-1) termelését, amely az érett osteoclast működéséhez és a csontépítéshez szükséges (76).

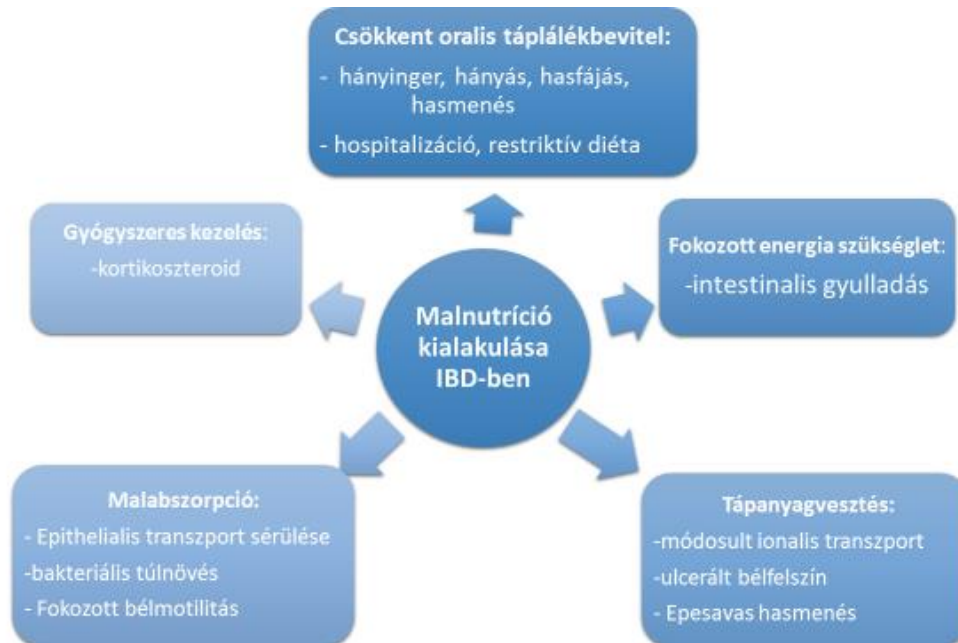
Nem elhanyagolható szempont továbbá, hogy a fiatal IBD-s betegek esetében a később bekövetkező nemi érés késleltetheti a csúcscsonttömeg elérésének időpontját. A gyulladással járó bélbetegségek esetében komoly problémát jelentő malnutrició és alacsony BMI, - ami elmarad az egészséges népességben mérhető BMI-hez képest - szintén befolyásolja csúcscsonttömeg elérését (77, 78).

1.3.2. Megváltozott testösszetétel, malnutrició

Malnutrició alatt olyan kóros tápláltsági állapotot értünk, amelyet egy vagy több tápanyag abszolút, vagy relatív hiánya, eltolódott aránya hoz létre. Az ESPEN a malnutrició kialakulása szempontjából három fő csoportot különböztet meg: gyulladással járó betegséghez társuló, gyulladással nem járó betegséghez társuló, valamint alapbetegség nélkül fellépő kóros tápláltsági állapotot (79).

A malnutrició kialakulásához számos tényező együttes hatása vezethet. Az IBD-s betegek körében gyakori jelenség a csökkent táplálékbevitel, amit egyrészt a csökkent étvágy, a hasi fájdalom és a hányinger okoz. Másrészt a tünetek enyhítését célzó restriktív diéta tartása és a gyakori hospitalizáció is hozzájárul a csökkent orális táplálékfelvételhez. Eközben az aktív betegség hatására nő az energiaszükséglet, a betegek tápanyagigénye a betegség súlyosságával együtt fokozódik. A malnutriciót tovább súlyosbíthatja, hogy a betegség természetéből kifolyólag sérül a bélnyálkahártya integritása, csökken a táplálék felszívására képes bélfelszín (80). Az epitheliális transzport folyamatok károsodásával csökken a tápanyagok felszívódása. Az ionális transzport mechanizmus sérülése következtében a béllumenben emelkedik az ionok koncentrációja, a folyadékbeáramlás pedig tovább fokozza a bélmotilitást (81). Az akut betegséghez társuló gyulladás következtében a bélnyálkahártya ulcerálódik, a sérült nyálkahártyán keresztül a széklettel jelentős vér- és fehérjemennyiség távozik. Az ilealis megbetegedéshez továbbá epesavas sók által kiváltott hasmenés is társulhat, amely lipid- és zsírban oldódó vitaminhiányt

okozhat. Felszívódást ronthatják a betegség következtében kialakuló fistulák, vagy az esetleges bélrezekció által létrejött csökkent bélhossz. A malnutríció kialakulásához a tartós gyulladás folyamata is hozzájárul. A betegség pathogenezisében számos proinflammatorikus citokin vesz részt, amelyek közül bizonyos interleukinek, főleg az IL-1 és a TNF- α kifejezett étvágycsökkentő hatással bírnak, valamint a metabolikus egyensúlyt a katabolizmus irányába billentik (82).



3. ábra Malnutríció kialakulásához vezető tényezők gyulladásos bélbetegség esetén, Scaldaferrri és munkatársai alapján (83)

Egyes vizsgálatok alapján CD betegek esetében a lipid oxidáció fokozódik, míg a szénhidrát oxidáció mértéke csökken (84). A kóros tápláltsági állapothoz hozzájárul az érintett betegek csökkent fizikális aktivitása, valamint a gyulladásos bélbetegségek kezelésében alkalmazott különböző terápiás szerek mellékhatása (pl.: kortikoszteroidok a zsírsavcsere befolyásolva centrális elhízást okozhatnak, proteolitikus hatásuk az izomtömeg csökkenéséhez vezethet). (lsd.: 3. ábra)

A tápláltsági állapot felmérésének legegyszerűbb (de pontatlan) módszere a testtömeg, valamint a BMI meghatározása. A BMI származtatott érték, a kilogrammban mért testtömeg és a testmagasság méterben megadott négyzetének hányadosa (kg/m^2),

amely segítségével a testtömeget testmagasságtól függetlenül értékelhetjük. A BMI alapján különböző tápláltsági kategóriákat különböztetünk meg, ezeket 3. táblázatban tüntettem fel.

3. táblázat Tápláltsági állapot a BMI kategóriák szerint (79)

<18,5 kg/m ²	súlyos alultápláltság
18,5-19,9 kg/m ²	mérsékelt alultápláltság
20,0-24,9 kg/m ²	normál tartomány
25,0-29,9 kg/m ²	túlsúly
30-34,9 kg/m ²	I. fokú elhízás
35,0-39,9 kg/m ²	II. fokú elhízás
≥ 40,0 kg/m ²	III. fokú elhízás

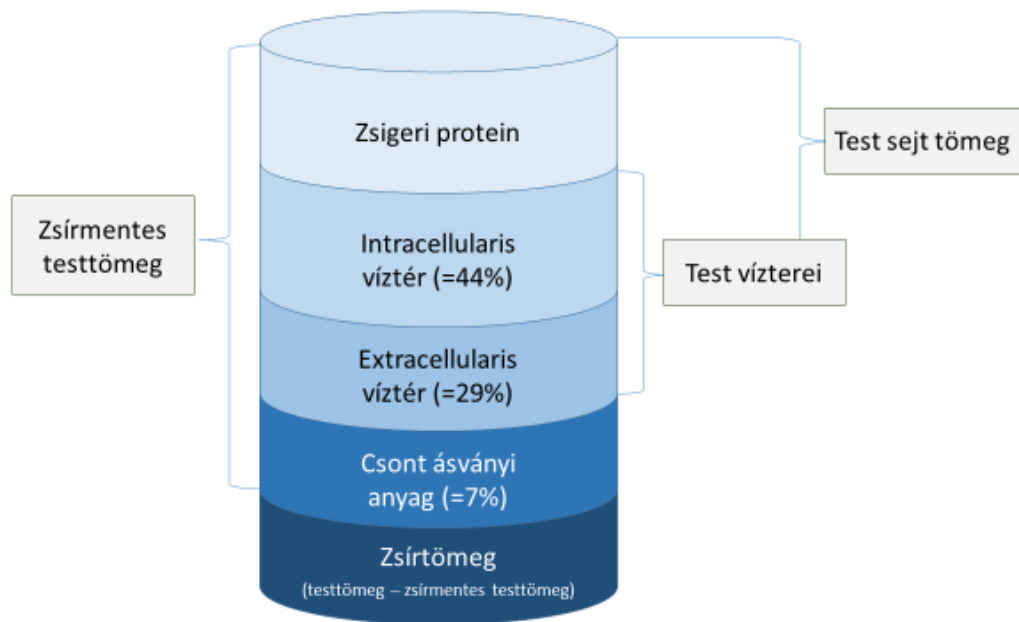
Az ESPEN ajánlása szerint minden kórházba kerülő vagy járóbeteg gondozáson megjelenő páciens tápláltsági állapotát fel kell mérni és követni kell (85). A malnutrició kockázatának felmérésére több, az egészségügyi személyzet által könnyen kezelhető, validált kérdőíves módszer áll rendelkezésre. Ezek közé tartozik az idősek körében alkalmazott Mini Nutritional Assessment (86), vagy a kórházi körülmények között használható Nutritional Risk Screening 2002 (87) és a Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (88).

A különböző kérdőíves módszerek közös vonása, hogy az aktuális testtömeget, az elmúlt időszakban bekövetkező testtömegváltozást és a várható táplálékbevitelt veszik alapul. Marian és munkatársai 32 kérdőíves módszert vizsgáltak egy meta-analízis keretein belül, és arra következtetésre jutottak, hogy a felnőtt betegek körében a MUST jól alkalmazható módszer (89). A MUST kérdőív 3 egyszerű, gyorsan megválaszolható kérdésre épül: az aktuális BMI-re (0 pont ha > 20 kg/m²; 1 pont ha 18,5-20 kg/m²; 2 pont ha < 18,5 kg/m²), az elmúlt 3-6 hónapban bekövetkező testtömeg csökkenés mértékére (0 pont ha < 5%; 1 pont ha 5-10%; 2 pont ha > 10%), és az akut betegség táplálékbevitelre tett hatására (0 pont ha nincs akut betegség és megfelelő a tápanyagbevitel, különben 2 pont). Az így kapott pontszámokat összeadva 0 pont alacsony rizikót, 1 pont közepes rizikót, 2-6 pont magas rizikót mutat. (lsd.: 1. melléklet)

A BMI alapú kérdőíves módszer mindennapi gyakorlatban hasznos eszköz a malnutrició egyszerű becslésére, azonban hátránya, hogy sem az életkori, sem a nemi különbségeket nem veszi figyelembe, valamint a testösszetétel paraméterek arányáról sem nyújt információt. Normális, vagy akár emelkedett testtömeg esetén is fennállhat kóros testösszetétel, így ennek ismerete a klinikai gyakorlatban hasznos lehet. Az aktuális, 2016-ban publikált ESPEN ajánlás a malnutrició meghatározásánál már figyelembe veszi a testösszetétel változását is: „A malnutrició hiányos tápanyagbevitel miatt bekövetkező megváltozott testösszetétellel (csökkent zsírmentes testtömeg) és testsejttömeeggel jellemezhető állapot, amely csökkent fizikai és mentális funkciókhoz vezet, és rontja a betegségek kimenetelét” (79).

Az emberi testet két fő kompartmentre oszthatjuk: a testzsírra (body fat-mass, BFM), és a zsírmentes testtömegre (fat-free mass, FFM). A kompartmentek megoszlása között jelentős egyéni különbségek lehetnek nemre és korra tekintettel (90). Az FFM testünk kb. 80%-át teszi ki, elsősorban a viscerális és vázizomzat (skeletal muscle, SM-egyéniileg változó mértékben), kb. 7% csontszövet és 60-70%-ban a test folyadéktartalma alkotja. Ez utóbbi tovább osztható intra- és extracelluláris folyadékra (30% intracellular water, ICW; 40% extracellular water, ECW; lsd: 4. ábra). A test sejtömege, a body cell mass (BCM) paraméter alatt az aktív anyagcserét folytató sejtek (az izomzat, belső szervek és központi idegrendszer sejtjeinek) összességét értjük.

Az egyes testzsír és izomtömeget jellemző paraméterekből további indexértékek kalkulálhatóak a BMI számításával analóg módszerrel (paraméter (kg) / méterben kifejezett testmagasság²). Az így kapott indexek (fat-free mass index: zsírmentes testtömeg index, FFMI; body fat mass index: zsírtömeg index, BFMI; skeletal lean mass index: szárazanyag tömeg, SLMI; skeletal muscle mass index: vázizom index; SMI), lehetővé teszik a paraméterek testmagasságtól független összehasonlítását.



4. ábra Az emberi szervezetet alkotó fő kompartmentek, Thibault és munkatársai nyomán (91)

A főbb testkompartmentek (így az izom-, zsír- és csontszövet) nem pusztán strukturális vázát alkotják testünknek, hanem metabolikusan aktív szervekként is funkcionálnak. Az anyagcsere folyamatok és energiagazdálkodás egyensúlyának fenntartása érdekében komplex sejt-szignalizációs hálózatokon keresztül egymással kölcsönös interakcióban állnak. A vázizomszövetről beigazolódott, hogy autokrin, parakrin és endokrin szervként is működik: fizikai aktivitásra a vázizom rostjai hormonszerű miokineket termelnek (pl.: IL-6, IL-8, IL-15, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Leukemia Inhibitory Factor), amelyek anti-inflammatorikus hatással is bírnak (92, 93). Krónikus gyulladás esetén az izomszövet fehérje anyagcséréje felborul: a fehérje szintézis- és degradáció egyensúlya a leépülés irányába tolódik el. A gyulladásos folyamatban felszabaduló TNF- α és IFN- γ az NF- κ B útvonalon serkentik a fehérjelebontást az ubiquitin-proteaszóma rendszeren keresztül (83). Másrészt az inzulin/GH/IGF1 rendszerre hatva csökkenti az IGF1 szintjét, aminek hatására az izom- és májszövetben növekedési hormon rezisztencia lép fel. Ez az mTor útvonal down-regulációja által a proteolitikus enzimek felszaporodásához és fokozott proteolízishez vezethet (94). A protein-metabolizmus egyensúlyának felborulása hosszútávon a szervezet izomtömegének jelentős csökkenését okozza. A vázizom mennyiségének és

funkcionális képességeinek generalizált csökkenésével járó progresszív tünetegyüttest nevezünk sarcopeniának. A sarcopenia háttérében számos kórok húzódnak, kialakulásában többek között szerepet játszhat a malnutríció, az immobilizáció és a csökkent proteinszintézis. Az európai ajánlásoknak megfelelően primer sarcopeniáról, vagy korhoz-társuló sarcopeniáról beszélünk, ha a sarcopenia geriátriai folyamatokhoz társul. Szekunder sarcopenia esetében az izomtömeg csökkenését fennálló betegség (tartós gyulladás, malignitás, endokrin kórok) okozza. A sarcopenia diagnózisát a testösszetétel vizsgálatok által (ld. később) meghatározott csökkent izommennyiség és kézi izomerő mérővel vizsgált izomerő csökkenés alapján állíthatjuk fel (95). A vázizom és a szervekben lévő viscerális izom kórosan csökkent mennyisége nem csak az egyes szervek és szervrendszerek működését befolyásolja, de emeli a fertőzésekre való fogékonyságot (96), a hospitalizációs kockázatot (97), a postoperatív szövődmények kialakulásának rizikóját (98), ezáltal csökkent túlélési esélyhez vezet. Ezen kívül a megfelelően táplált társaikkal összevetve a sarcopen betegek rosszabb mindennapi életminőségről számolnak be (91, 99, 100). Ezért az ESPEN a tápláltsági állapotokról szóló, összefoglaló ajánlásaiban az alacsony BMI mellett bevezette a visceralis- és vázizom mennyiségi hiányára vonatkozóan az alacsony zsírintes testtömeg index (FFMI) használatát is, férfiak esetében 17 kg/m^2 , míg nőknél 15 kg/m^2 határérték megjelölésével (79).

A csökkent zsírintes testtömeg a test többi kompartmentjének működését is befolyásolja mind direkt, mind a molekuláris kommunikáció útján, indirekt módon. A sarcopenia fokozhatja a csont demineralizáció folyamatát és emeli a csonttörések kockázatát (101). Bryant és munkatársai IBD-s betegek körében végzett vizsgálata alapján a CD betegek 30%-át, az UC-ban szenvedők 36%-át érintette az osteopenia. A csökkent zsírintes testtömeg és BMI az osteopenia és osteoporosis kialakulásában független predikciós faktornak bizonyultak (102).

A zsírszövet esetében a klinikai képet színesíti az utóbbi években bevezetett „sarcopenias obezitás” fogalma, amely alatt az extrém magas BMI-hez társuló határérték alatti izomtömeget értjük (103). Sarcopen obezitás fennálltakor a két kór állapot rizikótényezői hatványozottan hatnak, így az érintett betegek kiemelten veszélyeztetettek.

A zsírszövetet korábban passzív energiaraktárnak tartották, később azonban számos, pleiotrop funkcionális szerepe igazolódott a metabolikus- és immunfolyamatokban. A zsírszövet részt vesz az immunválasz létrejöttében az immunsejtek aktiválásával és a lymphocyták differenciálódásának elősegítésével. A metabolikus egyensúly fenntartása érdekében az adipocyták különböző növekedési faktorokat, citokineket, komplement faktorokat, mátrix- és membránproteineket termelhetnek, ezeket összefoglaló névvel adipokineknek hívjuk. Egyik, az adipocyták által szekretált képviselőjük a leptin, amely központi idegrendszerre hatva a testtömeg változását szabályozza. Újabb vizsgálatok szerint a gyulladásos reakcióban is szerepet játszik: a gyulladt vastagbél nyálkahártya epitheliális sejtjei is termelnek leptint, amelyet a béllumenbe választanak ki (104). A luminális leptin aktiválja a proinflammatorikus NF- κ B transzkripciós faktort. Állatkísérletekben a leptin akut gyulladásra jellemző bélfal károsodást és neutrofil infiltrációt okozott. Másik jelentős zsírszövet által termelt adipokin a resistin, amely a bakteriális lipopoliszacharidáz aktiválásával serkenti TNF- α produkciót. A zsírszövet szervezeten belüli eloszlásának is ismerjük a pathofiziológiai jelentőségét: a centrális, főleg hasi régiót érintő obezitás növeli a kardiovaszkuláris események rizikóját. Megemlítendő még a sajátos, de CD-ben szintén gyakran előforduló jelenség, az úgynevezett „creeping fat”, vagyis a mezenteriális zsírmennyiség BMI független megnövekedése (105). Egyes vizsgálatok korrelációt mutattak a zsírszövet felszaporodás mértékével és a betegség aktivitásával, a transmuralis gyulladás és a szövődmények (strikturák és fistulák) súlyosságával (106).

Az utóbbi évtizedekben a zsírszövet csontanyagcserére gyakorolt hatására is fény derült. Az adipokinek, különösképp a resistin in vivo körülmények között az NF- κ B stimulálásán keresztül emeli a differenciált osteoclastok számát, ezáltal a csonttömeg csökkenése felé tolja az ossealis homeosztázist (107).

1.4. Testösszetétel vizsgálati lehetőségek

Testösszetétel vizsgálatára a klinikai gyakorlatban több, különböző biofizikai alapon nyugvó eszközös módszer áll rendelkezésünkre. A módszerek hozzáférhetősége, reprodukálhatósága valamint felhasználhatósága között jelentős különbségek vannak. (lsd. 4. táblázat)

1.4.1. DEXA és CT

A testösszetétel vizsgálatok „gold standard-jét” a mai napig a csontsűrűség meghatározásra is használt DEXA módszer alkotja. A DEXA vizsgálat alapja, hogy egy energiaforrás két különböző energiaszintű fotont (általában 40 és 70 keV) bocsát ki, amelyek a szöveteken áthaladva annak összetételétől függően különböző mértékben nyelődnek el. A szövetek (csont, zsír és nem csont, zsírintes testtömeg) aránya az eltérő elnyelőképességük alapján speciális szoftverek számítják ki (108). A vizsgálat 0,04 és 0,86 mrem közti sugárterheléssel jár, ez megközelítőleg 10%-a egy mellkasröntgen felvétel készítésével járó sugárterhelésnek (109). A denzitometert a klinikai gyakorlatban leggyakrabban az osteoporosis diagnosztikájában használják, ehhez axiális (gerinc) és perifériás (leggyakrabban femur és radius) méréseket végeznek. Az axiális csontokon végzett mérések a trabecularis, míg a perifériás mérések a kompakt csontállomány ásványi anyag tartalmáról ad felvilágosítást. A készülék a csontdenzitást (BMD) g/cm²-ben adja meg. Ez az az érték, amely az esetlegesen bekövetkező törések kockázatával legjobban párhuzamba hozható. A testösszetétel vizsgálatához nem csak csontok, de a teljes test denzitását figyelembe veszik.

A DEXA előnye, hogy viszonylag megbízható, gyors és reprodukálható. A vizsgálat hátránya, hogy a kis változások megítélésére nem alkalmas, hiszen a mérések 3-6% hibahatárral készülnek, nem végezhetőek el kifejezetten túlsúlyos vagy magas betegeken, és bizonyos testösszetétel változással járó állapotok, - pl.: az idős kor - némi pontatlanságot okozhatnak (110). Ezekon kívül a vizsgálatok alkalmazhatóságát korlátozza a berendezés magas költsége, valamint, hogy a mérés elvégzése és értékelése szakképzett személyzetet igényel. Továbbá a fiatal, reprodukciós életszakaszban lévő betegpopulációra nézve (amilyen az IBD-s betegek többsége) a vizsgálat legjelentősebb hátránya a sugárterhelés.

4. táblázat Az egyes testösszetétel elemző módszerek összehasonlítása R. Thibault és munkatársai nyomán (91)

	DEXA	CT	BIA
Előnyök	-referencia módszer -reprodukálható	-validált módszer (L3 szegmens leképezése) -utánkövetésbe illeszthető (pl.: daganatos betegek)	-egyszerű -nem igényel képzett személyzetet -reprodukálható -16-35 kg/m ² BMI között DEXA-val validált -nem jár sugárterheléssel -alacsony költségű -utánkövetésre alkalmas
Hátrányok	-korlátozottan elérhető -sugárterheléssel jár -költséges -szakképzett személyzetet igényel -ágy mellett nem kivitelezhető	-sugárterheléssel jár -ágy mellett nem kivitelezhető -szakképzett személyzetet igényel -speciális szoftver szükséges	-abnormális hidráció mellett (pl.: ödéma) pontatlan -nem minden készülék alkalmas ágymelletti mérésre

A komputertomográfia (computed tomography, CT) vizsgálat során a röntgensugarak segítségével tomográfias felvételek készülnek a vizsgált személyről. A módszer itt is a szövetek különböző sugárelnyelő képességét veszi alapul. A hagyományos CT felvételekből kapott elnyelési adatok felhasználhatók a testösszetétel igen pontos meghatározására is. A testösszetétel-elemzés egy speciális szoftver segítségével történik a lumbális 3-as csigolya magasságában lévő szegmensben végzett

mérés alapján (111). A módszer előnye, hogy az anatómiai viszonyokról is képet ad, a vizsgálat legfőbb hátrányai megegyeznek a DEXA mérésnél felsoroltakkal.

1.4.2. A bioimpedancia analízis (BIA)

A bioimpedancia analizátor működési alapját a különböző szövetek eltérő elektromos áram vezetőképessége képezi. Az emberi test körülbelül 50-70%-át víz teszi ki. Az extracelluláris és intracelluláris folyadék a benne lévő elektrolitoknak köszönhetően jó elektromos vezető. Az Ohm-törvény ($U=IR$) kimondja, hogy egyenáram esetén az elektromos feszültség (U) egyenesen arányos az áramerősséggel (I), ahol az ellenállás (rezisztencia, R) egy arányossági tényező. Váltakozó áram esetén $U_{\text{eff}} = I_{\text{eff}}Z$, tehát az elektromos feszültség hatékony értéke (U_{eff}) egyenesen arányos az áram hatékony értékével (I_{eff}), ahol a Z , az impedancia az arányossági tényező. Egy homogén vezető anyag elektromos ellenállása egyenesen arányos a vezető áram irányába eső hosszával (L), és fordítottan arányos keresztmetszeti felületével (A). A vezető fajlagos ellenállásának ismeretével kiszámítható a vezető térfogata (V) (112). Az emberi test nem tekinthető az előző összefüggés által értelmezett egységes hengernek, és vezetőképessége sem állandó, azonban a testben található víztérfogat és L^2/R hányados között összefüggés fedezhető fel. Mivel a gyakorlatban a vezető hossz helyett a testmagassággal számolunk, ezért a tényleges gyakorlati kapcsolat a zsírintes testtömeg (lean body mass) és a magasság²/ R összefüggés közé vonható. Az összefüggést természetesen egy megfelelő koefficienssel kell a test valódi geometriájához illeszteni, amely több tényezőt, többek között a vizsgált szegmensek anatómiáját, a vizsgált személy nemét, korát is figyelembe veszi (90).

Technikai okokból a BIA mérések során váltakozó áramot használunk, az egyenáramhoz viszonyítva alacsonyabb feszültségű és áramerősségű váltakozó áram szükséges a test penetrációjához. A mérések során nehezítő tényező, hogy az emberi test váltakozó árammal szemben kétféle ellenállással rendelkezik: az egyszerű, rezisztív ellenállás (rezisztencia) mellett szerepet játszik a kapacitív ellenállás is (reaktancia) (112). A kapacitív ellenállást a sejtmembránok jelenléte okozza, amelyek lipid komponensei kondenzátorként viselkednek. A kondenzátor váltóáramú áramkörben a frekvenciával fordított arányban lévő ellenállást képvisel. Alacsony frekvenciájú áram nem hatol át a szigetelő hatású sejtmembránon, tehát az extracelluláris folyadékban

vezetődik, míg végtelen (vagy nagyon magas) frekvenciájú áram esetén ezzel szemben az ellenállás a teljes test ellenállását tükrözi.

A fenti biofizikai összefüggéseken alapuló, különböző mérési és számolási módszereket alkalmazó BIA eszközöket ismerünk. A saját méréseink során az InBody 720 analizátort használtuk, amely méréseink időpontjában ismert legpontosabb BIA módszeren, a multifrekvenciás mérési elven működik (113). Az eszköz az emberi testet öt összekapcsolódó hengerként kezeli, elektródái külön lemerik a vizsgált személy törzsének, két karjának, illetve két lábának impedanciáját hat különböző frekvencián (1 kHz, 5 kHz, 50 kHz, 250 kHz, 500 kHz, 1000 kHz), ez alapján kalkulálja az eszköz a testszegmensek ICW, ECW és TBW értékeit. Alacsony frekvencián (1-50 kHz) az ECW elektromos vezető szerepe van előtérben, míg magasabb frekvencián (250 kHz felett) az ICW és ECW is vezet (114). A zsírintes testtömeg (lean body mass, LBM) ebből kerül kiszámításra, a testzsírt pedig és a zsírintes testtömeg és teljes testtömeg különbsége adja. A multifrekvenciális BIA által nyert testösszetétel paraméterek pontosságát a testösszetétel meghatározás gold standardjének tekintett DEXA értékekkel összevetve rendkívül hasonló, pontos értékek születtek. (5. ábra- saját szerkesztés)

A BIA több szempontból is előnyös módszer a testösszetétel vizsgálatára. Könnyen és gyorsan elvégezhető, alacsony költségű vizsgálat, amely nem teszi ki a beteget sugárterhelésnek, ezért a vizsgálatok korlátlan számban ismételhetőek. A mérés teljesen fájdalommentes, és biztonságosnak tekinthető. Egyedüli ismert kockázata a pacemakerrel és beültethető kardioverter defibrillátorral élő betegek esetében az esetleges ritmuszavar fellépte, ezért az ilyen alanyokon a vizsgálat körültekintően végezendő el (115).

Általánosságban elmondható, hogy a BIA pontos értékeket szolgáltat egészséges felnőttek testösszetételéről, azonban az extrém BMI-vel rendelkező (< 16 és > 34 kg/m²), kórosan hidratált (ödémás, anasarcas) személyek, illetve a testszegmensek durvább anatómiai eltérései esetében (pl.: amputáció után) előfordulhat azonban némi pontatlanság. A méréseket ezen kívül több, kiküszöbölhető tényező is befolyásolja. Ezek minimalizálása érdekében egyrészt fontos a készülék megfelelő kalibrációja, a gyártó utasításainak követése. Ideális, ha az alany a vizsgálat előtti 8 órában nem étkezik, nem fogyaszt alkoholt, és ugyanebben az időszakban nem végez komoly fizikai munkát. Hosszútávú követésnél érdemes a vizsgálatokat ugyanazon napszakban (reggel),

éhgyomorra, vizeletürítést követően, fémek ékszerek eltávolítása után, alsóműben végezni. A vizsgálat kivitelezése és felügyelete nem igényel szakképzettséget, azonban az összehasonlíthatóság érdekében tanácsos, hogy a mérést ugyanaz a személy végezze. A BIA módszer hátránya (az extrém mutatók és beültetett szívritmusszabályzóval élők esetében a korlátozott alkalmazhatóságon kívül), hogy bizonyos készülékek felépítésükből kifolyólag fekvőbetegek, illetve mozgássérültek esetén nem használhatóak.

Testösszetétel	DEXA		BIA	
Zsírtömeg (~20%)	Zsírtömeg (~20%)	Zsírtömeg (~20%)	Zsírtömeg (~20%)	Zsírtömeg (~20%)
Zsírintes testtömeg (~80%)	Lágyzóvet tartalom (~73%)	Vázizom tömeg (30-40%)	Vízterek (~60%)	Vázizom tömeg (30-40%)
	(Csontmentes testtömeg)	Egyéb lágyzóvet	ICW:ECW 3:2	Egyéb lágyzóvet
			Fehérje (~13%)	
	Csont ásványi a. ~7%	Csont ásványi a. ~7%	Csontásványi a. ~ 7%	Csont ásványi a. 7%

5. ábra Testösszetétel mérés a különböző testösszetétel mérő módszerek alapján

1.5. A tápláltsági állapot speciális kérdései IBD-ben szenvedőknél

A betegség természetéből és lefolyásából fakadóan az IBD-ben szenvedők jelentős arányát érintheti a malnutrició. Bryant és munkatársai 19 vizsgálatot felölelő, 2013-ban publikált meta-analízisében összesen 631 CD-ben és 295 UC-ben szenvedő beteg adatait hasonlították össze. Habár az egyes vizsgálatok önmagukban viszonylag alacsony esetszámmal és heterogén módszertani feltételekkel történtek, az összesített eredmények alapján az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva a CD 37%-ában, UC-ban szenvedők 20%-ában találtak csökkent BMI-t az egészséges kontrollcsoportéhoz képest. A CD betegek 28%-ánál, az UC-s betegek 13%-ánál észleltek alacsony FFM-et, míg 31%

és 13%-uknál találtak csökkent zsírtömeget. A vizsgálatokból kiderült, hogy a BMI nem elég pontos módszer a testösszetétel megbecsülése szempontjából (116).

Valentinin és munkatársai 144 IBD (94 CD és 50 UC) beteg tápláltsági állapotát és testösszetételét vizsgálták. A betegek többsége (74%-a) a tápláltsági állapotot felmérő szubjektív malnutrició skála alapján a megfelelően táplált kategóriába esett, ezzel szemben a testösszetétel-elemzés során a teljes test sejtömege (BCM) jelentős csökkenést mutatott az egészséges kontroll-személyekhez képest (BCM, CD: 23,1 kg, 25-75% percentil: 20,8-28,7, $p=0,021$; UC 22,6 kg, 21,0-28,0, $p=0,041$ vs. kontroll csoport 25,0 kg, 22,0-32,5) (117).

A betegek eltérő testfelépítését tanulmányozva felmerül a kérdés, hogy van-e összefüggés a betegség lefolyása, súlyossága, a fellépő szövődmények és a kezelésre adott válasz között. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy CD betegek körében a magas BMI összefüggést mutat az ano-perinealis lokalizációval (118), a sebészeti beavatkozások szükségességével (119) és a perioperatív morbiditással (120). Adams és munkatársai 2017-ben publikált kutatásában kilencven anti-TNF- α terápiát kezdő beteg CT alapú testösszetétel paramétereit elemezték retrospektív módon. A betegek csaknem felénél (45%-ánál) észleltek kóros izomtömeg csökkenést, és közülük 19,5% tartozott a sarcopen obes kategóriába. A sarcopen obes betegek esetében szignifikánsan nagyobb arányban volt szükség műtéti beavatkozásra (121).

Napjainkban egyre több figyelem irányul az IBD- kezelés, azon belül is a biológiai terápia hatásosságát és prognózisát potenciálisan befolyásoló tényezők meghatározására. Korábbi vizsgálatok igazolták bizonyos klinikai paraméterek (kor, a betegség lokalizációja, szteroid szükségessége, strikturázó lefolyás stb.), endoszkópos, morfológiai megjelenés, biomarkerek (CRP, hsCRP, calprotectin), szerológiai és genetikai markerek predikciós szerepét (122).

Izgalmas kérdés, hogy vajon befolyásolja-e a biológiai kezelés hatásosságát a betegek eltérő testfelépítése, de még inkább a testösszetétele. Harper és munkatársai 124 (99 CD és 25 CU), korábban biológiai terápiában nem részesülő pácienset vontak be a vizsgálatukba. Azt tapasztalták, hogy a magasabb testtömegű páciensek hamarabb szorultak az egyébként testtömeg szerint dozírozott (5mg/ttkg) infliximab dózisának emelésére az elégtelen terápiás válasz miatt (123). Dotan és munkatársai 169 IFX

kezelésben részesülő IBD beteg esetében vizsgálták a hatásvesztés kockázatát. Eredményeik alapján felmerült, hogy az alacsony testtömegű betegek esetében a magasabb dózisú IFX indukciós kezelés előnyös lehet, mivel az IFX clearance a testtömeggel nem korrelált linearisan (124). Bultman és munkatársai az ADA (amelynek dózisa testtömegtől függetlenül egyforma) terápia hatásosságát vizsgálták 199 CD-ben szenvedő beteg bevonásával. A vizsgálat elsődleges végpontja az ADA adagjának emelése volt. A betegek harmadának volt szüksége a dózis emelésére a vizsgált 5 hónapon belül. A magasabb BMI érték prediktívnek bizonyult az ADA dózisémelés szempontjából (125).

Holt és munkatársai 2017-ben közölt, retrospektív vizsgálatában az egyes testösszetétel paraméterek és az anti-TNF- α terápiára adott válasz összefüggését vizsgálták. 68 IBD beteg esetében végeztek a lumbális 3 csigolya magasságában készült CT vizsgálaton alapuló testösszetétel-elemzést. A betegek kétharmadánál észleltek csökkent izomtömeget. Azoknál a betegeknél, akiknél csökkent vázizom mennyiséget detektáltak, tendenciózusan hamarabb lett hatástalan az anti-TNF terápia, mint a normál izommennyiséggel rendelkező társaik esetében (a terápiás kudarcig eltelt idő: kóros vs. normál: 520 ± 135 vs. 1100 ± 151 nap, $p=0,031$; hazard ratio 2,062, 95%-os CI: 1,068–3,980) (126).

Az FFM változása minden olyan gyógyszer dozírozását befolyásolhatja, melynél a szükséges dózis megállapításához figyelembe veszik a beteg testtömegét (127), mint az IBD terápiájában is használatos kortikoszteroidok, immunoszuppresszánsok (pl.: azathioprine, vagy a biológiai terápiás szerek közül az IFX). Korábban már több tanulmány is beszámolt a tumoros betegek esetében a csökkent FFM és a sarcopeniás obezitás kemoterápia toxicitást növelő hatásáról (128-131). Az eredmények alapján felmerült, hogy az FFM felmérése és kemoterápiás szerek dózisének személyre szabása a beteg számára előnyösebb és költséghatékonyabb terápiát tehetne lehetővé (131).

Az IBD terápiája során használt ADA jelenleg ajánlott adagolása, az IFX-al ellentétben nem veszi figyelembe a beteg testtömegét vagy a testösszetételt. A társszakmákban alkalmazott ADA esetében rendelkezésünkre állnak adatok arról, hogy a BMI befolyásolhatja az ADA hosszútávú hatékonyságát. Lafeunte és munkatársai psoriasisban szenvedő betegek esetében azt találták, hogy az obez betegeknél hamarabb

kellett felfüggeszteni az ADA kezelést hatásvesztés miatt (132), míg Gremese és munkatársai által spondylo-arthritisben alkalmazott anti-TNF- α terápia esetében a túlsúlyosság predikciós faktornak bizonyult a terápiás válasz elmaradására (133). IBD vonatkozásában Bhalme és munkatársai 54 CD beteg adatait dolgozták fel az ADA indukciót követő 3 hónapban. Vizsgálatukban a 30 kg/m²-nél nagyobb BMI esetén az ADA hatásvesztés kockázata szignifikánsan megemelkedett (134). Bond és munkatársai 122 biológiai terápiát (80 fő IFX, 42 fő ADA) kezdő IBD beteget vizsgálva azt észlelték, hogy a magas BMI esetében nem szignifikánsan, de tendenciózusan alacsonyabb ADA szérumszintek alakultak ki (135).

Lie és munkatársai által 2014-ben közölt vizsgálatban 76, korábban anti-TNF kezelésben nem részesült CD betegnél mérték az ADA szérumszintjét a kezelés 0., 12., és 28. hetében. Eredményeik alapján az egyes páciensek ADA szérumszintjei állandónak bizonyultak, de a betegeket egymással összehasonlítva jelentős interperszonális különbségeket észleltek az ADA szérum szintek tekintetében. A kezelés megkezdésekor kiszámított kiindulási BMI továbbá szignifikáns összefüggést mutatott a 28. héten mért ADA szinttel ($r = 0,147$ $p = 0,005$) (136).

A mai napig nyitott kérdés, hogy az egyes testösszetétel paraméterek mennyire befolyásolják az ADA farmakokinetikáját. A szakirodalomban rendelkezésünkre álló adatok alapján a monoklonális antitestek clearance-ét, különösen a lineáris clearance-el rendelkező szerekét (mint amilyen az ADA), befolyásolhatják bizonyos paraméterek, mint például a testfelület (47).

Az IBD-s betegek kóros testösszetétele számos mechanizmus alapján jöhet létre. Az elégtelen táplálékbevitelen, a malabsorpción, a gyakori székletürítésen túl a tartós gyulladás és gyulladáscsökkentő citokinek is szerepet játszanak a malnutríció létrejöttében. A gyulladáscsökkentő citokinek gátlása nem pusztán a betegséget, de a társuló, megváltozott testösszetételt is kedvezően befolyásolhatja. Korábbi tanulmányok során a TNF- α hatását vizsgálták egyéb autoimmun társbetegségekben. Serelis és munkatársai 19 rheumatoid arthritisben (RA) szenvedő nőbeteg esetében az egy éves biológiai terápia alatt nem észlelt jelentős javulást a testösszetétel paramétereit illetően (137). Ezzel szemben Engvall 21 hónapot felölelő vizsgálata alapján az IFX kezelésben részesülő RA betegek esetében a zsírszövet mennyisége szignifikánsan növekedett (138). Renzo 40 psoriasisban

és psoriaticus arthritisben szenvedő beteget 24 hétig követve azt tapasztalta, hogy a TNF- α blokkolással mind a zsír, mind a zsírmentes izomszövet növekedett (139). Ezekben a nem emésztőszervet érintő, krónikus autoimmun gyulladással járó betegségekben történt megfigyelések alátámasztják azt az elméleti és kísérletes tudásunkat, amely szerint a gyulladással járó citokineknek és az ellenük képzett monoklonális antitesteknek direkt anyagcsere hatásaik is vannak.

Gyulladással járó bélbetegségek körében mindeközéig kevés adat áll rendelkezésünkre a biológiai terápia hatására bekövetkező testösszetétel változásról. Wiese és munkatársai végeztek egy kis elemszámú vizsgálatot, ami 7 CD beteget követett infliximab terápia alatt 6 hónapon keresztül. Az észlelt testtömeg növekedéssel kapcsolatosan az izom és zsírtömeg arányáról nem volt egyértelmű információ (140). Subramaniam és munkatársai 2015-ben közzétették eredményeiket. Vizsgálatukban 25 hetes IFX terápia hatását vizsgálták MRI segítségével 19 CD beteg esetében. A megfigyelési idő végén szignifikáns javulás következett be a lábon mért vázizommennyiség (jobb láb 1505 cm³ vs. 1569 cm³; P=0,010) és az izomerő tekintetében (jobb láb 30°/s, 184,8 Nm vs. 213,6 Nm; P = 0,002) (141)

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célunk volt felmérni IBD-s betegeink általános tápláltsági állapotát, malnutrició előfordulását és rizikóját. Vizsgálatunk során kíváncsiak voltunk arra, hogy a tápláltsági állapot, különösképpen az egyes testösszetétel paraméterek befolyásolják-e a betegség lefolyását és prognózisát, a visszaesések gyakoriságát, műtétek és immunszuppresszáns terápia szükségességét.

Célul tűztük ki továbbá, hogy megvizsgáljuk az IBD-ben alkalmazott anti-TNF- α kezelés testösszetételre és csontanyagcserére gyakorolt hatását. A gyulladásos bélbeteggek kezelése és gondozása is egyre inkább az egyénre szabott terápia irányába halad. Ezért célunk volt, hogy megvizsgáljuk annak a lehetőségét, hogy a jövőben a biológiai kezelés dozírozását a testösszetételhez illesszük. Felvetettük ugyanis, hogy az egyes testösszetétel paraméterek befolyásolhatják a biológiai szer szérumszintjének állandóságát.

E célok eléréséhez a következő kérdéseket tettük fel a munka megtervezése folyamán:

1. Milyen az IBD járóbetegeink általános tápláltsági állapota?
Mekkora a veszélyeztetett betegek aránya?
Milyen a betegeink általános testösszetétele? Milyen arányban veszélyezteti betegeinket a sarcopenia?
Van-e különbség az egyes módszerek (kérdőív, testösszetétel-elemzés) szűrőkor alkalmazott hatékonysága között?
2. A betegség kimenetelét illetően van-e az egyes testösszetétel paramétereknek prognosztikus hatása?
Befolyásolják-e a testösszetétel paraméterek (pl.: csökkent izomtömeg) az akut fellángolások miatt szükséges hospitalizációt, a kórházban töltött napok számát?
Magasabb-e a kóros testösszetétellel élők között az alapbetegségből kifolyó műtétek aránya és a szövődmények fellépte? Gyakrabban van-e szükség erélyesebb immunszuppresszió bevezetésére ezen betegcsoportban?
3. Milyen hatást gyakorolnak az egyes anti-TNF- α szerek a testösszetételre?
Hogyan változnak a kezelés indukciós fázisát követően és a teljes kezelési idő alatt az egyes testösszetétel paraméterek?

Van-e különbség az intravénás, testtömegre illesztett IFX és a subcutan adagolt, standardizált dózisú ADA kezelés testösszetételre gyakorolt hatásában?

Hogyan változnak a kezelés alatt a csonttömeg leírására szolgáló paraméterek?

4. Befolyásolja-e az ADA szérumszintek állandóságát a kiindulási tápláltsági állapot? Függ-e az ADA völgykoncentráció változása az izom- és zsírparaméterek, valamint a vizek arányától?

A négy kérdéskör megválaszolásával azt reméltük, hogy közelebb juthatunk a tápláltsági állapot és a testösszetétel szerepének megértéséhez. Ehhez az alábbi vizsgálatokat végeztük:

A: A járóbeteg rendelésünkön megjelent IBD betegek körében felmértük a malnutríció rizikóját MUST kérdőíves módszer segítségével, továbbá bioimpedancián alapuló testösszetétel analízist végeztünk. Célunk volt, hogy felmérjük betegeink általános tápláltsági állapotát és megvizsgáljuk a két módszer (MUST és BIA) alkalmazhatóságát.

B: A tápláltsági állapot és testösszetétel prognosztikai szerepét vizsgáltuk három éves utánkövetési idő alatt. A nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát a kiinduláskor mért testösszetétel paraméterekkel összevetve választ kívántunk kapni arra a kérdésre, hogy az egyes paraméterek, az izom- és zsírszövet aránya, valamint a kóros tápláltsági állapot prognosztikai faktornak tekinthető-e az IBD kimenetelében. Külön hangsúlyt fektettünk a kórházi ellátást igénylő akut shubok gyakoriságára, a műtéti beavatkozások szükségességére, az alkalmazott immunszuppresszáns terápia erélyességére.

C: A vizsgálat során az anti-TNF- α kezelés testösszetétel- és csontanyagcsere paraméterekre gyakorolt hatását mértük fel. Az indukciós fázist és az egy éves utánkövetési periódust külön elemeztük.

D: Az ADA szérumszintek állandóságát és a testösszetétel kapcsolatát vizsgáltuk a subcutan adagolt, standard dózisú TNF- α gátló ADA kezelés alatt.

3. MÓDSZEREK

3.1. Betegek

Vizsgálatainkba a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika gasztroenterológiai járóbeteg rendelésén megjelent, igazoltan gyulladással járó bélbetegségben szenvedő betegeket vontuk be. A bevonási időszak 2013. októberétől 2013. december végéig tartott. A „B” jelű utánkövetési vizsgálat során a beválogatási idő 2014. februárig, az utánkövetési idő 2017. január végéig tartott. A „C” vizsgálatban az elsődleges végpontunk az anti-TNF- α terápia kezdetétől számított 12. heti kontroll, másodlagos végpontunk az egy éves utánkövetési idő volt. A betegspecifikus információkat az aktuális vizitek alkalmával személyesen, valamint a kórházi informatikai adatbázis (MedSol-rendszer) és speciálisan IBD betegek adatainak nyilvántartására fejlesztett adatbázis (IBD regiszter) segítségével nyertük.

Az IBD diagnózisát a Lennard-Jones kritériumoknak megfelelően (a klinikai kép, eszközös és szövettani vizsgálatok) alapján állítottuk fel vagy ellenőriztük a korábbi diagnózist (142). Az alcsoport-elemzés a Montreal klasszifikáció alapján történt (30). Az UC betegeket a makroszkópos kiterjedés alapján distalis illetve bal oldali/pancolitises csoportba osztottuk, a betegség aktivitást a parciális Mayo score alapján számoltuk: pMayo<2 esetén enyhe, pMayo 3-5 között közepesen aktív és 6 pont felett súlyos betegséget állapítottunk meg (27).

A CD betegek esetében az endoszkóppal és képalkotó (CT és/vagy MR) vizsgálatokkal diagnosztizált, kiterjedés alapján terminális ileum (L1), colon (L2), vékony- és vastagbelet egyaránt érintő (L3), valamint felsőbb gastrointestinalis érintettséggel járó formát (L4) különböztettünk meg. A betegség természetét illetően a betegeket gyulladással járó (B1), szűkülettel járó (B2) és penetráló (B3) csoportba osztottuk. A CD betegség aktivitását a CDAI és PDAI alapján számítottuk. 150-250 CDAI és 3-5 PDAI esetén enyhe, 251-450 CDAI és 6-9 PDAI között közepesen súlyos, 450 feletti CDAI és 9-nél magasabb PDAI fennálltakor súlyos betegségről beszéltünk (38).

A főbb kizárási kritériumok közé tartozott az ismert endokrin vagy anyagcserebetegség, várandósság, krónikus társbetegség vagy daganatos megbetegedés. Kizárásra kerültek továbbá a tartós szonda, vagy parenterális táplálásban részesülő betegek és az alkalmazott BIA eszköz mérési határának megfelelően azok, akik extrém

alacsony vagy magas BMI-vel ($<16 \text{ kg/m}^2$ vagy $>34 \text{ kg/m}^2$) rendelkeztek. Nem kerültek a vizsgálatba a fém implantátummal, beültetett pacemakerrel, vagy kardioverter defibrillátorral élő betegek, mivel az eszközök a BIA vizsgálat relatív kontraindikációját képezik. Az esetleges mérési pontatlanság miatt kizárásra kerültek azok a betegek, akiknél fizikális vizsgálat során jelentős végtagi ödémát vagy ascitist észleltünk.

A vizsgálati protokollokat a helyi etikai bizottság (Simmelweis Egyetem, Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság; TUKEB engedély szám: 255/2013), korábban elfogadta. A kutatás megfelelt a Helsink Deklarációban foglaltaknak. A betegek előzetesen részletes felvilágosítást követően a vizsgálatokba írásban beleegyeztek.

3.1.1. „A” jelű vizsgálat

Az „A” jelű, keresztmetszeti vizsgálat során összesen 173 IBD-ben (126 CD-ben, 47 UC-ban) szenvedő járóbetegünk malnutríció rizikóját és testösszetételét mértük fel.

A malnutríció rizikó felmérésére MUST kérdőíves módszert alkalmaztunk, a testösszetétel-elemzést pedig bioimpedancián alapuló InBody 720 testösszetétel analizátorral végeztük. A vizsgálatba megjelenési sorrendben olyan nagykorú, endoszkóposan és képalkotókkal igazolt IBD-ben szenvedő járóbetegeinket vontuk be, akik beleegyeztek a részvételbe. Főbb kizárási kritériumok megfeleltek a fentebb részletezetteknek. A betegek adatait az 5. táblázat szemlélteti.

5. táblázat Az "A" jelű vizsgálat antropometriai adatai

		Összes beteg	CD (n=126)	UC (n=47)
Átlagéletkor (év)		34,8±12,3	33,5±11,5	38,3±13,6
Betegség időtartama (hónapok)		108,6±96,4	111,9±96,8	100,1±95,6
Nemek aránya: férfi / nő (%)		53,2 / 46,8	54,1 / 46,0	51,1 / 48,9
Colitis ulcerosa [n (%)]	Lokalizáció	Bal oldali (E1+E2)	16 (34,0%)	
		Pancolitis (E3)	31 (6,0%)	
	Betegségaktivitás	Inaktív vagy enyhe	23 (48,9%)	
		Közepes	16 (34,1%)	
		Súlyos	8 (17,0%)	
Crohn- betegség [n (%)]	Betegség viselkedése	Gyulladásos (B1)	78 (61,9%)	
		Stenotizáló (B2)	14 (11,1%)	
		Penetráló (B3)	34 (27,0%)	
	Betegség aktivitás	Inaktív vagy enyhe	96 (76,2%)	
		Közepes	26 (20,6%)	
		Súlyos	4 (3,2%)	
	Lokalizáció	Terminalis Ileum (L1)	5 (4,0%)	
		Colon (L2)	42 (33,3%)	
		Ileocolon (L3)	70 (55,6%)	
		Felsőbb gastrointestinalis (L4)	9 (7,1%)	

3.1.2. „B” jelű vizsgálat

„B” vizsgálat során a beválogatási időintervallumon belül rendelésünkön megjelent IBD járóbetegeket követtük nyomon a megjelenéstől számított 3 éven keresztül. Az utánkövetési idő során a számítógépes adatbázis (MedSol, IBD regiszter) segítségével és a személyes vizitek alkalmával információt gyűjtöttünk a betegség lefolyását illetően, különös tekintettel az állapotrosszabbodásra.

6. táblázat A “B” jelű vizsgálat antropometriai adatai

		Összes beteg	CD (n=144)	UC (n=54)
Átlagéletkor (év)		34,5±11,9	31,2 ±3,2	38,1±13,2
Betegség időtartama (hónapok)		108,2±95,6	110,6±96,8	101,9±93,1
Nemek aránya: férfi / nő (%)		57,5/42,5%	53,5/46,5%	50,0/50,0%
Colitis ulcerosa [n (%)]	Lokalizáció	Bal oldali (E1+E2)	17 (8,6%)	
		Pancolitis (E3)	37 (18,7%)	
Crohn-betegség [n (%)]	Betegség viselkedése	Gyulladásos (B1)	83 (41,9%)	
		Stenotizáló (B2)	13 (6,5%)	
		Penetráló (B3)	45 (22,7%)	
	Lokalizáció	Terminalis Ileum (L1)	7 (3,5%)	
		Colon (L2)	43 (21,7%)	
		Ileocolon (L3)	83 (41,9%)	
		Felsőbb gastrointestinalis (L4)	11 (5,6%)	

Felmértük és rögzítettük az akut fellángolásból adódó hospitalizációt, a kórházban töltött napok számát, a gyulladásos bélbetegség miatt bekövetkező műtét szükségességét, a szövődmények mértékét, a műtéig eltelt idő hosszát, mortalitás arányát. Mivel az előírt gyógyszeres kezelés a betegség súlyosságának és progressziójának mutatója lehet, ezért feljegyeztük az alkalmazott terápiát. Kiemelt figyelmet szenteltünk az immunszuppresszió

szükségességére: a szteroid, azathioprin, anti-TNF- α és egy egyéb immunszuppresszáns gyógyszerek (MTX, ciklosporin) bevezetésének idejére és dózisára. Összesen 198 gyulladással járó bélbetegét követtünk (144 CD, 54 UC), adataikat a 6. táblázatban szemléltettem. Egyváltozós elemzéseink során azt vizsgáltuk, hogy a kiinduláskor mért kórosan alacsony BMI-jű, valamint az FFMI alapján sarcopeniára veszélyeztetett betegek körében megjelenő nemkívánatos események gyakrabban léptek-e fel. Többváltozós vizsgálat során arra kerestük a választ, hogy mely független változók gyakorolnak tényleges hatást a függő változóra. Ehhez logisztikus regressziós modellt alkalmaztunk az alábbi, előre meghatározott változókkal: életkor, nem, betegség típusa, BMI és FFMI.

3.1.3. „C” jelű vizsgálat

A „C” jelű, prospektív vizsgálatunkba összesen 40, korábban anti-TNF- α terápiában nem részesülő IBD beteget (33 CD, 7 UC) vontunk be. A vizsgálat során az anti-TNF- α kezelés testösszetétel- és csontanyagcsere paraméterekre gyakorolt hatását mértük fel. Az anti-TNF- α kezelés indikációja megfelelt a nemzetközi ajánlásoknak (143) és a magyar Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (korábban: Országos Egészségbiztosítási Pénztár) által megfogalmazott irányelveknek. Az anti-TNF- α terápia bevezetésére egyéb IBD terápiára nem reagáló, közepesen súlyos/súlyos aktivitású, illetve szteroid dependens betegek esetében került sor. Szteroid dependenciáról definíció szerint akkor beszélhetünk, ha a szteroid dózisát az adagolástól számított 3 hónapon át nem lehet 10 mg/nap prednizolonnal ekvivalens dózis alá csökkenteni a betegség fellángolása nélkül, vagy ha a szteroid kezelés befejezte után 3 hónapon belül ismételt relapsus lép fel (38). Összesen 24 beteg részesült adalimumab kezelésben (a 0. héten 160 mg, a 2 héten 80 mg, majd kéthetente 40 mg subcutan ADA, testtömegtől független dózisban). 16 beteg IFX kezelést kapott (a 0-2-6. héten, majd fenntartó kezelésként 8 hetente 5 mg/kg dózisban, intravénás formában). A fő kizárási kritériumok megegyeztek a fent leírtakkal. A vizsgálatba a magas kiesési kockázat miatt nem vontunk be ismert fibrotikus stenosisos beteget. Az anti-TNF- α mellett alkalmazott terápia (5-ASA és egyéb immunmoduláns kezelés) dózisát a kezelés kezdete előtti 12 héten állandó szinten próbáltuk tartani. A szteroid dependens betegek a biológiai kezelést megelőző 12 hétben állandó dózisu terápiaiban részesültek, a szteroid adag módosítása esetén a betegek nem kerülhettek a vizsgálatba. A betegek főbb antropometriai adatait a 7. táblázat szemlélteti.

7. táblázat A "C" jelű vizsgálat betegeinek kiindulási antropometriai adatai

Átlagéletkor		33,4± 12,9 év	
Nemek aránya (nő%)		16 (40,0%)	
Betegség időtartalma		93,5 hónap	
Kiegészítő terápia (átlagdózis)		5-ASA	1987,6±1665,9mg
		Azathioprin	150±72,76mg (2,30±0,98mg/kg)
		Szteroid	28,42±20,09mg (0,42±0,32mg/kg)
Crohn- betegség [n(%)]	Betegség viselkedése	Gyulladásos (B1)	19 (57,6%)
		Stenotizáló (B2)	0 (0%)
		Penetráló (B3)	14 (42,4%)
	Lokalizáció	Vékonybél érintettség (L1+L3)	24 (72,7%)
		Vastagbél érintettség (L2)	9 (27,3%)
	CDAI	Kiindulási	270,5±98,7
		12. hét	96,7±80,9
colitis ulcerosa [n(%)]	Lokalizáció	Bal oldali (E1+E2)	1 (14,3 %)
		Pancolitis (E3)	6 (85,7%)
	pMayo	Kiindulási	7,3±0,8
		12. hét	2,3±2,4

A vizsgálat kezdetén BIA testösszetétel-elemzést és DEXA-n alapuló csontsűrűség analízist végeztünk, valamint releváns, csontanyagcserére vonatkozó laboratóriumi vizsgálatok történtek. Az indukciós fázis végén a 12. héten, majd 6. hónapban és 12. hónapban megismételtük a testösszetétel vizsgálatokat.

Eredeti terveink alapján a biológiai terápia indukciós fázisának hatásait kívántuk felmérni, mivel a hosszabb távú megfigyelés az egyéni életmódbeli (foglalkozás, fizikális aktivitás), táplálkozási és gyógyszerre adott válaszreakció (pl.: neutralizáló antitestképződés) különbözőségeiből kifolyólag jelentősen befolyásolhatja a testösszetétel változását. Méréseinket - amennyiben erre lehetőség volt - a biológiai terápia kezdetét követő egy éven keresztül folytattuk. A magas lemorzsolódási arány és a fent részletezett okok miatt azonban ezen eredményeink korlátozottan interpretálhatóak, ezért az indukciós fázis eredményeit külön részletezem.

Az InBody 720 készülékkel lehetőségünk nyílt az ásványi anyag tartalom és csontparaméterek követésére is. A vizsgálatunk kezdetén DEXA vizsgálattal és a csontanyagcserét jelző laborvizsgálatokkal (osteocalcin, β -crosslaps) tájékozódunk a csontsűrűség és csontanyagcsere állapotáról. A kiindulási méréseket követően laborvizsgálatokat a 12. héten, testösszetétel-elemzést a 12. héten, 6. hóban és 12 hónapban ismételtük. A testösszetétel-elemzés során az InBody készülék eredményeket szolgáltat a teljes test ásványi anyag tartalmáról, amelynek kb. 80%-át adja a csont ásványi anyag tartalom (BMC-bone mineral content).

3.1.4. „D” jelű vizsgálat

„D” jelű vizsgálatunk során az ADA szérumszintek állandóságát és a testösszetétel kapcsolatát elemeztük 18 biológiai terápia naiv IBD beteg bevonásával, akik standard dózisú subcutan adalimumab kezelést kezdtek. A vizsgálat kezdetekor BIA alapú testösszetétel-elemzést végeztünk. A kezelés 6. és 12. hetében, a soron következő gyógyszerbeadást megelőzően ADA völgykoncentráció és antitest meghatározást végeztünk ELISA módszer alapján. Az antropometriai adatokat a 8. táblázatban tüntettem fel.

8. táblázat A "D" jelű vizsgálat betegeinek antropometriai adatai

Átlagéletkor	28,9±12,4 év	
Nemek aránya nő(%)	7 (38,9%)	
Betegség fennállta	70,0±93,4 hó	
Betegség aktivitása	kiindulási CDAI	264,5±105,8
	12. heti CDAI	80,7±85,44
Betegség viselkedése	Gyulladásos (B1)	13 (72,2%)
	Stenotizáló (B2)	0 (0%)
	Penetráló (B3)	5 (27,8%)
Lokalizáció	Terminalis Ileum (L1)	2 (11,1%)
	Colon (L2)	7 (38,9%)
	Ileocolon (L3)	8 (44,4%)
	Felsőbb gastrointestinalis (L4)	1 (5,6%)

3.2. Alkalmazott eszközök

3.2.1. Testösszetétel-mérés

Testösszetétel meghatározásra az InBody 720 bioimpedancia analizátort használtuk, amely 5 frekvencián (5, 50, 250, 500 és 1000 kHz-en) végez méréseket a testet 5 szegmensre (4 végtag és törzs) osztva. A mérések során az alábbi szempontokra külön figyelmet szenteltünk: a betegeket reggel éhgyomorral mértük (ha ez nem volt megoldható, akkor minimum 2 órával a mérés előtt a beteg nem étkezett, folyadékot nem fogyasztott). A mérés vizeletürítés és lehetőleg székletürítés után, fehérműben (zokni, harisnya és fém ékszerek nélkül) történt. A betegek figyelmét felhívtuk arra, hogy a mérés előtt ne végezzenek megerőltető fizikai aktivitást, nőknél pedig kerültük a menstruációs időszakot. Szintén figyeltünk a megfelelő testhelyzetre (elhelyezkedés a mérőpontokon, a karok ne érjenek a törzshöz és ne legyenek behajlítva, stb.). A készülék az alábbi főbb paramétereket mérte: FFM, SM, SLM, FM, testzsír %, visceralis testzsír, ECW, ICW, BCM, BMC. A kapott zsír- és izommennyiséget jelző paraméterekből BMI-analóg, testmagasságtól független indexeket számoltunk. Kóros értéknek tekintettük férfiaknál az FFMI <17 kg/m² és nőknél az FFMI <15 kg/m² értékeket. A testfelszínt DuBois-DuBois

formula alapján számoltuk: Testfelszín= (testtömeg^{0,425} x magasság^{0,725}) x 0,007184 (144).

3.2.2. A csontsűrűség vizsgálata

A csontsűrűséget DEXA módszerrel határoztuk meg, a denzitometriát a lumbalis 2-4. csigolyán, a bal radiuson és a bal combnyakon végeztük el. A mérésekhez Hologic QDR 4500C denzitometriás készüléket használtunk. Az eredmények értékeléséhez a készülék gyártója által biztosított szoftver 9.3D verzióját alkalmaztuk. A combnyak denzitásának meghatározásához viszonyításul referencia adatbázisként a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III normatív adatbázist alkalmaztuk. A Z-score-t szintén a gyártó által biztosított referenciagörbék segítségével számoltuk ki. Értékét az egészséges kontrollokhöz nemre és életkorra korrigált eltérés standard deviációjának (SD) többszöröseként adtuk meg. A T-score értékét az egészséges kontrollokhöz viszonyítva, nemre korrigált SD értékekben adtuk meg. Definíció szerint a -1 és -2,5 közé eső T-score-t osteopeniának, a -2,5-nél kisebb T-score-t osteoporosisnak diagnosztizáltuk.

3.3. Laboratóriumi mérések

A csontanyagcsere eltéréseinek vizsgálatára betegek véréből a rutin laboratóriumi vizsgálaton kívül az egyéb csont- és endokrin zavarok kiszűrésére kalcium, parathormon és TSH vizsgálatot végeztünk. A csontanyagcsere monitorozására a szérum osteocalcin (OC) és β -crosslaps (bCL) koncentráció meghatározása történt.

A „D” vizsgálat során közvetlenül a következő subcutan ADA dózis beadása előtt mért szérum gyógyszerkoncentrációt határoztuk meg, ez az ún. völgykoncentráció (trough level). A mintákat a centrifugálás után -20 °C-on tároltuk a mérések elvégzéséig. A TL szinteket a SHIKARI® Q-ADA enzim-immunoassay vizsgálattal mértük le, amely egy szolid fázisú ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kit, és a „szendvics immunoassay” módszerén alapul. A kapott eredmények kiértékelése során összevetettük a 6. és 12. héten levett minták ADA völgyszintjeit, amely megmutatta, hogy mennyire voltak állandóak a szérumszintek a vizsgált periódusban.

Mivel ADA terápia hatására anti-adalimumab antitestek képződhetnek, amelyek a kezelt betegek egy részében gyógyszer semlegesítő hatásúak. Emiatt SHIKARI® S-ATA ELISA teszt segítségével ellenőriztük, hogy a minták tartalmazzak-e adalimumab antitesteket. A 2. mérésen összesen egy személy esetében találtunk anti-ADA antitesteket, akit a további vizsgálatokból kizártunk.

3.4. Kérdőíves módszerek

A malnutríció rizikójának megbecslésére az ESPEN ajánlások szerint a MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) kérdőíves módszert használtuk. A kérdőívet a mellékletben tüntettem fel.

A betegek által bevitt táplálékot táplálkozási naplók segítségével mértük fel. A táplálkozási naplókat szakképzett dietetikus vette fel és rögzítette az erre a célra alkalmas, magyar betegpopulációra verifikált szoftver a Nutricomp DietCad® segítségével. A program automatikusan számolja az elfogyasztott táplálék energiatartalmát (kcal és kJ mértékegységekben), valamint a főbb tápanyag- (fehérje, szénhidrát, zsír, rost grammban), nyomelem- és vitamintartalmát. A „B” vizsgálat során kiinduláskor egy átlagos hétköznap és hétvégi nap eredményeit használtuk a számításainkhoz. Az anti-TNF- α indukciós fázis végén azt tapasztaltuk, hogy a betegek étrendje a panaszok enyhültével egyre bővült, így a 12. heti étrend felmérésekor 2 hétköznap -1 hétvégi nap átlagos táplálékbevitelével számoltunk.

3.5. Statisztikai elemzés

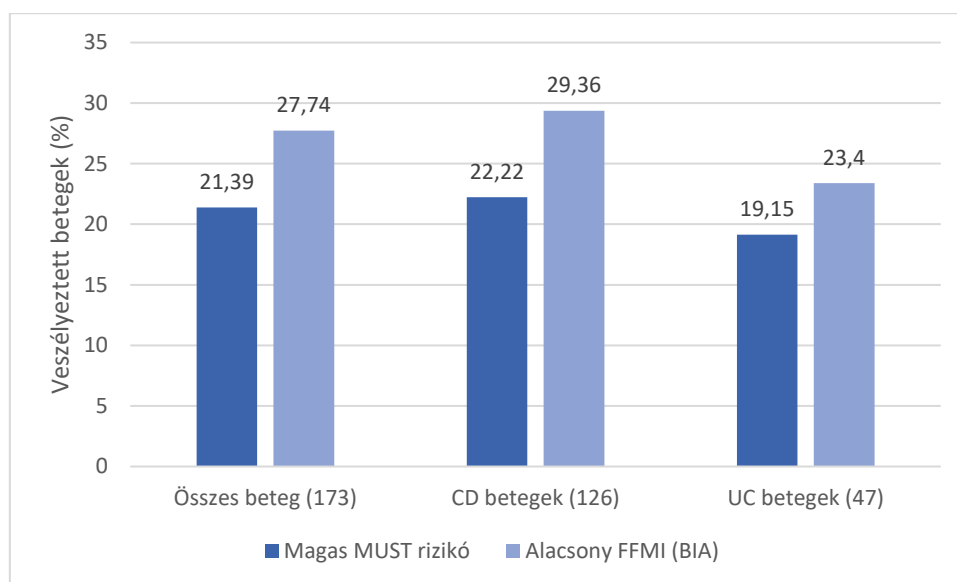
Az adatok elemzéséhez SPSS statisztika v22.0 és Statistica 13.0 szofvereket használtunk, marginális homogenitás vizsgálatot a MH Program 1.2 segítségével végeztük. A független, normál eloszlást mutató mintákra Student-féle t-próba, egytényezős varianciaanalízist (ANOVA) és post hoc teszt (Sheffe) alkalmaztunk. A nem normál eloszlású függő változók esetében Wilcoxon-próbát alkalmaztunk. A kategórikus változók közötti összefüggéseket khi-négyzet illetve Fischer-féle egzakt tesztek alapján számoltuk. A párosított függő adatok marginális homogenitás vizsgálatához, a Stewart-Maxwell tesztet alkalmaztunk. Az eredményeket átlag \pm standard deviáció (SD) formában

tüntettük fel. Az eredményeket $p < 0,05$ szignifikancia szint mellett tekintettük szignifikánsnak. A MUST és a testösszetétel paraméterek között konkordancia elemzés 2×2 konkordancia tábla alapján, Cohen kappá kiszámításával történt. Két mennyiségi változó (pl. testösszetétel paraméterek és táplálékbevitel) közötti kapcsolat szorosságát a Pearson-féle korreláció alapján írtuk le. Erős korrelációról $r > 0,7$ esetén beszéltünk. A többváltozós elemzéshez logisztikus regressziós modellt használtunk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. „A” vizsgálat

Az „A” jelű vizsgálat során IBD-s járóbetegeink malnutríció rizikóját és testösszetételét mértük fel MUST kérdőív és bioimpedancián alapuló InBody 720 testösszetétel analizátor segítségével. Összesen 173 IBD beteget vontunk a vizsgálatba: közülük 126 (72,8%) CD, 47 (27,2%) UC betegségben szenvedett. Míg a MUST kérdőívvel 37 fő (21,4%), az alacsony FFMI alapján a BIA méréssel 48 beteg (27,8%) tartozott veszélyeztetett kategóriába (6. ábra és 9. táblázat).

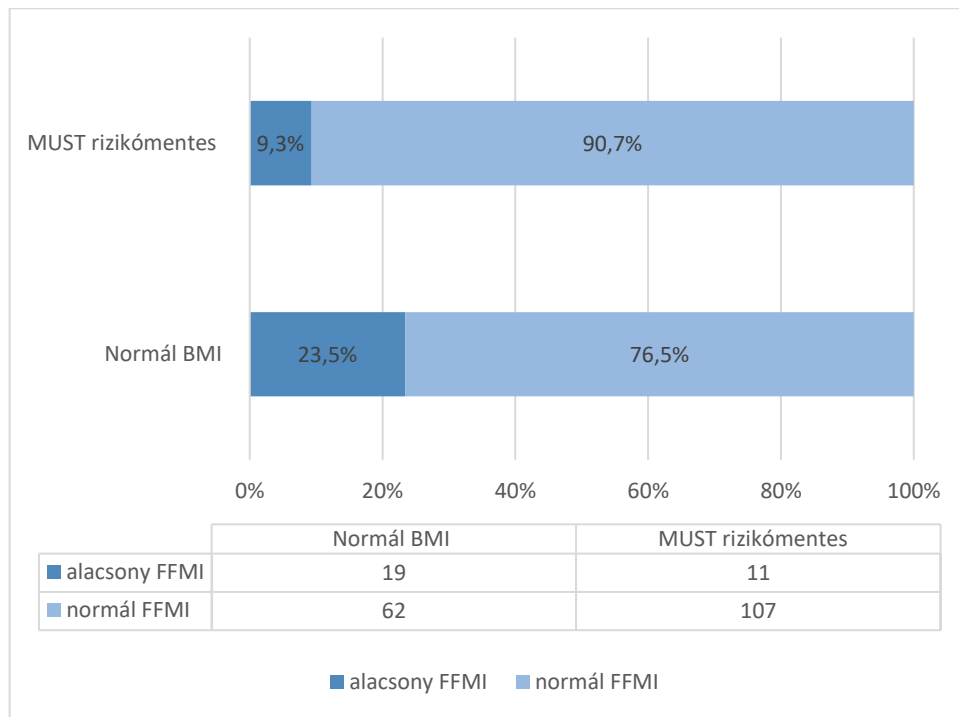


6. ábra A MUST és BIA paraméterek alapján veszélyeztetett betegek aránya

9. táblázat A különböző MUST és BIA kategóriákba tartozó betegek aránya

		Összes beteg	CD	UC
MUST [n (%)]	alacsony MUST rizikó	118 (68,2%)	83 (65,9%)	35 (74,5%)
	közepes MUST rizikó	18 (10,4%)	15 (11,9%)	3 (6,4%)
	magas MUST rizikó	37 (21,4%)	28 (22,2%)	9 (19,1%)
BIA [n (%)]	alacsony FFMI	48 (27,7%)	37 (29,4%)	11 (23,4%)
	alacsony BFMI	26 (15,0%)	21 (16,7%)	5 (10,6%)

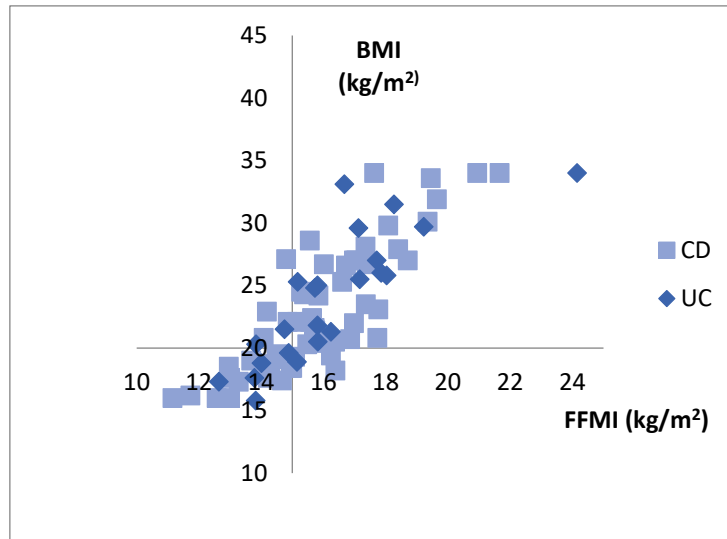
Az egyes MUST kategóriákba tartozó betegek testösszetételét vizsgálva azt találtuk, hogy 11 betegnél (9,3%), akiknél a MUST besorolás alapján alacsony malnutrició rizikót állapítottunk meg, a BIA vizsgálattal mégis kórosan alacsony FFMI igazolódott. Ez a rizikómentesség ellenére fennálló sarcopenia kockázatra utal (Izd. 7. ábra).



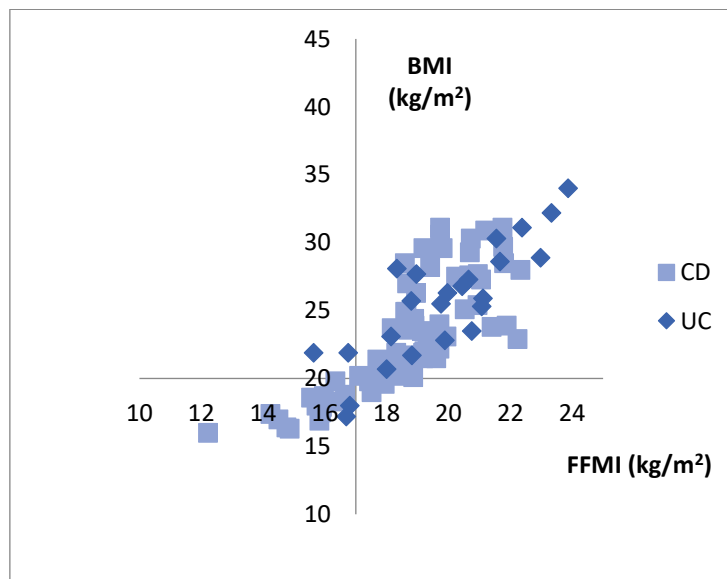
7. ábra Kóros FFMI az alacsony kockázatú MUST és normál BMI csoportban

A MUST és BIA módszerek közötti összefüggést vizsgálva közepes erősségű összefüggést találtunk a módszerek között (metrikus adatokkal: BMI: 33,5% ($p < 0,001$), FFMI: 29,2% ($p < 0,0001$) kategorikus változók esetében Cohen k κ =0,53 (95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,39-0,67).

A vizsgálatunkban a nemek aránya kiegyensúlyozott volt (53,2% férfi, 46,8% nő). A nemek között nem észleltünk jelentős különbséget a malnutrició rizikót illetően a BMI és a MUST skála tekintetében. A fő BIA paramétereket illetően a nők között nem volt eltérés az egyes betegcsoportok (CD vs. UC) között, míg a CD-ben szenvedő férfiak szignifikánsan rosszabb testösszetétel értékekkel rendelkeztek, mint UC társaik (8. és 9. ábra).



8. ábra A betegek eloszlása BMI és FFMI alapján nők esetében



9. ábra A betegek eloszlása BMI és FFMI alapján férfiak esetében

A CD-s betegek BMI-je szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az UC-s betegeké (10. táblázat), ezzel szemben a különböző MUST kategóriákba tartozó betegek arányában nem volt jelentős különbség a két betegcsoport között (9. táblázat). A CD betegek esetében a testösszetétel paraméterek tendenciózusan elmaradtak az UC-s betegekétől (10. táblázat).

10. táblázat Testösszetétel paraméterek az egyes csoportokban

	<i>Összes beteg</i>	<i>UC</i>	<i>CD</i>	
Magasság (cm)	172,0±9,4	170,3±10,0	172,6±9,1	
Testtömeg (kg)	70,0±16,6	72,7±17,5	69,0±16,2	
BMI (kg/m ²)	23,6±5,2	24,9±5,2	23,1±5,1*	
FFMI (kg/m ²)	17,55±2,66	18,09±2,93	17,36±2,54	
	FFMI Nő	15,97±2,19	16,24±2,41	15,86±2,11
	FFMI Férfi	18,95±2,23	19,85±2,22	18,62±2,16**
BFMI (kg/m ²)	6,08±3,77	6,89±3,53	5,77±3,82	
	BFMI Nő	7,41±4,13	7,91±3,79	7,22±4,27
	BFMI Férfi	4,89±2,96	5,91±3,01	4,53±2,29***
Body Fat Százalék (%)	24,14±10,39	26,37±9,68	23,30±10,55	
Visceralis zsír Terület (cm ²)	99,28±54,51	105,95±58,38	96,79±53,02	

***p= 0,0036 **p=0,020 ***p=0,049**

Az UC-ban szenvedő betegek 19,1%-ánál (n=9) mutatott a kérdőíves módszer malnutrició kockázatát, azonban az FFMI alapján ennél magasabb volt a veszélyeztetett betegek aránya (23,4%). Alcsoport-elemzés során a betegség aktivitása és kiterjedtsége nem mutatott szignifikáns összefüggést a testösszetétel paraméterekkel. Gyenge korrelációt találtunk a pMayo érték és FFMI között ($r=-0,316$).

CD betegek esetében a malnutrició kockázat a MUST pontok alapján 22,2%-nak (n=28 fő) bizonyult, míg a betegek 29,4%-ának (n=37 fő) volt csökkent FFMI-je. A betegség lokalizációja, viselkedése és a betegség aktivitása alapján alcsoport-elemzést végeztünk. A vékonybél érintettségű CD betegeknek alacsonyabb volt a BMI-je, mint a vastagbél betegségben szenvedőké (14,3% vs. 4,0%). A vékonybél érintettség a malnutrició szempontjából rizikótényezőnek bizonyult, mivel az egyes testösszetétel paraméterek is elmaradtak a vastagbél érintettségű betegekéhez képest: FFMI (16,91±2,41 vs. 18,24±2,56 kg/m², p=0,05) és BFMI (5,08±2,93 vs. 7,15±4,91 kg/m², p=0,004). A MUST kategóriákba eső betegek aránya nem különbözött az eltérő lokalizációkban: a MUST alacsony, közepes és magas rizikójú csoportba a vékonybél érintettség esetén a betegek 61,9%, 14,3% és 23,8%-a, vastagbél érintő betegség esetén 73,8%, 7,1% és 19,0%-a tartozott. A betegség természetét illetően nem észleltünk

szignifikáns különbséget a CD alcsoportok között, de a stenotizáló betegeknek (n=14) volt a legmagasabb MUST kockázatuk (57,1%, n=8) és a legkedvezőtlenebb a tápláltsági állapotuk az FFMI alapján (alacsony FFMI: 42,9%, n=6). A betegség aktivitása és a betegség fennállásának hossza nem mutatott összefüggést a testösszetétel paraméterekkel.

4.2. „B” vizsgálat

A vizsgálat során összesen 198 IBD járóbetegünket követtük 3 éven keresztül, hogy felmérjük a testösszetétel esetleges prognosztikai szerepét a betegség lefolyásában. A vizsgálat kezdetén BIA alapú testösszetétel-elemzést végeztünk. A fő adatokat és az utánkövetési idő alatt fellépő nemkívánatos eseményeket a 11. táblázatban foglaltam össze. A megfigyelési idő alatt egy betegünk hunyt el tályogfeltárást követő szepszisz miatt.

11. táblázat A "B" vizsgálat testösszetétel eredményei

	Összes beteg	CD (n=144)	UC (n=54)
Testtömeg (kg)	69,0±16,5	67,8±18,0	72,2±17,4
BMI (kg/m ²)	23,3±5,2	22,8±5,0	24,7±5,3
FFMI (kg/m ²)	17,4±2,7	17,1±2,5	18,0±2,9
SMI (kg/m ²)	9,6±1,7	9,5±1,6	10,0±1,8
BFMI (kg/m ²)	5,9±3,8	5,7±3,8	6,7±3,7
Sarcopenia rizikó magas/alacsony n(%)	59/139 (29,8/70,2%)	45/99 (31,2/68,8%)	14/40 (25,9/74,1%)

Összesen a bevont betegeink 19,2%-ánál (38 főnél) észleltünk 18,5 kg/m²-nél alacsonyabb BMI-t, 44,4%-uknál (88 főnél) normál, míg 36,4%-uknál (72 főnél) magas BMI-t mértünk. Az FFMI alapján a betegek 29,8%-a (59 fő) tartozott a sarcopeniára veszélyeztetett kategóriába.

Eredményeink alapján mind a kórosan alacsony BMI-jű betegek között, mind a csökkent FFMI-jű csoportban gyakrabban volt szükség a betegség akut fellángolása miatti hospitalizációra (alacsony BMI vs. normál: 23 vs. 22 eset, $p < 0,005$; sarcopenia rizikó vs. normál: 29 vs. 1 eset; $p < 0,05$), és magasabb lett a kórházban töltött napok száma (BMI: 18,49 vs. 3,38 nap, $p < 0,05$; FFMI: 13,36 \pm 34,2 nap vs. 2,6 \pm 6,4 nap, $p < 0,005$). Mindkét veszélyeztetett kategóriában gyakrabban volt szükség a gyulladásoos bélbetegségből kifolyó műtetre (BMI: 18 vs. 7 eset, $p < 0,005$; FFMI: 18 vs. 22 eset; $p < 0,05$).

Az IBD-hez kapcsolódó műtétek közül vékonybélrezekció 6 esetben (3,0%), ileocecalis-rezekció 9 alkalommal (4,5%), míg különböző kiterjedésű vastagbél rezekció 16 főnél (8,0%) történt. Tályogfeltárássra 2 alkalommal (1,0%) került sor és 7 esetben (3,5%) fistula drainage-ra vagy zárásra volt szükség.

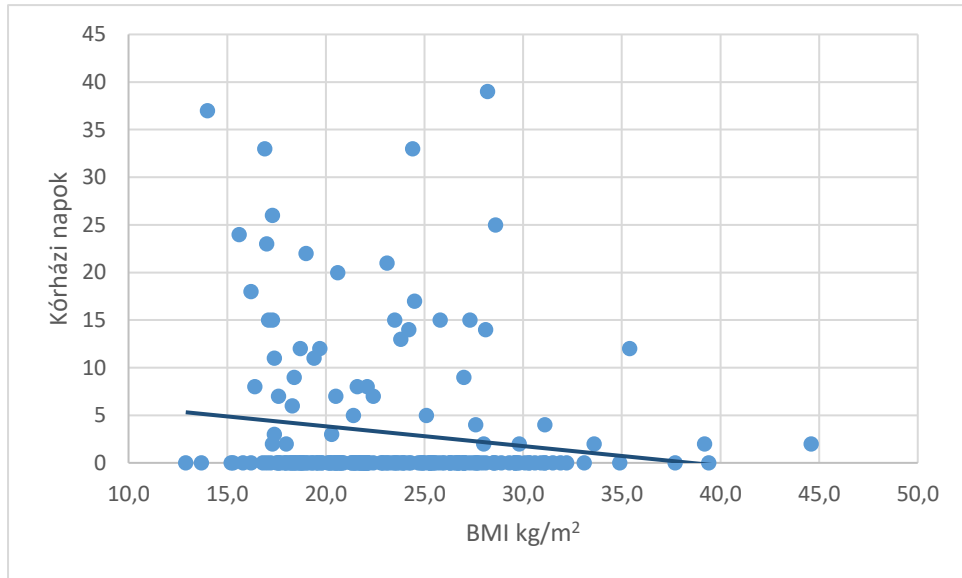
Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget az erélyes immunszuppresszív kezelés bevezetésének szükségességében a veszélyeztetett és nem veszélyeztetett kategóriába sorolt betegek között. Az eredményeinket a 12. táblázat szemlélteti.

12. táblázat Nemkívánatos események előfordulása a 3 éves utánkövetési idő alatt

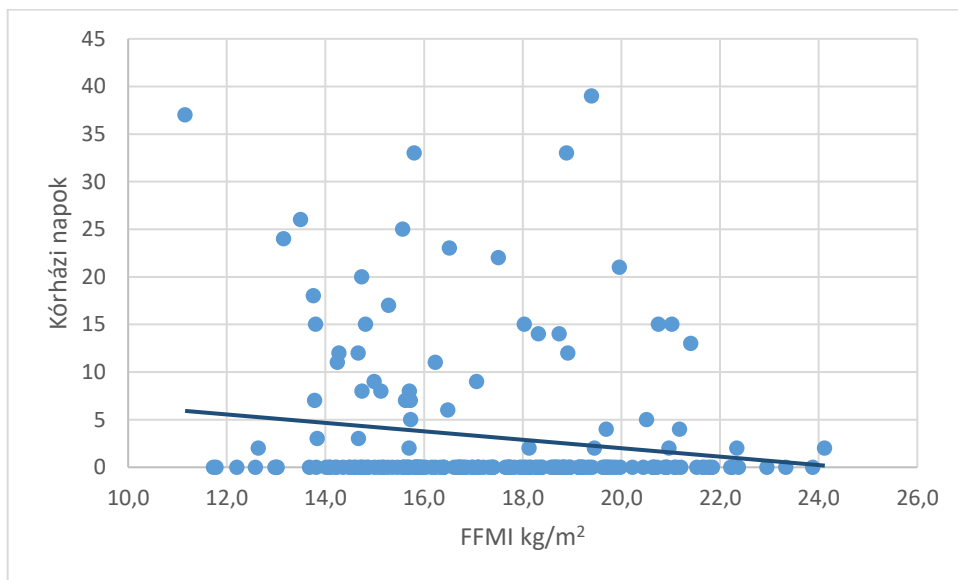
	Összes beteg (n=198)	Magas sarcopenia rizikó (n=59)	Alacsony sarcopenia rizikó (n=139)
Hospitalizáció szükségessége n(%)	61 (30,8%)	29 (49,2%)	32 (23,0%)*
Kórházi napok száma	19,1±32,76	13,4±33,4	2,6±6,5*
Első hospitalizációig eltelt idő (napok)	417,5±336,1	205,0±323,8	13,4±34,3*
IBD műtét szükségessége n(%)	40 (20,2%)	22 (37,3%)	18 (13,0%)*
Műtéti szövődmény n(%)	9 (22,5%)	6 (10,3%)	3 (2,2%)*
Szteroid terápia szükségessége n(%)	62 (31,3%)	21 (35,6%)	41 (29,5%) ¹
AZA terápia új bevezetés/fenntartó n(%)	32/29 (16,2%/14,6%)	15/6 (25,4%/10,2%)	17/23 (12,2%/16,5%) ²
Anti-TNF- α bevezetése n(%)	106 (53,5%)	37 (62,7%)	69 (49,6%) ¹
ADA/IFX/ mindkettő n(%)	47/34/25 (23,7%/17,2%/ 12,6%)	19/11/6 (32,2%/18,6%/ 10,2%)	28/23/19 (20,1%/16,5%/ 13,7%) ²
Ciklosporin/Methotrexat/ Vedolizumab	2/5/4 (1,0%/2,5%/2,0%)	2/2/2 (3,4%/3,4%/3,4%)	0/3/2 (0%/2,2%/1,4%) ²

*p<0,05; 1: p>0,05, nem szignifikáns; 2: khi² próba elvégzéséhez alacsony elemszám

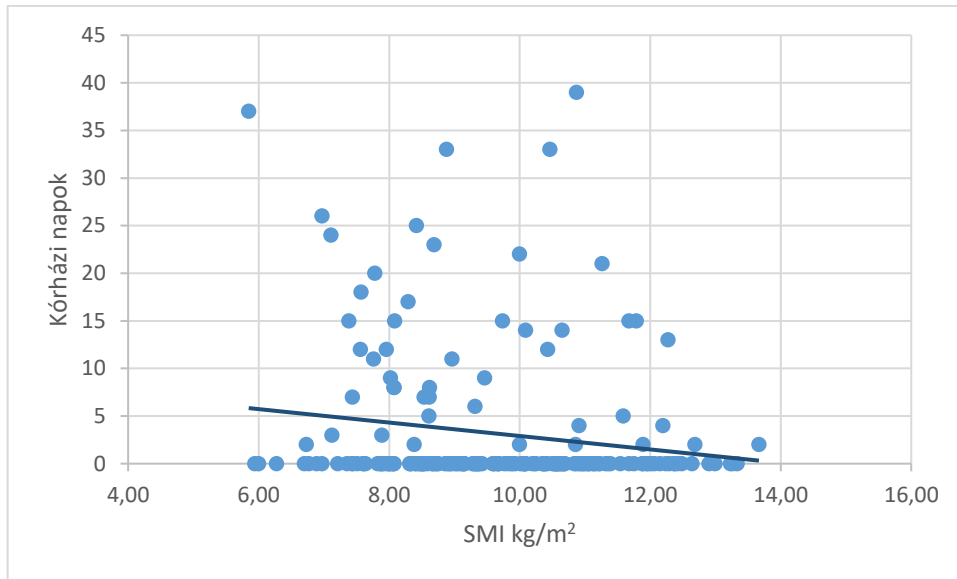
A BMI és a testösszetétel vizsgálat során az izomparaméterek (az FFMI, SMI és BCM) esetében negatív korrelációt találtunk a kórházban töltött napok számával (BMI: $r=-0,48$, $p=0,001$; FFMI: $r=-0,43$, $p=0,07$; SMI: $r=-0,42$, $p=0,01$; BCM: $r=-0,43$, $p=0,009$). (lsd 10-12. ábra).



10. ábra A kórházban töltött napok száma a kiindulási BMI függvényében



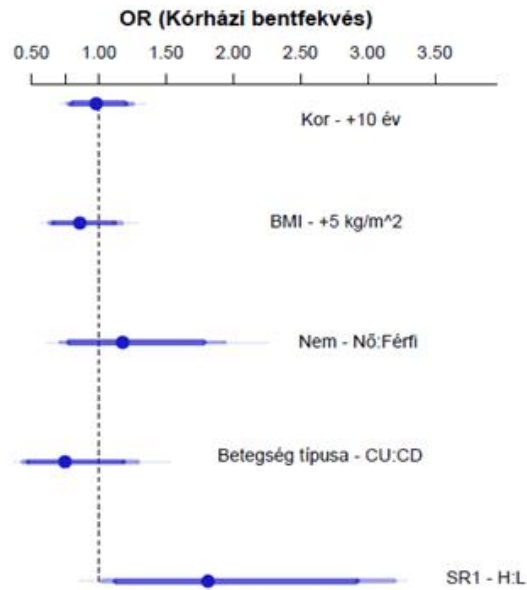
11. ábra A kórházban töltött napok száma a kiindulási FFMI függvényében



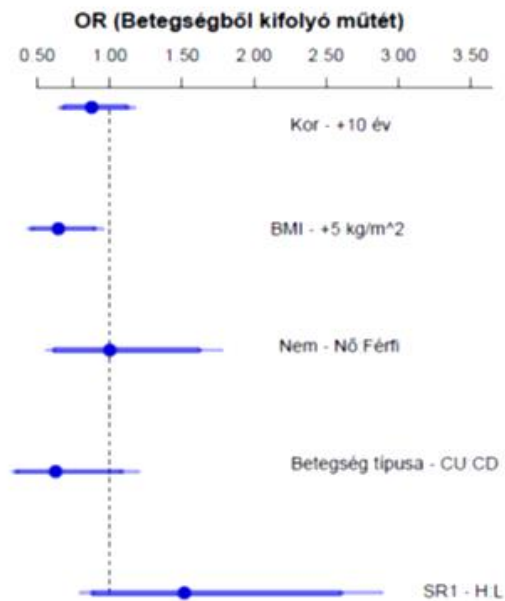
12. ábra A kórházban töltött napok száma a kiindulási az SMI függvényében

Az alcsoport-elemzés során azt tapasztaltuk, hogy a CD csoportban csökkent FFMI-jű betegek szignifikánsan több napot töltöttek kórházban, mint a normál izomtömeggel rendelkező társaik ($12,2 \pm 26,2$ vs. $3,0 \pm 7,1$ nap, $p=0,002$), míg az UC csoportban ez csak tendenciózusnak bizonyult $17,1 \pm 53,5$ vs. $1,5 \pm 4,5$ nap, $p=0,07$). Egyéb nemkívánatos események gyakoriságában és súlyosságában nem észleltünk jelentős eltéréseket a különböző kockázati csoportokban. A férfi és női nemnél külön elemezve az egyes nemkívánatos események előfordulását és a tápláltsági állapotot, csak a kórházban töltött napok számában észleltünk jelentős különbséget: az alacsony BMI-jű férfiaknál a kórházi napok száma szignifikánsan több volt, mint normál BMI-jű társaiknál ($32,1 \pm 56,4$ vs. $2,7 \pm 7,1$ nap, $p=0,005$), míg a nőknél ez a különbség nem lett statisztikailag szignifikáns ($5,6 \pm 10,4$ vs. $4,2 \pm 7,7$ nap, $p=0,084$). A csökkent FFMI esetén hasonló eredményeket kaptunk mindkét nem esetében, mint az összes beválogatott beteg együttes vizsgálatakor.

Többváltozós vizsgálat során a hospitalizáció szükségessége összefüggést mutatott a kórosan csökkent FFMI-vel (OR:1,82, 95%-os konfidencia intervallum [CI]:1,03-3,20; $p=0,04$). (Isd. 13. ábra) Magasabb volt az operáció kockázata a csökkent BMI-jű betegek között (OR:1,55, CI:1,05-2,29, $p=0,027$), más szignifikáns összefüggést nem sikerült a modellekben kimutatni (14. ábra).



13. ábra Kórházban töltött napok számát befolyásoló tényezők többváltozós elemzés alapján; SR: sarcopenia rizikó, H: magas, L: alacsony



14. ábra A betegségből kifolyó műtéteket befolyásoló tényezők többváltozós elemzés alapján; SR: sarcopenia rizikó, H: magas, L: alacsony

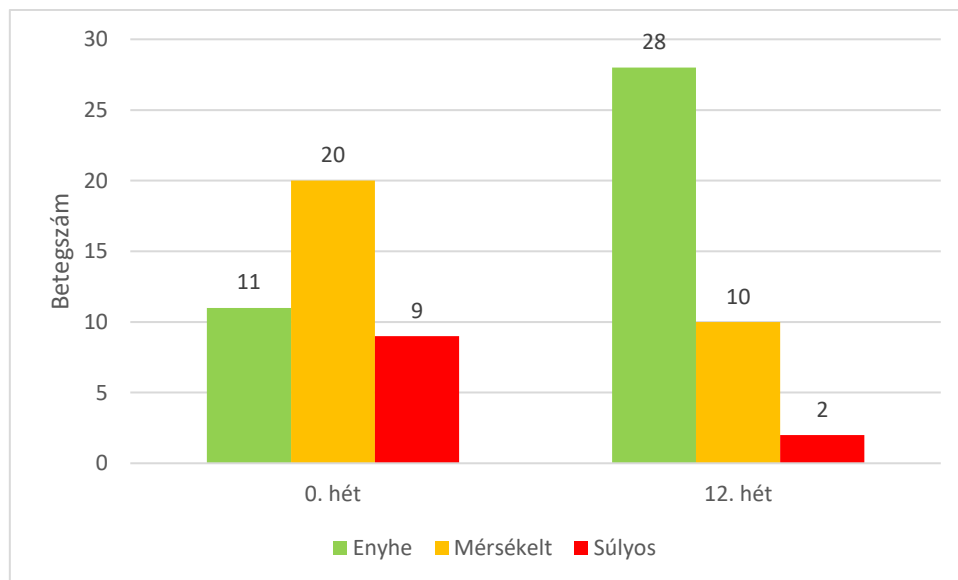
13- 14. ábra: A multivariáns lineáris regressziós modell eredményei. Avastag horizontális vonalak a 95%-os, a halványak a 90%-os megbízhatósági intervallumot mutatják. A vizsgált változók: a kor, a BMI, a nem, a betegség típusa és a sarcopenia rizikó (SR)

4.3. „C” jelű vizsgálat

4.3.1. Indukciós fázist követően

A „C” vizsgálat során az anti-TNF- α kezelés testösszetétel- és csontanyagcsere paraméterekre gyakorolt hatását mértük fel, ehhez negyven, korábban biológiai terápiában nem részesülő beteget követtünk nyomon.

Az indukciós fázis letelte után, az első 12 hétben egy beteg sem lépett ki a vizsgálatból hatásvesztés miatt. A 0. és 12. heti aktivitás között szignifikáns javulás mutatkozott a marginális homogenitás teszt alapján (Stuart-Maxwell khi-négyzet: 15,2, $df=2$; $p<0,001$) A betegség aktivitást az 15. ábra szemlélteti.



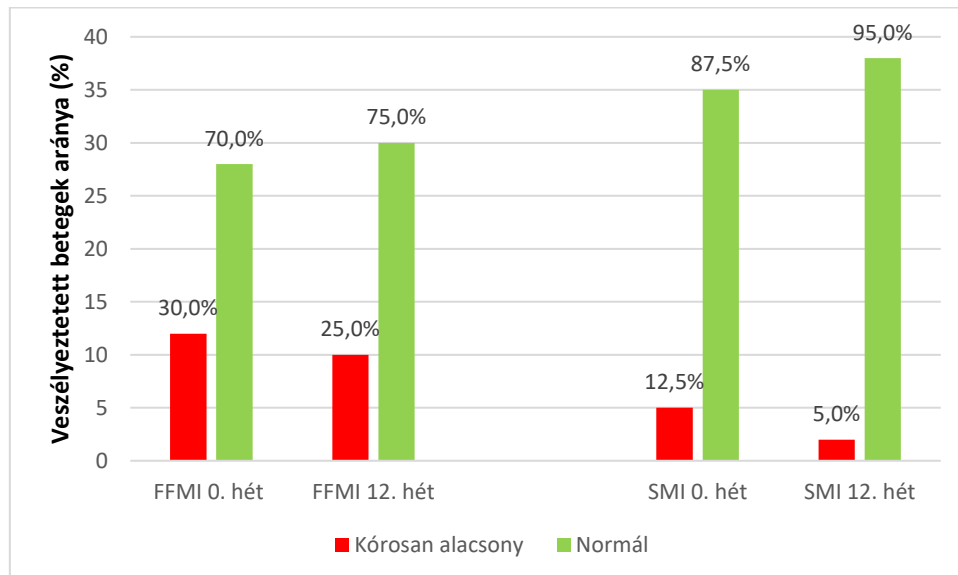
15. ábra Betegség-aktivitás alakulása a biológiai terápia első 12 hetében

Kiegészítő terápiaként a betegek 67,5%-a ($n=27$) 5-ASA, 45,0%-a ($n=18$) azathioprin, 37,5 %-a ($n=15$) kortikoszteroid terápiában részesült biológiai kezelés bevezetésekor. A kortikoszteroid terápia átlagos időtartama 105 nap volt. Megfigyelésünk alapján a kezelés első 12 hetében a BMI és izomparaméterek szignifikáns javulást mutattak a kiindulási értékekhez képest, míg a zsírparaméterek tekintetében a változás nem volt szignifikáns. (13. táblázat)

13. táblázat A testösszetétel paraméterek változása a biológiai terápia első 12 hetében

	0. hét	12. hét	p
Testtömeg (kg)	63,40 (58,82-79,40)	63,70 (58,49-82,65)	<0,001*
BMI (kg/m ²)	21,75 (19,20-26,55)	22,50 (20,17-27,02)	<0,001*
FFMI (kg/m ²)	17,64±3,00	18,14±3,08	<0,001*
SMI (kg/m ²)	9,81±1,83	10,05±1,90	0,003*
BFMI (kg/m ²)	4,57 (2,74-7,78)	4,76 (2,94-8,65)	0,120
Testzsír % (%)	20,85 (15,23-32,15)	20,20 (14,75-31,10)	0,532
Viscerális zsír (cm ²)	95,65 (58,40-136,75)	85,00 (57,37-142,02)	0,730
Body Cell Mass (kg)	32,65 (27,30-41,45)	33,95(28,57-42,22)	<0,001*

A biológiai kezelés kezdetén az alacsony FFMI alapján a betegek 30,0%-ánál (n=12), a csökkent SMI-t szerint pedig a betegek 12,5%-ánál (n=5) állt fent a sarcopenia rizikója. Az indukciós fázis végén ez az arány 25,0%-ra (n=10) és 5,0%-ra (n=2) csökkent. (16. ábra)



16. ábra A sarcopenia fennállására veszélyeztetett betegek aránya

Nemi különbségeket tekintve azt észleltük, hogy a férfiak esetében az izomparaméterek szignifikánsan javultak, a nőknél ez a változás nem volt statisztikailag jelentős. (Férfiak: FFMI: $18,56 \pm 2,86 \text{ kg/m}^2$ vs. $19,17 \pm 2,62 \text{ kg/m}^2$, $p=0,001$; SMI: $10,40 \pm 1,70 \text{ kg/m}^2$ vs. $10,74 \pm 1,59 \text{ kg/m}^2$, $p=0,001$; Nők: FFMI: $16,26 \pm 2,75 \text{ kg/m}^2$ vs. $16,60 \pm 1,59 \text{ kg/m}^2$; $p=0,112$ SMI: $8,93 \pm 1,70 \text{ kg/m}^2$ vs. $9,02 \pm 1,90 \text{ kg/m}^2$; $p=0,438$). A zsírtömeg indexben észlelt enyhe emelkedés egyik nemből sem bizonyult szignifikánsnak (BFMI: férfiak: $4,66 \pm 3,37 \text{ kg/m}^2$ vs. $4,86 \pm 3,88 \text{ kg/m}^2$, $p=0,248$; nők: $8,54 \pm 6,57 \text{ kg/m}^2$ vs. $8,80 \pm 6,29 \text{ kg/m}^2$; $p=0,318$).

Az alkalmazott anti-TNF terápia, a betegség típusa és súlyossága alapján a betegeket különböző alcsoportokba soroltuk. A betegség típus alapján végzett alcsoport-elemzés során azt észleltük, hogy a CD betegek izomparaméterei szignifikánsan nagyobb mértékben javultak, mint az UC-s betegeké. A különböző anti-TNF- α szerek testösszetételre gyakorolt hatása között nem találtunk szignifikáns különbségeket. Az eredményeket a 14. táblázat szemlélteti).

14. táblázat A testösszetétel paraméterek változása a betegség típusa és az alkalmazott anti-TNF terápia alapján

	UC	CD	ADA	IFX
Δ Testtömeg (kg)	$0,8 \pm 2,7$	$2,4 \pm 3,0$	$2,4 \pm 3,2$	$1,7 \pm 2,7$
Δ BMI (kg/m^2)	$0,29 \pm 0,88$	$0,80 \pm 1,01$	$0,79 \pm 1,08$	$0,59 \pm 0,89$
Δ FFMI (kg/m^2)	$-0,04 \pm 0,69^*$	$0,61 \pm 0,74^*$	$0,55 \pm 0,82$	$0,43 \pm 0,69$
Δ SMI (kg/m^2)	$-0,24 \pm 0,33^{**}$	$0,34 \pm 0,44^{**}$	$0,32 \pm 0,50$	$0,11 \pm 0,42$
Δ BFMI (kg/m^2)	$0,56 \pm 1,20$	$0,16 \pm 0,83$	$0,23 \pm 0,85$	$0,21 \pm 1,01$
Δ Testzsír % (%)	$1,8 \pm 3,7$	$0,0 \pm 3,1$	$0,3 \pm 2,8$	$0,4 \pm 3,9$
Δ VFA (cm^2)	$15,6 \pm 72,5$	$-5,6 \pm 20,0$	$-5,0 \pm 18,0$	$2,7 \pm 51,0$

*: $p=0,038$; **: $p=0,002$

A betegség súlyossága alapján statisztikailag jelentős különbségeket észleltünk az egyes testösszetétel paramétereket illetően: a kevésbé súlyos betegcsoportban az FFMI és SMI javulást mutatott, míg a zsírpáraméterek nem változtak szignifikánsan. (15. táblázat)

15. táblázat Az egyes testösszetétel paraméterek a betegség-súlyosság alapján

	enyhe	közepes	súlyos
ΔTesttömeg (kg)	3,54±3,59	1,87±2,60	0,98±2,67
ΔBMI (kg/m²)	1,16±1,19	0,63±0,88	0,34±0,91
ΔFFMI (kg/m²)	1,02±0,74*	0,46±0,68	-0,05±0,61*
ΔSMI (kg/m²)	0,52±0,42**	0,28±0,44[◇]	-0,19±0,31**, [◇]
ΔBFMI (kg/m²)	0,12±0,95	0,13±0,70	0,59±1,22
ΔTestzsír % (%)	-0,77±3,53	0,25±2,59	1,82±3,82
ΔVFA (cm²)	-7,35±20,59	5,80±20,06	13,38±63,58

*:p=0,005; **: p=0,002; [◇]: p=0,023

A korábbi gyógyszeres terápiát figyelembe véve nem találtunk különbséget a testösszetétel eredmények változásában. Nem volt jelentős eltérés a glükokortikoid terápiában részesülő (n=15) és szteroidot nem szedő (n=25) csoport között (ΔFFMI: 0,44±0,84 kg/m² vs. 0,59±0,72 kg/m², p=0,58; ΔSMI: 0,17±0,48 kg/m² vs. 0,31±0,47 kg/m², p=0,41; ΔBFMI: 0,366±1,12 kg/m² vs. 0,09±0,71 kg/m², p=0,68). Azathioprinnel hasonló eredmények születtek (ΔFFMI: 0,68±0,91 kg/m² vs. 0,35±0,1 kg/m², p=0,18; ΔSMI: 0,26±0,69 kg/m² vs. 0,20±0,38 kg/m², p=0,62; ΔBFMI: 0,26±0,69 kg/m² vs. 0,20±1,06 kg/m², p=0,86). A releváns laboratóriumi paraméterek tekintetében szignifikáns javulást észleltünk a CRP szintekben az indukciós fázis végére (23,9 g/L vs. 13,4 g/L, p=0,01), míg a hemoglobin (130,0±20,9 g/L vs. 127,5±22,6 g/L, p=0,33) és albumin (41,5±4,9 g/L vs. 41,7±6,1 g/L, p=0,83) változatlanak bizonyultak. A zsírparaméterek szintén nem változtak szignifikánsan: koleszterin (4,5±0,9 mmol/L vs. 4,3±1,0 mmol/L, p=0,14) triglycerid (1,27±0,1 mmol/L vs. 1,28±0,1 mmol/L, p=0,96).

A táplálkozási naplót elemelve azt tapasztaltuk, hogy mind az összenergia bevitel, mind pedig az egyes makrotápanyagok (fehérje, szénhidrát, zsír) bevitelének emelkedett. Ezzel szemben a fő tápanyagbevitel aránya nem változott jelentősen (16. táblázat). A makrotápanyagok bevitelének változása és a testösszetétel paraméterek között nem figyeltünk meg erős összefüggést (ΔFFMI és Δprotein bevitel, r=0,145; p=0,406, ΔSMI és Δprotein bevitel: r=0,195; p=0,261).

16. táblázat Táplálkozási naplók elemzése

Napi tápanyagbevitel		Kiindulási	12. heti	p
Energia-bevitel	Összenergia-bevitel (kcal)	1333,3±399,3	1817,0±487,0	<0,001*
	Bevitel/testtömeg (kcal/kg)	17,19 (13,73-25,98)	25,05 (20,17-33,19)	<0,001*
Fehérje	Összfehérje bevitel (g)	59,67 (45,78-70,54)	83,09 (61,17-98,91)	<0,001*
	Összfehérje-bevitel testtömegre vonatkoztatva (g/kg)	0,92 (0,56-1,29)	1,13 (0,81-1,50)	<0,001*
	Fehérjebevitel En %	17,75 (15,76-19,90)	17,38 (15,72-19,72)	0,633
Szénhidrát	Összszénhidrát-bevitel (g)	168,6±53,3	216,4±62,1	<0,001*
	Cukorbevitel (g)	17,25 (10,72-21,99)	28,82 (16,96-38,36)	<0,001*
	Összszénhidrát-bevitel testtömegre vonatkoztatva (g/kg)	2,5±1,0	3,2±1,2	<0,001*
	Szénhidrát En %	50,3±8,2	47,3±6,6	0,051
Zsír	Zsírbevitel (g)	45,6±184	67,2±21,1	<0,001*
	Zsírbevitel testtömegre vonatkoztatva (g/kg)	0,57 (0,40-0,96)	0,98 (0,72-1,14)	<0,001*
	Zsír En %	30,1±7,6	32,9±6,6	0,081
Rost	Rost (g)	11,73 (9,72-15,44)	15,29 (12,78-18,87)	0,004*

4.3.2. 12. havi eredmények

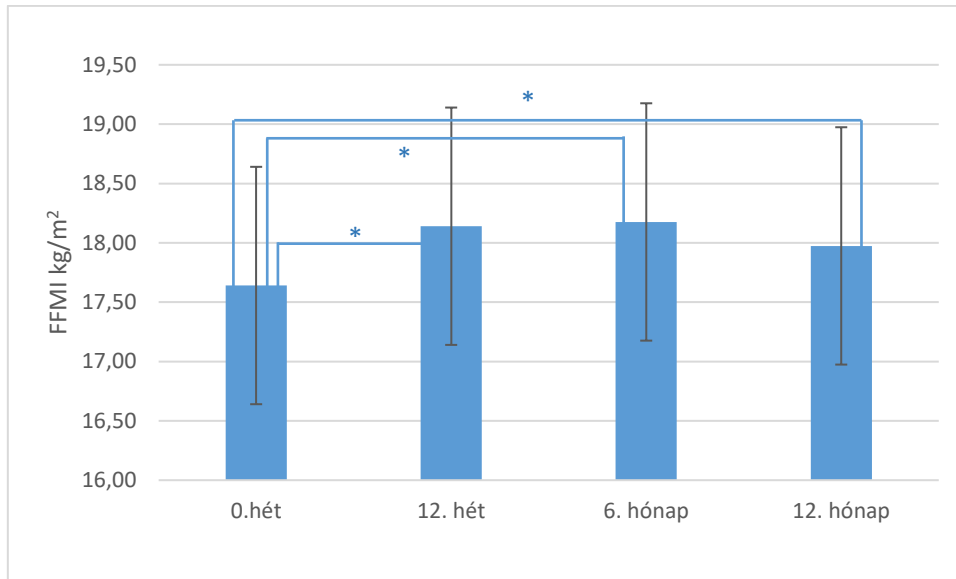
Az egy éves utánkövetés során a 12. hónap végére 27 betegről álltak rendelkezésünkre testösszetétel vizsgálati eredmények. Közülük 4 fő (14,8%) UC-ben, 23 beteg (85,2%) CD-ben szenvedett, 12 nő (44,4%) és 15 férfi (55,6%) vett részt végig a vizsgálatban. A lemorzsolódás oka 9 fő esetében a hatásvesztés, 1 fő esetében allergiás reakció, 2 főnél műtét szükségessége, 1 beteg pedig külföldre költözött. A vizsgálatot folytató betegek az utánkövetési idő végén remisszióban voltak.

A kiindulási paraméterekhez képest a testösszetétel kedvező változását észleltük a biológiai terápia első fél évében. Az egy éves utánkövetési idő végén enyhe visszaesést tapasztaltunk. Azonban a kiindulási értékekhez képest még így is szignifikáns javulás mutatkozott, amely főleg az izomparamétereket érintette. Az eredményeket a 17. táblázat és 17. ábra szemlélteti. Alcsoport-elemzésre az alacsony esetszám miatt nem volt lehetőség. A vizsgált laborparaméterek kedvező változást mutattak: a CRP ($18,8 \pm 5,7$ g/L vs. $6,7 \pm 15,8$ g/L, $p=0,01$) és a koleszterinszint csökkent ($4,4 \pm 0,9$ mmol/L vs. $4,1 \pm 0,9$ mmol/L, $p=0,012$), míg az albumin ($42,1 \pm 4,9$ g/L vs. $44,2 \pm 4,7$ g/L, $p=0,013$) emelkedett. A hemoglobin ($127,74 \pm 21,7$ g/L vs. $132,2 \pm 16,4$ g/L, $p=0,145$) és triglycerid ($1,21 \pm 0,4$ mmol/L vs. $1,03 \pm 0,5$ mmol/L, $p=0,051$) értékekben tendenciózus változást figyeltünk meg.

17. táblázat A testösszetétel paraméterek változása a biológiai terápia első évében

	BMI (kg/m²)	FFMI (kg/m²)	SMI (kg/m²)	BFMI (kg/m²)
0. hét	23,80±7,18	17,64±3,00	9,81±1,83	6,21±5,20
12. hét	24,50±7,33*	18,14±3,08*	10,05±1,90*	6,44±5,27
6. hónap	23,99±7,26*	18,18±2,98*	10,12±1,86*	5,97±5,36
12. hónap	23,76±0,92*	17,97±2,74*	9,99±1,76*	5,92±3,78

*vs. 0. hét $p < 0,05$

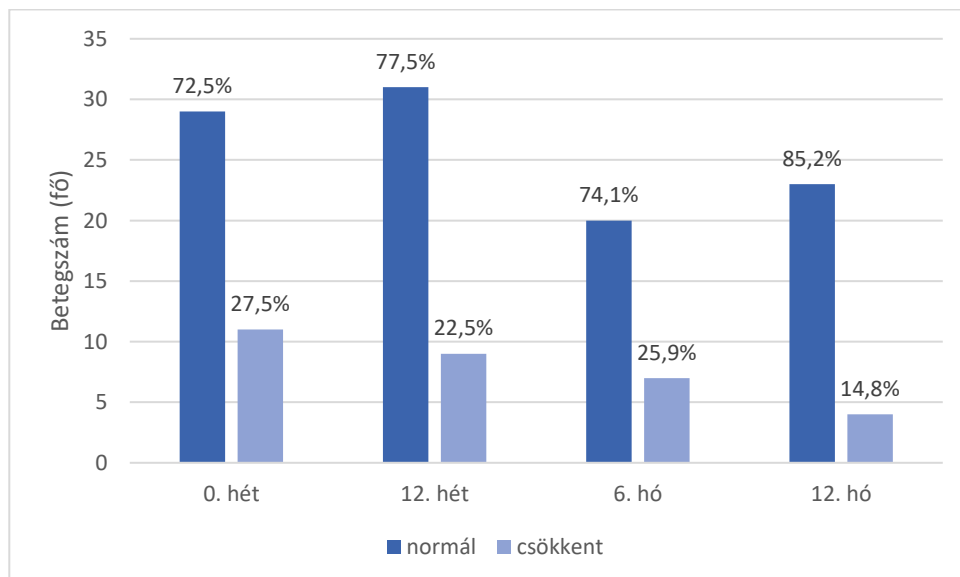


***: 0 vs. 12. hét; 0. hét vs. 6. hó; 0. hét vs. 12. hó $p < 0,005$**

17. ábra Az FFMI alakulása a biológiai terápia első évében

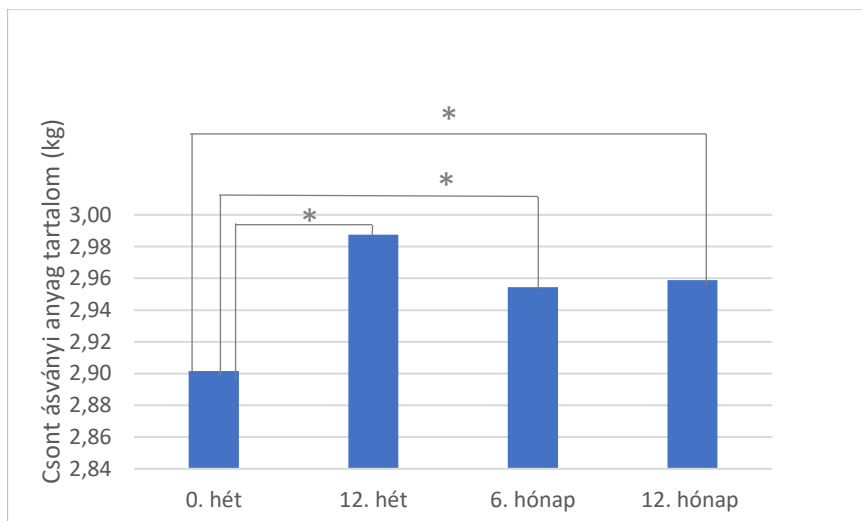
4.3.3. Csontanyagcsere

A BIA eszközzel mért ásványi anyag tartalom alapján a veszélyeztetett betegek aránya a megfigyelési idő alatt fokozatosan csökkent (18. ábra).



18. ábra A veszélyeztetett betegek aránya a csont ásványi anyag tartalom alapján

Az indukciós fázis végére a BMC szignifikánsan nőtt a kiindulási értékekhez képest. A 6. hónap végén az indukciós fázishoz képest enyhe visszaesés látszott, azonban az egy éves utánkövetési idő végén a csont ásványi anyag tartalom ismételen szignifikáns javulást mutatott a kiindulási paraméterekhez viszonyítva (19. ábra).

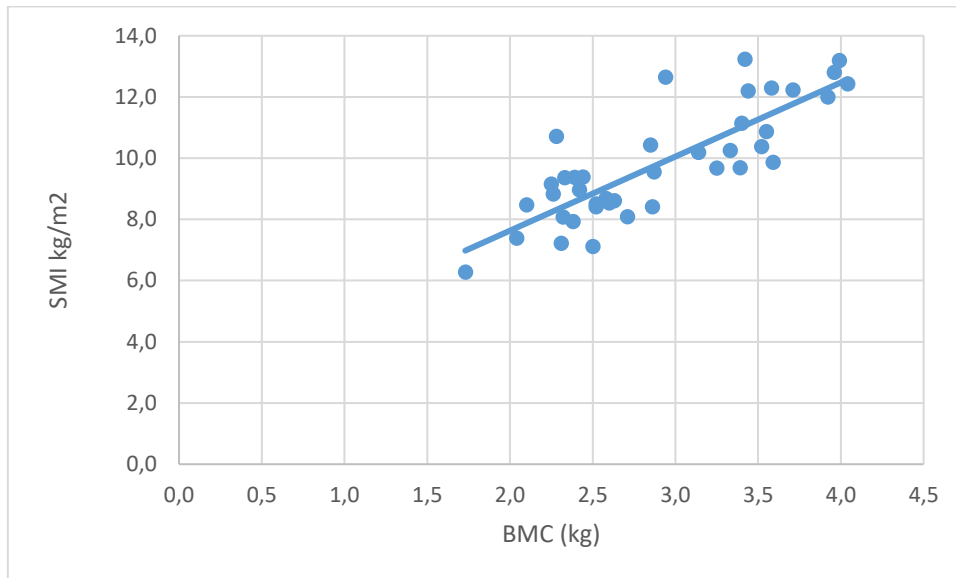


*: 0 vs. 12. hét; 0. hét vs. 6. hó; 0. hét vs. 12. hó $p < 0,005$

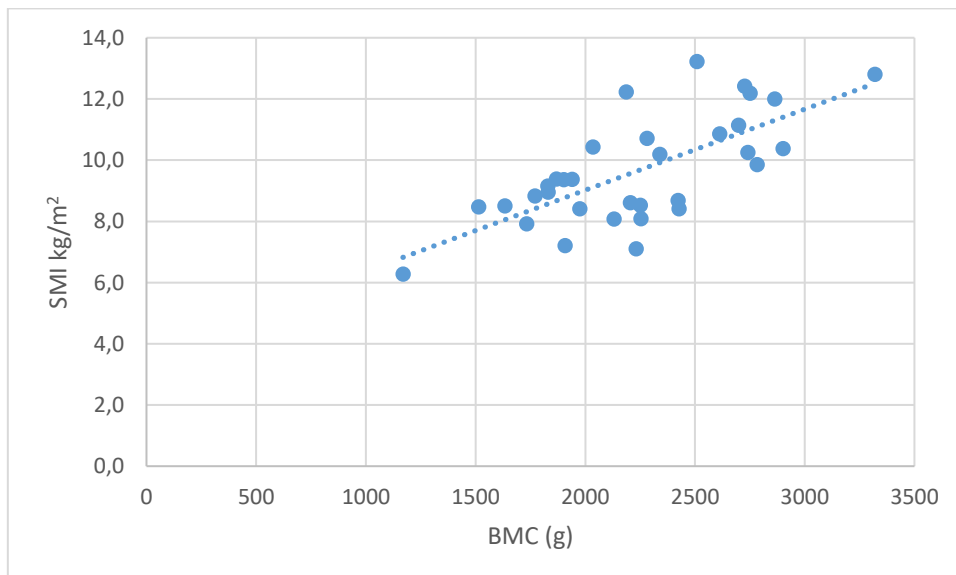
19. ábra A csont ásványi anyag tartalom alakulása a biológiai terápia első egy évében

Hasonló tendenciát észleltünk az ásványi anyag tartalmat ($3,54 \pm 0,75$ kg; $3,63 \pm 0,82$ kg; $3,59 \pm 0,74$ kg; $3,59 \pm 0,80$ kg; $p < 0,05$) és a body cell mass paramétert illetően ($34,04 \pm 7,97$ kg; $35,11 \pm 8,24$ kg; $34,80 \pm 7,68$ kg; $34,604 \pm 8,47$ kg; $p < 0,05$). A biológiai terápia indukciós fázisának végén továbbá javulást figyeltünk meg a csontanyagcsere laboratóriumi paraméterek terén is (β -crosslaps: $561 \pm 302,30$ pg/ml vs. $530,30 \pm 381,48$ pg/ml, $p < 0,05$; osteocalcin: $27,43 \pm 16,78$ ng/ml vs. $36,77$ vs. $25,93$ ng/ml, $p < 0,05$). A kiindulási BIA-val mért BMC eredményeket a DEXA-val kapott mérésekkel összevetve erős korrelációt találtunk ($r = 0,872$, $p < 0,01$) és közepes korrelációt mutattak a lumbalis és femuron mért csontsűrűségi adatokkal ($r = 0,517$, ill. $0,462$).

A testösszetétel paraméterek közül a vázizomzatra utaló SMI-t mind a BIA-val, mind a DEXA-val mért csont ásványi anyag értékekkel összehasonlítva szintén erős összefüggés igazolódott (SMI: $r_{BIA}=0,825$ ill. $r_{DEXA}= 0,702$; $p < 0,001$, lsd. 20 és 21. ábra).



20. ábra BIA-val mért SMI és BMC paraméterek közötti összefüggés



21. ábra A DEXA-val mért SMI és BMC paraméterek összefüggése

4.4. „D” vizsgálat

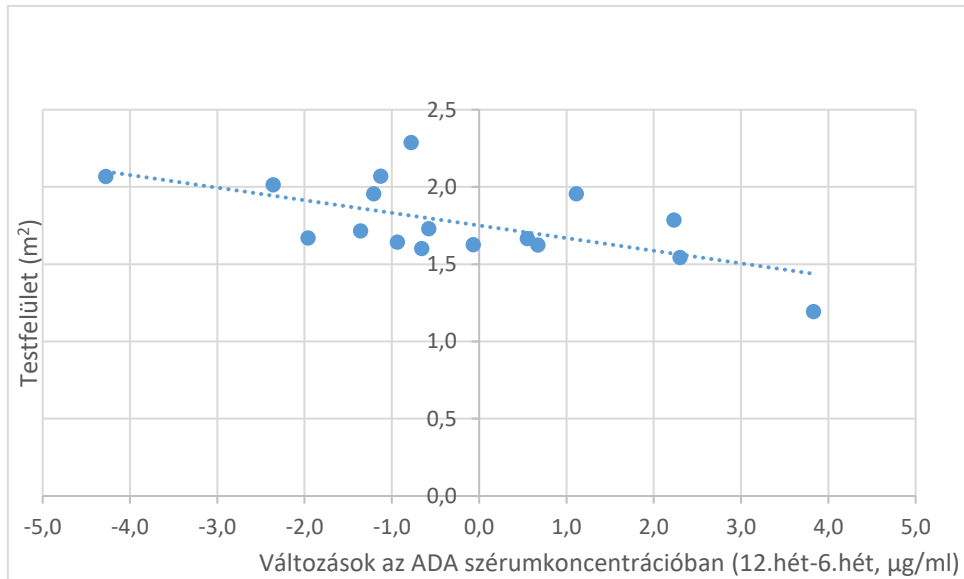
A „D” vizsgálatban az ADA szérumszintek állandóságát és a testösszetétel kapcsolatát elemeztük, ehhez 18 biológiai terápia naiv IBD beteg testösszetétel paramétereit vetettük össze a 6. és 12. héten mért ADA TL szintekkel.

Méréseink alapján az ADA völgykoncentrációban nem volt szignifikáns különbség a 6. és 12. heti eredmények között ($8,00 \pm 2,91 \mu\text{g/mL}$ vs. $7,73 \pm 3,14 \mu\text{g/mL}$, $p=0,57$). Három beteg (6,7%) esetén észleltünk suboptimális ADA szérum szinteket, míg egy betegnél igazolódott anti-ADA pozitivitás. Az utóbbi esetben a beteg adatait számolásainkhoz nem használtuk fel. A főbb testösszetétel paramétereket a 18. táblázatban foglaltam össze.

18. táblázat A "D" jelű vizsgálat testösszetétel paraméterei

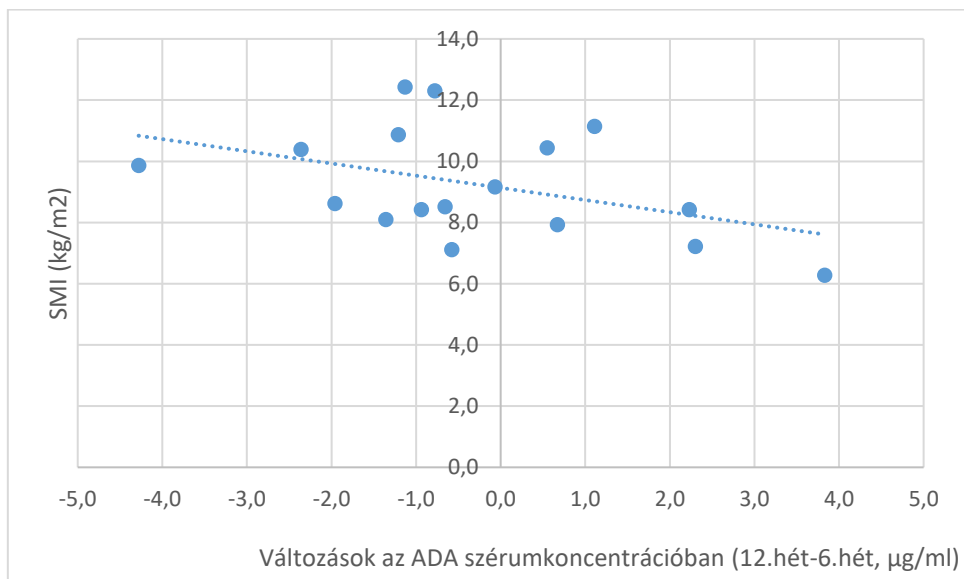
Kiindulási testtömeg (kg)	$71,22 \pm 19,00$
Kiindulási BMI (kg/m^2)	$22,31 \pm 5,99$
Testfelület (m^2)	$1,79 \pm 0,25$
FFMI (kg/m^2)	$16,85 \pm 2,82$
BFMI (kg/m^2)	$5,36 \pm 3,93$
SMI (kg/m^2)	$9,30 \pm 1,76$
Testzsír %	$22,18 \pm 10,30$
VFA (cm^2)	$83,54 \pm 50,41$

Az ADA szérumszintek változását (a 6. és 12. heti TL szintek közötti különbséget) a testösszetétel paraméterekkel összevetve az ADA TL változás jelentős negatív korrelációt mutatott a testfelülettel ($r=-0,682$; $p=0,002$, lsd. 22. ábra)



22. ábra A testfelület és az ADA völgykoncentráció

Az InBody készüléssel mért adatok közül az izomszövet mennyiségét jellemző paraméterek és az ADA völgykoncentrációk változása között közepesen erős összefüggést igazoltunk (FFMI: $r=-0,494$, $p=0,045$; SMI: $r=-0,508$, $p=0,038$), lsd. 23. ábra. A szérumszint állandóság nem függött az extra,- és intracelluláris víz arányától és a testzsír paraméterektől (BFMI: $r=-0,099$ és extracelluláris/intracelluláris folyadék $r=0,089$; $p>0,05$)



23. ábra Az SMI és ADA szérumszint variabilitása

5. MEGBESZÉLÉS

A gyulladásos bélbetegek esetében a kóros tápláltsági állapot szűrése, az időben bevezetett megfelelő terápia alkalmazása és az utánkövetés fontossága egyre több figyelmet kap nemzetközi viszonylatban is. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy alultáplált betegekben gyakoribb az infekciós szövődményekből kifolyó (145), vagy sürgősségi osztályos észlelés utáni (146) kórházi felvételek száma. A hospitalizált betegek esetében a kóros tápláltság fokozza a thromboembóliás szövődmények kialakulásának (147) és a nem-elektív műtétek szükségességének kockázatát (148), hosszabb bentfekvési idővel jár (148, 149) és emeli a mortalitást (149).

Habár a 2017-ben közzétett ESPEN ajánlás is kiemeli a malnutríció szűrésének fontosságát (60), a tápláltsági állapot felmérésére ajánlott módszerről mindezidáig nem született egyértelmű állásfoglalás a nemzetközi szakirodalomban. A testtömeg és testtömeg-indexen alapuló mérési módszerek a malnutríció szűrésének fontos, kezdeti lépését jelenthetik. Azonban ahogy azt az ESPEN ajánlások is kiemelik, nemcsak a kórosan alacsony vagy magas testtömeg jelent kockázatot a malnutríció kialakulására nézve. A testtömeg-index nem nyújt kellő információt a testösszetétellel kapcsolatban: két azonos BMI-jű beteg esetén is jelentős különbségeket észlelhetünk az egyes testösszetétel paraméterek (az izom- és zsírszövet arány között), sőt normál BMI-be tartozóknál is észlelhetünk patológiás tápláltsági állapotot. A testösszetétel kóros megváltozása, azon belül is a csökkent zsírmentes-testtömeg potenciálisan rosszabb betegség-kimenetelhez és csökkent életminőséghez vezethet a krónikus megbetegedésekben szenvedők esetében.

A testösszetétel megállapítására számos eszköz áll rendelkezésünkre, amelyek a főbb kompartmentek elkülönítésére alkalmasak. A testösszetétel-vizsgálat arany standardját aktuálisan a DEXA alapú vizsgálatok adják. Azonban a DEXA főbb hátránya közé tartozik, hogy röntgen sugárterheléssel jár, viszonylag költséges, nehezen hozzáférhető vizsgálat, amely képzett személyzetet igényel. Másik lehetőség a CT vizsgálat, amely során speciális szoftver segítségével a 3. lumbalis csigolya síkjáról történt leképezés alapján információt nyerhetünk az izommennyiségről. A vizsgálat hátrányai azonban megegyeznek a DEXÁ-nál említettekkel. Ezzel szemben a bioimpedancián alapuló testösszetétel módszer egy egyszerűen alkalmazható, kevésbé

költséges, korlátlanul ismételt vizsgálat, amely nem használ ionizáló sugárzást. Ez utóbbi igen lényeges szempont az IBD-s betegek esetében, mivel a betegek többsége reprodukciós korban van. A BIA további előnye, hogy a kapott eredmény alapján a betegek többségének szükséges táplálásterápia objektív paramétereken nyugszik, illetve - ezzel a kezelés hatékonysága is - gyakran ellenőrizhető. A BIA módszer hátránya, hogy a vízterek kóros eltolódása esetén pontatlan eredményeket szolgáltat.

Vizsgálatainkat IBD-s betegek körében végeztük, akik fokozottan veszélyeztetettek a malnutríció kialakulására. A kóros testösszetétel kialakulhat a betegség akut tüneteivel (diarrhoea, táplálékemésztési zavar) és a krónikus gyulladás fennállása miatt.

5.1. A” jelű vizsgálat

A gyulladásos bélbetegek tápláltsági állapotáról szóló nemzetközi szakirodalomban fellelhető eredményeket Bryant és munkatársai publikálták nemrég megjelent összefoglaló közleményükben (116). Összesen 631 CD és 295 UC beteg adatait dolgozták fel egészséges kontroll-személyekkel összevetve. A nagy összbetegszám ellenére az általuk elemzett 19 tanulmány többsége relatív kevés eset bevonásával készült, és az egyes vizsgálatok között metodikai különbségek adódtak (pl.: DEXA vagy BIA alapú mérés). A CD betegek 37%-ánál, az UC betegek 20%-ánál észleltek alacsony BMI-t, míg csökkent FFMI a CD betegek 28%-ában és az UC betegek 13%-ában jelentkezett. Saját „A” jelű vizsgálatunkban a BMI alapján jobb eredményeket kaptunk: az UC betegek 10,6%-át, a CD betegek 18,2%-ának mértünk kórosan alacsony testtömeg indexet. Ezzel szemben a csökkent FFMI a betegek nagyobb hányadát veszélyeztette: UC betegek 23,4%-át, a CD-ben szenvedők 29,4%-át érintette az alacsony zsírtartalmú testtömeg.

A malnutríció rizikóját kérdőíves módszerrel Valentini és munkatársai is felmérték 144 IBD beteg bevonásával. A kérdőív alapján a betegek túlnyomó többsége (84%-a) nem volt veszélyeztetett, ezzel szemben a BIA-val mért, sejtömeget jelző BCM paraméter jelentősen elmaradt az egészséges kontroll-személyekéhez képest. „A” jelű vizsgálatunk során a MUST kérdőív és az BIA testösszetétel-elemzés segítségével mértük fel betegeink malnutríció kockázatát és tápláltsági állapotát. Számottevő különbséget észleltünk a veszélyeztetett betegek arányában: míg a MUST pontok alapján a betegek ötödét (21,4%-át) szűrtük ki, a BIA mérés szerint a betegek több mint negyedénél (27,7%)

állt fent a sarcopenia kialakulásának rizikója. A normál BMI-vel rendelkező páciensek 23,5%-ánál, míg az alacsony MUST kockázatú csoport 9,3%-ánál mértünk kórosan alacsony FFMI-t. Az eredményeink azt sugallják, hogy a malnutríció kockázatának kitett betegek nagy részét sikerült kérdőíves módszerrel kiemelni. Azonban testösszetétel vizsgálat nélkül a normál BMI-vel rendelkező betegek csaknem egy negyedét, míg az alacsony MUST rizikójú betegek csaknem 10%-át nem szűrtük volna ki, annak ellenére, hogy náluk a sarcopenia kockázata fokozottan áll fenn. A BIA és a MUST módszert együttesen alkalmazva a betegek 12,1%-ánál a normál MUST pontszám ellenére kóros testösszetétel értékeket észleltünk. Ugyanakkor nem szabad megfeledkeznünk arról sem, hogy a különböző MUST kategóriákba sorolt betegek testösszetétel-paramétereit szignifikánsan különböztek egymástól, ami megerősíti a MUST módszer szűrőfunkciójának alkalmasságát. Eredményeink megfelelnek a kezdeti feltételezéseinknek, miszerint a kérdőíves MUST módszer nem hivatott helyettesíteni az eszközös testösszetétel mérést. Vizsgálatunk alátámasztotta a MUST kérdőív alkalmazhatóságát és fontosságát a malnutríció szűrésben, azonban arra is rávilágított, hogy nem elég csak MUST által veszélyeztetettnek ítélt betegek testösszetétel-elemzését elvégezni. Amennyiben erre lehetőség nyílik, már az elsődleges szűrési folyamatba is javasoljuk a BIA vizsgálat beillesztését. Az FFMI meghatározásával időben, még az előrehaladott állapot előtt felismerhetjük azokat a betegeket, akiknél fennáll a sarcopenia kialakulásának kockázata. Az időben felfedezett, rizikócsoportba sorolt betegek számára szakképzett dietetikus állíthat fel egyénre szabott táplálási tervet. Táplálásterápia bevezetése akkor szükséges, ha a MUST score rizikót jelez vagy az FFMI kórosan alacsony ($<15\text{kg/m}^2$ nőknél, $<17\text{kg/m}^2$ férfiaknál) (79). A BIA nem csak a szűrésben, de az utánkövetésben is szerepet játszik: a terápia hatékonyságát ismételt BIA mérésekkel célszerű ellenőrizni. A szoros monitorozás segít az étrendi és tápszerez javaslatok optimalizálásában.

Beteganyagunk igen heterogén képet mutatott a betegség természetét illetően. Alcsoport-elemzésünk eredményei segítségével sikerült kiválasztanunk azokat a betegségformákat, amelyekben fokozottan áll fenn a malnutríció rizikója. A CD betegek tápláltsági állapota elmaradt a colitis ulcerosában szenvedő társaikétól. A CD viselkedését vizsgálva a stenotizáló CD betegséggel élőknel tendenciózusan rosszabb

testösszetétel paramétereiket mértünk, ezért ez a betegcsoport külön figyelmet igényel a beteggondozás során.

Mivel az IBD shubokban jelentkező, krónikus betegség és a betegek többsége a fiatal korosztályból kerül ki, ezért az IBD-ben szenvedők esetében különösen fontos a hosszútávú beteggondozás. A betegek kísérése nem csupán a kezelőorvos feladata, hanem olyan csapatmunka, amelynek több egészségügyi személy és maga a beteg is aktív részese. Az egészségügyi „team” tagjai közé tartozik a kezelő gasztroenterológuson kívül az IBD-ben jártas sebész, a radiológus, az IBD nővér, a gyógytornász, a pszichológus vagy mentálhigiénés szakember és a dietetikus. Az egészségügyi csapat együttműködése és sikeres kommunikációja segít időben felismerni az IBD lefolyása alatt fellépő veszélyállapotokat és a közösen hozott adekvát terápiás döntés által lehetőség nyílik azok elhárítására.

5.2. „B” jelű vizsgálat

A gyulladásos bélbetegség prognózisát befolyásoló tényezőket korábban számos alkalommal vizsgálták, mindeddig azonban kevés adat áll rendelkezésre a szakirodalomban arról, hogy a tápláltsági állapotnak és a testösszetételnek milyen hatása van a betegség hosszútávú kimenetelére. Adams és munkatársai által végzett vizsgálatban 90 anti-TNF- α terápiát kezdő beteg testösszetételét elemezték. A betegek 19,5%-a tartozott a sarcopen obese kategóriába, és a sarcopen obezitás kockázati tényezőnek bizonyult egy későbbi műtét szükségessége szempontjából (121).

Saját „B” jelű vizsgálatunk során 198 IBD-s beteget követtünk 3 éven keresztül. A vizsgálat kezdetén a betegeink közel 20%-ánál észleltünk kórosan alacsony BMI-t, míg a résztvevők 30%-a tartozott az FFMI alapján a sarcopéniára veszélyeztetett kategóriába. Egyváltozós elemzésünk alapján mind a kórosan alacsony BMI-jű betegek között, mind a csökkent FFMI-jű csoportban gyakrabban volt szükség a betegség akut fellángolása miatti hospitalizációra, és magasabbnak bizonyult a kórházban töltött napok száma. Eredményeinket többváltozós, logisztikus regressziós modell is alátámasztotta. A modellben az életkor, a nem, a betegség típusa, a BMI és FFMI független változók hatását vizsgáltuk és azt észleltük, hogy a sarcopenia rizikót elérő, kórosan alacsony izomtömeg esetén a hospitalizáció esélye majdnem kétszeresnek (OR: 1,82), míg kórosan alacsony BMI esetén a műtéti kockázat csaknem másfélszeresnek (OR: 1,55) bizonyult. Az

alcsoporthoz tartozók elemzése során azt tapasztaltuk, hogy a CD csoportban csökkent FFMI-jű betegek szignifikánsan több napot töltöttek kórházban, mint normál izomtömegű társaik. Az UC csoportban ez a különbség csak tendenciózusnak bizonyult. Egyéb nemkívánatos események gyakoriságában és súlyosságában nem észleltünk jelentős eltéréseket a különböző kockázati csoportokban. Eredményeink alapján az alacsony testtömeg rizikófaktort jelentett a későbbi bélműtét szükségességére, míg a csökkent izomtömeg a súlyosabb fellángolások kockázatát növelte. Mindkét esetben a betegség súlyosabb lefolyásával állunk szemben. Nem észleltük azonban a korábban feltételezett különbséget a gyógyszereszedési tendenciában. Mivel klinikánk biológiai terápia bevezetésére jogosult ún. terciér centrum, az ország különböző pontjairól érkeznek betegek, akik korábban többféle kezelésben részesültek a step-up terápiás megközelítés alapján. A korábbi gyógyszereszedési tendenciát figyelembe véve náluk relatív hamarabb kerül sor biológiai terápia bevezetésére, így jelen helyzetben a gyógyszer-rendelés nem tekinthető objektív mutatónak a betegség súlyosságát illetően.

5.3. „C” jelű vizsgálat

IBD-s betegek gondozása során felmerült bennünk a kérdés, hogy az alkalmazott kezelés hatására vajon változik-e betegek - az IBD prognózisát is befolyásoló - testösszetétele? Ismereteink alapján a gyulladáshoz kapcsolódó citokineknek inflammatorikus hatásokon kívül metabolikus szerepei is vannak. A citokinek gátlása nem csak a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatot mérsékeli, de az anyagcserét is kedvezően befolyásolja és a betegség tüneteinek csökkentésével elősegítheti a testösszetétel javulását is. Egyéb autoimmun betegségekben végzett vizsgálatok során egymással ellentmondó eredmények születtek. Rheumatoid arthritisben alacsony esetszámú vizsgálatok során Serelis és munkatársai nem észleltek lényeges változást (137), míg Engval és munkatársai a zsírmennyiség növekedését tapasztalták (138) az anti-TNF- α kezelés ideje alatt. Psoriasisban az izom- és zsírtömeg együttes emelkedését figyelték meg. A két betegség lefolyása azonban lényegesen eltér a gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségektől, ezért ezen eredményeket nem lehet egy az egyben az IBD-s betegekre vonatkoztatni. Subramaniam és munkatársai IBD-s betegeknél bevezetett IFX terápia első 25 hete során MRI vizsgálattal az izomtömeg szignifikáns javulását észlelték (141). Vizsgálatuk eredményei több szempontból megegyeznek saját tapasztalatainkkal, miszerint az izomtömeg jelentősebben növekedett a férfiak között, függetlenül a terápia bevezetéséről

alkalmazott szteroid kezeléstől. Más szempontból viszont a vizsgálat elrendezése és eredménye is különbözött „C” jelű vizsgálatunktól. Míg Subramaniam a táplálékbevitelt viszonylag állandónak találta, az általunk gondozott betegek táplálkozása mennyiségileg javulást mutatott a biológiai terápia indukciós fázisát követően. Tudomásunk szerint vizsgálatunk egyedülálló abban a tekintetben, hogy a szakirodalomban korábban nem jelent meg olyan adat, amely a két különböző anti-TNF- α szer testösszetételre gyakorolt hatását hasonlította volna össze. Eredményeink alapján betegeink tápláltsági állapota kedvezően változott a biológiai terápia ideje alatt. Az indukciós fázist követően, mind a BMI-ben, mind az izomparaméterekben szignifikáns javulást észleltünk, továbbá a kóros FFMI alapján felállított sarcopenia rizikó 30%-ról 25%-ra csökkent. A vizsgálatot folytatva az egyéves utánkövetési idő alatt is a testösszetétel kedvező változását észleltük: a 12. hó végén enyhe visszaesést tapasztaltunk, azonban a kiindulási értékekhez képest még így is szignifikáns volt a főleg az izomparamétereket érintő javulás. Ezzel szemben a zsírparaméterek tendenciózus emelkedése nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket. Az alacsony esetszám miatt az egyes betegség típusokat érintő alcsoport-elemzés nem volt kivitelezhető, de a nemek között eltérést találtunk izomparaméterek terén: a javulás a férfiak esetében bizonyult jelentősnek. A kétféle anti-TNF szer testösszetételre gyakorolt hatásában nem volt különbség, mindkét készítmény használata kedvezően befolyásolta a testösszetételt. A betegeink megközelítőleg harmada részesült kortikoszteroid terápiaiban a biologikum bevezetésekor. A szteroid kezelés számos ponton hat az anyagcserére, azonban az indukciós fázis végén mért eredmények nem tértek el a szteroidot szedők/nem szedők között.

A táplálkozási naplókát elemezve mind a bevitt energia, mind a főbb tápanyag mennyiségének növekedését figyeltük meg, míg a tápanyagok egymáshoz viszonyított aránya nem változott jelentősen. Ennek ellenére a megfigyelési idő alatt betegeinknél az izomtömeg szignifikáns növekedését észleltük. Kiinduláskor a betegek által fogyasztott zsír, szénhidrát és összkalória elmaradt az egészséges felnőtteknek javasolt értékektől, míg a 12. hét végére a bevitel elérte az ajánlásoknak megfelelő szintet. Az anti-TNF- α testösszetételre gyakorolt kedvező hatásának hátterében számos ok állhat. A TNF- α gátlásnak önmagában is kedvező anyagcsere hatásai lehetnek, mivel a TNF- α blokkolásával a gyulladáscsökkentő citokin lipolitikus és proteolitikus hatását is kiiktatják. Ehhez hozzájárul a biológiai kezelés hatására bekövetkező mucosa-gyógyulás és az ezzel együtt

javuló felszívódás. Másrészt a betegség tüneteinek csökkenésével a betegek fizikai aktivitása, étvágya és tápanyagfelvétele is javulhat. Vizsgálatunk nem terjedt ki a kórokok elkülönítésére és a pathomechanizmus részletes feltárására.

A nemzetközi ajánlások a gyulladással járó bélbetegek egy részének javasolják a csontsűrűség-mérést a diagnózis felállításakor, az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium (150) és a Brit Gasztroenterológiai Társaság (151) csak bizonyos kockázati tényezők esetében (posztmenopauza, 50 évnél idősebb kor, több mint 3 hónapon át tartó glükokortikoszteroid-kezelés, anamnesztikus csonttörés, egyéb kockázati tényezők esetén) javasolja a DEXA vizsgálat elvégzését. Mivel az alkalmazott algoritmusok a posztmenopauzás csontvesztéssel szerzett diagnosztikus, illetve terápiás tapasztalatokon alapulnak, ezért az IBD-re vonatkoztatott érvényességük megkérdőjelezhető. Továbbá az IBD-s betegek jelentős hányadát reprodukciós korban lévő fiatal populáció alkotja, így az ionizáló sugárterheléssel járó DEXA vizsgálat alkalmazása körükben relatív kontraindikált.

Az IBD pathomechanizmusában szerepet játszó gyulladással járó citokinnek, a TNF- α -nak metabolikus hatásain túl a csontanyagcserében betöltő szerepét is ismerjük: elősegíti a csontlebontást az osteoclastok differenciálódásának és működésének serkentésével, valamint a csontépítést lassítja a kollagénszintézis és az osteoblast differenciálódás gátlásán keresztül. A TNF- α gátlás terapeutikus hatásain túl a csontanyagcserére is kedvező hatást fejthet ki.

Korábbi vizsgálatok szerint a TNF- α -gátló kezelés kedvezően befolyásolja a csontanyagcserét. Miheller és munkatársai a csontanyagcsere laboratóriumi markereinek (β -crosslaps, osteocalcin) javulását észlelték az infliximab kezelés első 14 hetében CD betegek körében, míg az IFX kezelésben nem részesülő kontroll-személyeknél nem volt szignifikáns a változás (72). Ezzel egybeeső eredményeink születtek: a biológiai terápia 12. hetében mind a β -crosslaps, mind az osteocalcin értékek szignifikánsan javultak. A csontsűrűségre vonatkozóan Bernstein és munkatársai 46 IFX kezelésben részesülő CD beteget követtek egy éven keresztül. A femuron mért csontdenzitás szignifikáns növekedését észlelték függetlenül az alkalmazott szteroidterápiától (71). Saját kutatásunk során az InBody készülékkel lehetőségünk nyílt az ásványi anyag tartalom és csontparaméterek vizsgálatára is. A kiinduláskor BIA-val mért csont ásványi anyag

tartalom eredményeket a DEXA-val kapott mérésekkel összevetve szoros összefüggést észleltünk. A lumbális régióban és a femuron mért csontsűrűség adatokkal a BIA csont ásványi anyag tartalom közepes korrelációt mutatott. „C” jelű vizsgálatunkban a BIA eszközzel mért értékek alapján a veszélyeztetett betegek aránya a megfigyelési idő alatt csökkent: míg a kiindulási mérés során betegeink 27,5%-ának volt alacsony a csont ásványi anyag tartalma, addig az egyéves utánkövetési idő végén a betegek 14,8%-ánál észleltünk kóros értéket. Megfigyelésünk alatt az indukciós fázis végére a BMC szignifikáns emelkedését észleltünk, amely a 6. hónap végén enyhe visszaesést mutatott. Az egyéves utánkövetési idő végére azonban a csont ásványi anyag tartalom ismételt szignifikánsan javult a kiindulási paraméterekhez képest. Hasonló tendenciát mutatott az egész test ásványi anyag tartalom és a body cell mass BIA paraméter is.

Bryant és munkatársai 137 IBD beteg körében végzett vizsgálata alapján az osteopenia és osteoporosis kialakulásának az alacsony BMI és FFMI predikciós faktora volt (102). Vizsgálatunkban a testösszetétel paraméterek közül a vázizomtömeget jelző SMI-t mind a BIA-val, mind a DEXA-val mért csont ásványi anyag értékekkel összehasonlítva szintén erős összefüggés igazoltunk.

Eredményeink alapján a költséges és sok gasztroenterológia számára nehezen hozzáférhető vizsgálatok mellett a bioimpedancia mérés tájékoztató pontot jelenthet a csontanyagcsere állapotára vonatkozóan is. Mivel a módszer nem alkalmaz ionizáló sugárzást, racionális kereteken belül korlátlanul ismételhető, a betegek utánkövetésére és a terápia monitorozására is alkalmas lehet. Ehhez a későbbiekben a módszer csontparamétereket illető, DEXA-val történő validálása szükséges.

5.4. „D” jelű vizsgálat

A biológiai terápia során tapasztalt változásokon túl a testösszetétel-elemzés más izgalmas kérdést is felvet az IBD-s betegek gondozása során. A gyulladássos bélbetegségben szenvedők kezelése a többi, krónikus betegséghez hasonlóan az egyénre szabott, perszonalizált irányba halad, azonban mindeddig kevés irodalmi adat áll rendelkezésre az egyéni, optimalizált gyógyszeradagolás lehetőségeiről. Figyelmünket elsősorban a TNF- α -gátló adalimumab keltette fel, mivel jelenleg az ADA kezelés nem veszi figyelembe a beteg testtömegét vagy testösszetételét, fix dózisban, subcutan formában alkalmazzuk. Lie és munkatársai CD betegek körében végzett vizsgálata során

az ADA terápia kezdetekor számított BMI szignifikáns összefüggést mutatott a 28. héten mért ADA szérumszint változásával (136). A testösszetétel szérumszint variabilitására gyakorolt hatásának jobb megismerése céljából elvégzett prospektív vizsgálatunk során adalimumab indukciós kezelésben részesülő CD betegek ADA szérumszintjét mértük le a kezelés 6. és 12. hetében. Az ADA szérumszintek adott betegnél történt mérések közötti (ún. intra-patient) szintje állandónak bizonyult. Ezzel szemben a betegek szérumszint változásait és különböző testösszetétel paramétereit egymással összevetve (ún. inter-patient vizsgálat), szignifikáns összefüggést találtunk az ADA szérumszintek variabilitása és a testfelszín között: a testfelszín negatív korrelációt mutatott az ADA változással. Emellett mérsékelt összefüggést állapítottunk meg az ADA koncentráció variabilitása és az izomparaméterek között. A szérumszintek nem függtek viszont az extra- és intracelluláris víztartalom arányától és a testzsír-paraméterektől. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a testfelület- és testösszetétel-vizsgálat során nyert izomparaméterek befolyásolhatják az ADA TL szintjének állandóságát (55). Mivel korábbi irodalmi adatok alapján az ADA szérumszintek összefüggésbe hozhatóak a kezelés hatékonyságával, a jövőben a terápia egyénre szabott dozírozása korszerűbb kezelést tehet lehetővé. Az adagolás pontos módjának előirányozásához nagyobb elemszámú vizsgálatok elvégzése szükséges.

Vizsgálataink korlátozó tényezői közé tartozik, hogy viszonylag alacsony esetszámmal készültek, így az alcsoport-elemzés nem minden esetben volt lehetséges. „C” jelű vizsgálatunkban az utánkövetési idő meghosszabbításával a betegek egy része lemorzsolódott, az egy éves adatok klinikai jelentősége korlátozott. Mivel klinikánk IBD referencia központnak számít, betegek az ország különböző területeiről érkeztek, heterogén populációt alkotnak, de adataink reprezentativitása nem éri el a multicentrumos vizsgálatokét. Jellemző, hogy beteganyagunkban az átlag IBD populációhoz képest több súlyos kórformában szenvedő beteg került, hosszabb kórtörténettel, számos gyógyszeres és műtéti előkezeléssel. A centrumnak megfelelően az immunszuppresszió és a biológiai kezelés aránya is eltér az átlagos IBD-s népesség kezelésétől. Ugyanakkor úgy valljuk, hogy adataink összehasonlíthatók a szakirodalomban publikált adatokkal, hiszen az ilyen típusú feldolgozás jellemzően hasonló volumenű és beteganyagú centrumokban történik.

A BIA módszernek azon túl, hogy számos előnye van (pl.: könnyen alkalmazható, gyors, reprodukálható, nem használ ionizáló sugárzást), hátrányait is ismerjük: a

folyadékterek extrém eltérése esetén (pl.: perifériás ödéma fennálltakor) a mérés pontatlan lehet. Az egyéb, mérési hibákat a vizsgálat körülményeink standardizálásával próbáltuk kiküszöbölni. Kutatásunk nem terjedt ki sem az izomtömeg funkcionális felmérésére, sem a fizikai aktivitás monitorozására, valamint az izomszövetben bekövetkező citokin változás molekuláris leírására sem. Vizsgálatunk számos további kérdést vet fel a malnutrició szerepéről a gyulladásos bélbeteggek gondozása során, reméljük, hogy eredményeink termékeny táptalajt biztosítanak a további tanulmányok számára.

6. KÖVETKEZTETÉS

Vizsgálatunk során az IBD járóbetegeink tápláltsági állapotát, a malnutrició rizikóját, valamint a kóros testösszetétel prognosztikai szerepét mértük fel. Kutatásunkban kitértünk az IBD kezelésének aktuálisan koronáját alkotó anti-TNF- α testösszetételre gyakorolt hatására, és a biológiai terápia dózisának testösszetételre és fizikai adottságokhoz való illesztésének szükségességére. Az értekezéssel az alábbi tudományos újdonságokra világítottunk rá:

6.1. A malnutrició rizikószűrés gyakorlati jelentősége és methodikája az IBD járóbeteg ellátás során

A MUST malnutrició szűrő kérdőív alapján betegeink közel ötöde bizonyult veszélyeztetettnek. A bioimpedancia mérésen alapuló BIA testösszetétel-elemzés során a betegek negyede tartozott a fokozott kockázatú csoportba. A normál BMI-vel rendelkező páciensek 23,5%-ánál, míg az alacsony MUST kockázatú csoport 9,3%-ánál mértünk kórosan alacsony FFMI-t. Eredményeink azt sugallják, hogy az IBD-s betegek fokozott kockázatú betegcsoportot alkotnak, a malnutrició szűrés így kiemelten fontos körükben. A szűrőmódszerek rutinszerű alkalmazása elengedhetetlen része a megfelelő beteggondozásnak. A BMI alapú kérdőívek, amilyen a MUST is, a veszélyeztetett betegek egy részét nem emelik ki. A BIA mérés nélkül a normál BMI-vel rendelkező, de a testösszetétel szempontjából sarcopenia rizikós betegek 25%-át, míg az alacsony MUST rizikójú betegek csaknem 10%-át nem szűrtük volna ki. Eredményeink alapján a malnutrició rizikófelmerését a rendelkezésre álló lehetőségeknek megfelelően javasoljuk. Amennyiben a járóbetegrendelés infrastrukturális adottságai megengedik, a rutinszerű szűrésbe célszerű a testösszetétel analízátort is beilleszteni.

6.2. A kóros testösszetétel prognosztikai szerepe a gyulladásos bélbetegség lefolyásában és a betegség kimentelésében

Az aktuális státusz felmérésén túl a betegek hosszútávú követésében is szerepet játszik a testösszetétel vizsgálata. Három éves utánkövetéses vizsgálatunk eredményei alapján a kóros tápláltsági állapot kockázati tényezőnek bizonyult a súlyosabb betegséglefolyás szempontjából. A kórosan alacsony BMI-jű és FFMI-jű csoportban gyakrabban volt szükség a betegség akut fellángolása miatti hospitalizációra, és magasabbnak bizonyult a kórházban töltött napok száma. Többváltozós elemzéseink során a kórosan alacsony izomtömeg esetén a hospitalizáció esélye majdnem

kétszeresnek, míg kórosan alacsony BMI esetén a műtéti kockázat csaknem másfélszeresnek bizonyult. Mindkét esetben a betegség súlyosabb lefolyását feltételezhetjük.

6.3. A testösszetételben észlelt kedvező változás az anti-TNF- α terápia ideje alatt

A betegség lefolyását is súlyosbító malnutríció számos mechanizmus által létrejöhethet, ezek közül kiemelendő a gyulladáshoz vezető citokinek szerepe. Az IBD terápiajában használt TNF- α gátlás testösszetételre gyakorolt hatását vizsgálva azt találtuk, hogy a betegek tápláltsági állapota számottevően javult a biológiai terápia ideje alatt. Az indukciós fázist követően mind a BMI-ben, mind az izomparaméterekben szignifikáns javulást észleltünk, továbbá a kórosan alacsony FFMI alapján felállított sarcopenia rizikó aránya csökkent. A csontparamétereket vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a BIA eszközzel mért ásványi anyag tartalom alapján a veszélyeztetett betegek aránya a közel a felére csökkent. Tudomásunk szerint mindezen időkig nem publikáltak olyan közleményt, amely a különböző anti-TNF szerek testösszetételre gyakorolt hatását hasonlította volna össze.

A táplálkozási naplók elemzése mind a bevitt energia-, mind a főbb tápanyag mennyiségének növekedését figyeltük meg, míg a főbb tápanyagok egymáshoz viszonyított aránya nem változott jelentősen. Az egyéves utánkövetési idő végén enyhe visszaesést tapasztaltunk, azonban a kiindulási értékekhez képest még így is szignifikáns volt az izomparaméterek javulása, míg a zsírparaméterek változása nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket. A jelenleg forgalomban lévő anti-TNF- α szerek, a subcutan formában adagolt ADA és az intravénásan alkalmazott IFX testösszetételre gyakorolt hatásában nem találtunk különbséget.

6.4. Az adalimumab szérumszint és testösszetétel kapcsolata, egyénre szabott gyógyszeradagolás lehetősége

Az IFX kezeléssel ellentétben -amelynél a dózist testtömegre vonatkoztatva állapítjuk meg-, az ADA esetében az alkalmazási előírások nem veszik figyelembe a beteg testtömegét vagy testösszetételét, így mindenki számára azonos, előre meghatározott dózisban, subcutan formában kerül beadásra. Az állandó gyógyszer-szérumszint és a kedvezőbb terápiás hatás eléréséhez előnyös lehet az ADA adagolását egyénre szabottan változtatni. A testösszetétel szérumszint variabilitására gyakorolt

hatásának megismerésére irányuló vizsgálatunk során az ADA koncentrációk adott betegnél történt mérések közötti (ún. intra-patient) szintje stabilnak bizonyult. Ezzel szemben a szérumszint változásait különböző paraméterekkel összevetve a testfelszín negatív korrelációt mutatott az ADA változásával. Emellett mérsékelt összefüggést állapítottunk meg a szérumszintek variabilitása és az izomparaméterek között. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a testfelület és testösszetétel vizsgálat során nyert izomparaméterek befolyásolhatják az ADA szérumkoncentráció állandóságát.

Vizsgálataink során a gyulladással járó bélbetegségeket potenciálisan fenyegető malnutríció fontosságára világítottunk rá. Mind hazai, mind nemzetközi viszonylatban kevés irodalmi adat állt rendelkezésre az IBD-s betegek tápláltsági állapotáról és a malnutríció szűréséről, így munkánk hiánypótlónak tekinthető. Utánkövetéses vizsgálatunkban az IBD prognózisát befolyásoló tényezőket új szempontból vizsgáltuk. Megállapításainknak jelentős, a mindennapi klinikai gyakorlat számára is lényeges szerepe van, mivel a kóros tápláltsági állapot és testösszetétel a korán bevezetett, megfelelő táplálásterápiával javítható, a malnutrícióból fakadó későbbi szövődmények, betegségfolyást rontó tényezők kiküszöbölhetőek.

A krónikus betegek, - így a gyulladással járó bélbetegségek - ellátása az utóbbi évtizedben két irányba is fejlődik: egyszerre kap hangsúlyt az egyediség sokszínűsége és közösségi összefogás. Az ideális terápia kiválasztása során a kezelési módok személyre szabásával az egyén, mint megismételhetetlen önálló biológiai rendszer kerül előtérbe. Ugyanakkor a betegek hosszútávú követésében a segítségnyújtás nem csak egy szervrendszerre korlátozódik, az egészségügyi team-munka szerepe a beteg sokoldalú támogatása. Munkánk során mindkét megközelítés fontosságára felhívtuk a figyelmet. A testösszetétel felmérésének, követésének, a gyógyszeres kezelés hatásának és esetleges testkompartment arányú adagolásának a klinikai gyakorlatban is jelentősége van. Ugyanakkor vizsgálataink tervezése és kivitelezése jól működő, orvos-dietetikus együttműködésével járó, multidiszciplináris csapatmunkával jött létre. Tudományos munkánk így több szempontból is naprakésznek, iránymutatónak tekinthető.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

7.1. Magyar nyelvű összefoglalás

Munkánk során az IBD járóbetegeink tápláltsági állapotát és a malnutríció rizikóját mértük fel kérdőíves módszer és bioimpedancia mérésen alapuló testösszetétel vizsgálat segítségével. Utánkövetéses vizsgálatunkkal a kóros testösszetétel prognosztikai szerepét térképeztük fel. Kutatásunkban kitértünk az IBD kezelésének aktuálisan koronáját alkotó anti-TNF- α testösszetételre gyakorolt hatására, és a biológiai terápia dózisának testösszetételre és fizikai adottságokhoz való illesztésének szükségességére.

Eredményeink alátámasztották, hogy az IBD-s betegpopuláció fokozottan veszélyeztetett a malnutríció és a kóros testösszetétel kialakulására, ezért javasoljuk, hogy a malnutríció szűrés az IBD járóbeteg ellátás rutinszerű része legyen. A BMI alapú kérdőíves módszereket, amennyiben erre lehetőség nyílik, célszerű a testösszetétel méréssel kiegészíteni. A kóros testösszetétel a betegség kimenetére is hatással van, malnutríció esetén súlyosabb betegségfolyással kell számolnunk. Vizsgálatunkban a biológiai terápia bevezetését követő egyéves utánkövetési idő végén az izom- és csontparaméterek szignifikánsan javultak, míg a zsírparaméterek esetében a változás nem volt statisztikailag jelentős. A testösszetétel ismerete a jövőben lehetőség nyújthat arra, hogy a gyógyszeradagolást az egyéni adottságoknak megfelelően optimalizáljuk. Vizsgálatunk során adalimumab szérumszintek állandóságát befolyásolta a testfelszín és az izomtömeg. Eredményeink ugródeszkát jelenthetnek az ideális gyógyszerdózis meghatározására irányuló, nagyobb esetszámú vizsgálatokhoz.

Kutatásunk rávilágít a tápláltsági állapot és a megfelelő testösszetétel jelentőségére az mind a rövidtávú, mind a hosszútávú IBD betegellátás során.

7.2. Angol nyelvű összefoglalás, Summary

The focus of our study has been to examine the nutritional status and malnutrition risk of IBD outpatients through the survey method and bioimpedance body composition analysis (BIA). Our follow-up study investigated the prognostic role of abnormal body composition. We also looked at the anti-TNF- α therapy's effect on body composition. We assessed the need to adjust the dosage of biological therapy to body composition parameters and physical properties.

Our results have shown that IBD patients are at high risk of malnutrition and altered body composition. Therefore, malnutrition screening should be inserted into outpatient care. To optimize screening BMI-based questionnaires should be supplemented with body composition measurement. Abnormal body composition may also impact the prognosis of the disease. Our studies have shown abnormally low muscle mass to double the likelihood of hospitalization, while abnormally low BMI increased the risk of need for surgical intervention by one and a half times. However, abnormal body composition may be corrected by treating the underlying disease. Based on BIA test, there was a lower risk of sarcopenia during biological treatment while BMI and body composition measures showed improvement as well. Compared to the baseline results, muscle and bone parameters improved significantly by the one-year follow-up time, while fat parameters have not changed significantly. Furthermore, body composition tracking may help to optimize drug dosing. We learnt that the variability of adalimumab trough levels was related with body surface and muscle mass. Our results may be a springboard for studies of greater statistical significance aimed at determining ideal drug dosage.

Overall, our results highlight the relevance of nutritional status and appropriate body composition both in short-term and long-term IBD care.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kaplan GG. (2015) The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12: 720-727.
2. Loftus EV, Jr. (2004) Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126: 1504-1517.
3. Lakatos PL. (2006) Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*, 12: 6102-6108.
4. Lakatos L, Kiss L, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos P. (2011) Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis*, 17: 2558-2565.
5. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, Lakatos PL. (2004) Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol*, 10: 404-409.
6. Hovde O, Moum BA. (2012) Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol*, 18: 1723-1731.
7. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV, Jr. (2016) Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
8. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A. (2004) Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*, 53: 843-848.
9. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. (2006) The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 101: 1559-1568.
10. Ellinghaus D, Bethune J, Petersen BS, Franke A. (2015) The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis--status quo and beyond. *Scand J Gastroenterol*, 50: 13-23.
11. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Belaiche J, Fiasse R, Dupas JL, Lerebours E, Piotte S, Cortot A, Vermeire S, Grandbastien B, Colombel JF. (2001) Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*, 120: 816-819.

12. Halfvarson J. (2011) Genetics in twins with Crohn's disease: less pronounced than previously believed? *Inflamm Bowel Dis*, 17: 6-12.
13. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. (2014) The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*, 27: 294-303.
14. Oostenbrug LE, Nolte IM, Oosterom E, van der Steege G, te Meerman GJ, van Dullemen HM, Drenth JP, de Jong DJ, van der Linde K, Jansen PL, Kleibeuker JH. (2006) CARD15 in inflammatory bowel disease and Crohn's disease phenotypes: an association study and pooled analysis. *Dig Liver Dis*, 38: 834-845.
15. Cabre E, Domenech E. (2012) Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 18: 3814-3822.
16. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. (2007) Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol*, 13: 6134-6139.
17. Lunney PC, Leong RW. (2012) Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 36: 997-1008.
18. Forbes JDVD, G. Bernstein, C. N. (2016) The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol*, 7: 1081.
19. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, Darfeuille-Michaud A, Barnich N. (2014) Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*, 63: 116-124.
20. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. (2011) Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 106: 563-573.
21. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. (2001) The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 104: 487-501.
22. Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, Pesce G, Canonica GW, Bagnasco M. (1997) Intercellular adhesion molecule-1 on cultured human epithelial cell lines: influence of proinflammatory cytokines. *Allergy*, 52: 521-531.
23. Carvalho AT, Elia CC, de Souza HS, Elias PR, Pontes EL, Lukashok HP, de Freitas FC, Lapa e Silva JR. (2003) Immunohistochemical study of intestinal eosinophils in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 36: 120-125.

24. van Deventer SJ. (2001) Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 121: 1242-1246.
25. McKinnell IW, Rudnicki MA. (2004) Molecular mechanisms of muscle atrophy. *Cell*, 119: 907-910.
26. Reid MB, Li YP. (2001) Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res*, 2: 269-272.
27. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagorowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F, European Cs, Colitis O. (2017) Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*, 11: 649-670.
28. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. (2001) Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 49: 777-782.
29. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. (2002) The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 122: 875-880.
30. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. (2006) The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55: 749-753.
31. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. (2003) Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*, 9: 2300-2307.
32. Schrumpf E, Boberg KM. (2001) Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 15: 553-562.
33. Best WR, Bectel JM, Singleton JW. (1979) Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology*, 77: 843-846.

34. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. (1987) Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*, 317: 1625-1629.
35. Neurath MF, Travis SP. (2012) Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*, 61: 1619-1635.
36. Desreumaux P, Ghosh S. (2006) Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid - new evidence. *Aliment Pharmacol Ther*, 24: 2-9.
37. Kovács Á, Lakatos L. (szerk), Gyulladásoos BÉlbetegségek. *Medicina*, Budapest, 2011: 210- 214.
38. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P, Ecco. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*, 11: 3-25.
39. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W, American Gastroenterological A. (2006) American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 130: 940-987.
40. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnar T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F, European Cs, Colitis O. (2017) Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*, 11: 3-25.
41. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. (2014) Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006884.
42. Durai D, Hawthorne AB. (2005) Review article: how and when to use ciclosporin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 22: 907-916.
43. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. (1995) Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*, 109: 129-135.

44. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. (2007) Adalimumab: in Crohn's disease. *BioDrugs*, 21: 125-132.
45. Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. (2006) Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*, 11: 81-88.
46. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. (2005) Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*, 44: 1051-1065.
47. Mould DR, Green B. (2010) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development. *BioDrugs*, 24: 23-39.
48. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. (2012) Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*, 91: 635-646.
49. Mould DR, Sweeney KR. (2007) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies--mechanistic modeling applied to drug development. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 10: 84-96.
50. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. (2006) Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4: 1248-1254.
51. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. (2008) Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*, 117: 244-279.
52. Kopylov U, Ben-Horin S, Seidman E. (2014) Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*, 27: 304-312.
53. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, Rutgeerts P, Vermeire S. (2014) Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*, 63: 1721-1727.
54. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, Vermeire S. (2013) Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*, 108: 962-971.
55. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. (2014) Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*, 13: 24-30.

56. Nielsen OH, Seidelin JB, Munck LK, Rogler G. (2011) Use of biological molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Intern Med*, 270: 15-28.
57. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferri F, Szymanska E, Eliakim R. (2015) European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*, 9: 945-965.
58. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. (2007) Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis*, 13: 1024-1030.
59. Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, Storm M, Ananthakrishnan A, Yajnik V, Korzenik J. (2017) Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab. *Dig Dis Sci*, 62: 1590-1596.
60. Forbes A, Escher J, Hebuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. (2017) ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*, 36: 321-347.
61. Jowett SL, Seal CJ, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. (2004) Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. *Clin Nutr*, 23: 161-170.
62. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martin-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas Lopez VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheezen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D, European Cs, Colitis O, European Society of Pediatric Gastroenterology H, Nutrition. (2014) Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 8: 1179-1207.
63. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. (2007) Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000542.
64. Lorinczy K, Lakatos PL, Toth M, Salamon A, Nemes A, Csontos AA, Fekete B, Terjek O, Herszenyi L, Juhasz M, Tulassay Z, Miheller P. (2013) Vitamin D level in Hungarian patients with inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil*, 154: 1821-1828.

65. Pan Y, Liu Y, Guo H, Jabir MS, Liu X, Cui W, Li D. (2017) Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 9: 382.
66. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. (2001) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 48: 526-535.
67. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M, Fischer S, Vargha P, Lakatos PL. (2006) Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*, 12: 205-211.
68. Kulnigg S, Gasche C. (2006) Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 24: 1507-1523.
69. Tsuboi M, Kawakami A, Nakashima T, Matsuoka N, Urayama S, Kawabe Y, Fujiyama K, Kiriya T, Aoyagi T, Maeda K, Eguchi K. (1999) Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts. *J Lab Clin Med*, 134: 222-231.
70. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. (1999) Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone*, 25: 255-259.
71. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. (2005) Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 100: 2031-2035.
72. Miheller P, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z. (2005) Improvement of bone metabolism after infliximab therapy in Crohn's disease. *Orv Hetil*, 146: 1477-1480.
73. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. (1997) Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 40: 228-233.
74. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. (2000) Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med*, 247: 63-70.
75. Szathmari M, Pronai L, Tulassay Z. (1998) Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 93: 848-849.

76. Vazquez MA, Lopez E, Montoya MJ, Giner M, Perez-Temprano R, Perez-Cano R. (2012) Vertebral fractures in patients with inflammatory bowel disease compared with a healthy population: a prospective case-control study. *BMC Gastroenterol*, 12: 47.
77. Issenman RM. (1999) Bone mineral metabolism in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 5: 192-199.
78. Semeao EJ, Jawad AF, Stouffer NO, Zemel BS, Piccoli DA, Stallings VA. (1999) Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *J Pediatr*, 135: 593-600.
79. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. (2017) ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*, 36: 49-64.
80. Urbano AP, Sasaki LY, Dorna MS, Carvalhaes MA, Martini LA, Ferreira AL. (2013) Nutritional intake according to injury extent in ulcerative colitis patients. *J Hum Nutr Diet*, 26: 445-451.
81. Ghishan FK, Kiela PR. (2014) Epithelial transport in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 20: 1099-1109.
82. Langhans W, Hrupka B. (1999) Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake. *Neuropeptides*, 33: 415-424.
83. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F, Sicignano LL, Mentella M, Miggiano G, Mele MC, Gaetani E, Graziani C, Petito V, Cammarota G, Marzetti E, Martone A, Landi F, Gasbarrini A. (2017) Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract*, 2017: 2558-2565.
84. Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gasbarrini G. (1998) Metabolic features of inflammatory bowel disease in a remission phase of the disease activity. *J Intern Med*, 243: 339-347.
85. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational, Clinical Practice Committee ESOP, Enteral N. (2003) ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*, 22: 415-421.
86. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony P, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Grathwohl D, Vellas B, Sieber CC, Group

- MN-I. (2009) Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*, 13: 782-788.
87. Olivares J, Ayala L, Salas-Salvado J, Muniz MJ, Gamundi A, Martinez-Indart L, Masmiquel LL. (2014) Assessment of risk factors and test performance on malnutrition prevalence at admission using four different screening tools. *Nutr Hosp*, 29: 674-680.
88. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M. (2004) Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr*, 92: 799-808.
89. van Bokhorst-de van der Schueren MA, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HC. (2014) Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr*, 33: 39-58.
90. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C, Composition of the EWG. (2004) Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*, 23: 1226-1243.
91. Thibault R, Genton L, Pichard C. (2012) Body composition: why, when and for who? *Clin Nutr*, 31: 435-447.
92. Pedersen BK, Febbraio MA. (2008) Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, 88: 1379-1406.
93. Pratesi A, Tarantini F, Di Bari M. (2013) Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 10: 11-14.
94. DiFedele LM, He J, Bonkowski EL, Han X, Held MA, Bohan A, Menon RK, Denson LA. (2005) Tumor necrosis factor alpha blockade restores growth hormone signaling in murine colitis. *Gastroenterology*, 128: 1278-1291.
95. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinkova E, Vandewoude M, Zamboni M, European Working Group on Sarcopenia in Older P. (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39: 412-423.

96. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. (2012) Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer*, 107: 931-936.
97. Bell KE, von Allmen MT, Devries MC, Phillips SM. (2016) Muscle Disuse as a Pivotal Problem in Sarcopenia-related Muscle Loss and Dysfunction. *J Frailty Aging*, 5: 33-41.
98. Zhang T, Cao L, Cao T, Yang J, Gong J, Zhu W, Li N, Li J. (2017) Prevalence of Sarcopenia and Its Impact on Postoperative Outcome in Patients With Crohn's Disease Undergoing Bowel Resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 41: 592-600.
99. Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, Tosti M, Palladino A, Di Palma M. (2010) Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer*, 18: 433-437.
100. Norman K, Kirchner H, Lochs H, Pirlich M. (2006) Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients. *World J Gastroenterol*, 12: 3380-3385.
101. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. (2014) Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 11: 177-180.
102. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, Lim A, Bartholomeusz FD, Andrews JM. (2015) Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 41: 895-906.
103. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. (2014) Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr*, 33: 737-748.
104. Goncalves P, Magro F, Martel F. (2015) Metabolic inflammation in inflammatory bowel disease: crosstalk between adipose tissue and bowel. *Inflamm Bowel Dis*, 21: 453-467.
105. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. (2012) Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*, 18: 1550-1557.
106. Olivier I, Theodorou V, Valet P, Castan-Laurell I, Guillou H, Bertrand-Michel J, Cartier C, Bezirard V, Ducroc R, Segain JP, Portier G, Kirzin S, Moreau J, Duffas JP,

Ferrier L, Eutamene H. (2011) Is Crohn's creeping fat an adipose tissue? *Inflamm Bowel Dis*, 17: 747-757.

107. Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, Grosvik K, Tamburstuen MV, Kjobli E, Lyngstadaas SP, Reseland JE, Syversen U. (2006) Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem*, 99: 824-834.

108. Rothney MP, Brychta RJ, Schaefer EV, Chen KY, Skarulis MC. (2009) Body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry half-body scans in obese adults. *Obesity*, 17: 1281-1286.

109. Lee SY, Gallagher D. (2008) Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11: 566-572.

110. St-Onge MP, Wang J, Shen W, Wang Z, Allison DB, Heshka S, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. (2004) Dual-energy x-ray absorptiometry-measured lean soft tissue mass: differing relation to body cell mass across the adult life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59: 796-800.

111. Borkan GA, Gerzof SG, Robbins AH, Hults DE, Silbert CK, Silbert JE. (1982) Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *Am J Clin Nutr*, 36: 172-177.

112. Damjanovich S, Fidy J, Szöllösi J. (szerk). *Orvosi biofizika*. Budapest, Medicina, 2007: 148.

113. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, A MWJS, Pichard C, Espen. (2004) Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*, 23: 1430-1453.

114. Ling CH, de Craen AJ, Slagboom PE, Gunn DA, Stokkel MP, Westendorp RG, Maier AB. (2011) Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clin Nutr*, 30: 610-615.

115. Buch E, Bradfield J, Larson T, Horwich T. (2012) Effect of bioimpedance body composition analysis on function of implanted cardiac devices. *Pacing Clin Electrophysiol*, 35: 681-684.

116. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. (2013) Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 38: 213-225.
117. Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J, Pirlich M, Lochs H. (2008) Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition*, 24: 694-702.
118. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. (2002) Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr*, 21: 51-57.
119. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. (2006) The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4: 482-488.
120. Causey MW, Johnson EK, Miller S, Martin M, Maykel J, Steele SR. (2011) The impact of obesity on outcomes following major surgery for Crohn's disease: an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program assessment. *Dis Colon Rectum*, 54: 1488-1495.
121. Adams DW, Gurwara S, Silver HJ, Horst SN, Beaulieu DB, Schwartz DA, Seidner DL. (2017) Sarcopenia Is Common in Overweight Patients with Inflammatory Bowel Disease and May Predict Need for Surgery. *Inflamm Bowel Dis*, 23: 1182-1186.
122. Ding NS, Hart A, De Cruz P. (2016) Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*, 43: 30-51.
123. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. (2013) Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 19: 2118-2124.
124. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, Ben Yehoyada M, Mould DR. (2014) Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis*, 20: 2247-2259.
125. Bultman E, de Haar C, van Liere-Baron A, Verhoog H, West RL, Kuipers EJ, Zelinkova Z, van der Woude CJ. (2012) Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 35: 335-341.

126. Holt DQ, Varma P, Strauss BJB, Rajadurai AS, Moore GT. (2017) Low muscle mass at initiation of anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease is associated with early treatment failure: a retrospective analysis. *Eur J Clin Nutr*, 71: 773-777.
127. Thibault R, Pichard C. (2012) The evaluation of body composition: a useful tool for clinical practice. *Ann Nutr Metab*, 60: 6-16.
128. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. (2010) Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 21: 1594-1598.
129. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. (2010) Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr*, 91: 1133-1137.
130. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, Butts CA, Scarfe AG, Sawyer MB. (2007) Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*, 13: 3264-3268.
131. Prado CM, Antoun S, Sawyer MB, Baracos VE. (2011) Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 14: 250-254.
132. Lafuente-Urrez RF, Perez-Pelegay J. (2014) Impact of obesity on the effectiveness of adalimumab for the treatment of psoriasis: a retrospective study of 30 patients in daily practice. *Eur J Dermatol*, 24: 217-223.
133. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, Tolusso B, Messuti L, Miceli MC, Zoli A, Trotta F, Govoni M, Ferraccioli G. (2014) Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 53: 875-881.
134. Bhalme M, Sharma A, Keld R, Willert R, Campbell S. (2013) Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25: 543-549.
135. Bond A, Asher R, Jackson R, Sager K, Martin K, Kneebone A, Philips S, Taylor W, Subramanian S. (2016) Comparative analysis of the influence of clinical factors

including BMI on adalimumab and infliximab trough levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 28: 271-276.

136. Lie MR, Peppelenbosch MP, West RL, Zelinkova Z, van der Woude CJ. (2014) Adalimumab in Crohn's disease patients: pharmacokinetics in the first 6 months of treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 40: 1202-1208.

137. Serelis J, Kontogianni MD, Katsiogiannis S, Bletsas M, Tektonidou MG, Skopouli FN. (2008) Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 27: 795-797.

138. Engvall IL, Tengstrand B, Brismar K, Hafstrom I. (2010) Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther*, 12: 197.

139. Renzo LD, Saraceno R, Schipani C, Rizzo M, Bianchi A, Noce A, Esposito M, Tiberti S, Chimenti S, A DEL. (2011) Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF-alpha treatment. *Dermatol Ther*, 24: 446-451.

140. Wiese D, Lashner B, Seidner D. (2008) Measurement of nutrition status in Crohn's disease patients receiving infliximab therapy. *Nutr Clin Pract*, 23: 551-556.

141. Subramaniam K, Fallon K, Ruut T, Lane D, McKay R, Shadbolt B, Ang S, Cook M, Platten J, Pavli P, Taupin D. (2015) Infliximab reverses inflammatory muscle wasting (sarcopenia) in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 41: 419-428.

142. Lennard-Jones JE. (1989) Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 170: 2-6.

143. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollon F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP, European Cs, Colitis O. (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*, 4: 28-62.

144. Du Bois D, Du Bois EF. (1916) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5: 303-311; discussion 312-303.

145. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. (2013) Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*, 7: 107-112.
146. Gajendran M, Umopathy C, Loganathan P, Hashash JG, Koutroubakis IE, Binion DG. (2016) Analysis of Hospital-Based Emergency Department Visits for Inflammatory Bowel Disease in the USA. *Dig Dis Sci*, 61: 389-399.
147. Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SR, Murray JJ, Holubar SD. (2012) Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum*, 55: 1138-1144.
148. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. (2010) A novel risk score to stratify severity of Crohn's disease hospitalizations. *Am J Gastroenterol*, 105: 1799-1807.
149. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. (2008) Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*, 14: 1105-1111.
150. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. (2003) AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 124: 795-841.
151. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. (2000) Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut*, 46 1-8.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓ JEGYZÉKE

9.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények

1. **Csontos ÁA**, Molnár A, Piri Z, Katona B, Dakó S, Pálfi E, Miheller P. (2016) The Effect of anti-TNF α induction therapy on the nutritional status and dietary intake in inflammatory bowel disease. *J Gastrointestin Liver Dis*, 25: 49-56. (IF: 1,837)

2. **Csontos ÁA**, Molnár A, Piri Z, Pálfi E, Miheller P. (2017) Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition screening in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*, 109: 26-32. (IF: 1,401)

3. **Csontos ÁA**, Molnár A, Miheller P. (2015) Letter: body surface area and body muscle parameters may influence adalimumab trough levels. *Aliment Pharmacol Ther*, 41: 700.

A folyóirat IF értéke a megjelenés évében 6,320, amely a közlemény típusa miatt nem került feltüntetésre.

4. Molnár A, **Csontos ÁA**, Kovács I, Anton ÁD, Pálfi E, Miheller P. (2017) Body composition assessment of Crohn's outpatients and comparison with gender- and age-specific multiple matched control pairs. *Eur J Clin Nutr*, 71: 1246-1250. (IF: 3,057)

5. Molnár A, **Csontos ÁA**, Dakó S, Hencz R, Anton DÁ, Pálfi E, Miheller P. (2017) Investigating the efficacy of nutrition therapy for outpatients with inflammatory bowel disease. *Orv Hetil*, 158: 731-739. (IF: 0,349)

9.2. Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

1. Molnár A, Jonásné SzI, **Csontos ÁA**, Ferencz C, Várbiro S, Székács B. (2016) Special nutrition intervention is required for muscle protective efficacy of physical exercise in elderly people at highest risk of sarcopenia. *Physiol Int*, 103: 368-376.

2. Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rác I, Hegede G, Vincze Á, Horváth G, Szabó A, Nagy F, Szepes Z, Gábor Z, Zsigmond F, Zsóri Á, Juhász M, **Csontos ÁA**, Szűcs M, Bor R, Milassin Á, Rutka M, Molnár T. (2016) Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice. *J Crohns Colitis*, 10: 26-30. (IF: 5,813)

3. Gece KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Golovics PA, Kristóf T, Lakatos L, **Csontos ÁA**, Juhász M, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai Á, Lakner L, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, Szalay B, Molnár T, Lakatos PL. (2016) Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis*, 10: 133-134. (IF: 5,813)
4. Kocsis D, Tóth Z, **Csontos ÁA**, Miheller P, Pák P, Herszényi L, Tóth M, Tulassay Z, Juhász M. (2015) Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre. *BMC Gastroenterol*, 19: 141. (IF: 2,101)
5. Lorinczy K, Juhász M, **Csontos ÁA**, Fekete B, Terjék O, Lakatos PL, Miheller P, Kocsis D, Kárpáti S, Tulassay Z, Zágonyi T. (2013) Does dermatitis herpetiformis result in bone loss as coeliac disease does? A cross sectional study. *Rev Esp Enferm Dig*, 105: 187-193. (IF: 1,317)
6. Lőrinczy K, Lakatos PL, Tóth M, Salamon Á, Nemes A, **Csontos ÁA**, Fekete B, Terjék O, Herszényi L, Juhász M, Tulassay Z, Miheller P. (2013) Vitamin D level in Hungarian patients with inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil*, 17: 154:1821-1828.
7. **Csontos ÁA**, Lőrinczy K, Terjék O, Lakatos PL, Salamon Á, Nemes A, Fekete B, Szabó A, Tóth M, Horváth Cs, Tulassay Zs, Miheller P. (2013) Csonttörési kockázat mérése gyulladásoos bélbetegségekben. *MBA*, 66: 94-100.
8. **Csontos ÁA**, Fekete B, Lőrinczy K, Terjék O, Berczi L, Juhász M, Miheller P, Tulassay Z. (2013) Prevalence of gastric polypoid lesions at an endoscopic facility. *Orv Hetil*, 154: 770-774.
9. Rutka M, Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rácz I, Hegede G, Vincze Á, Horváth G, Szabó A, Nagy F, Szepes Z, Gábor Z, Zsigmond F, Zsóri Á, Juhász M, **Csontos ÁA**, Szűcs M, Bor R, Milassin Á, Molnár T. (2016) Long-term adalimumab therapy in ulcerative colitis in clinical practice: result of the Hungarian multicenter prospective study. *Orv Hetil*, 157: 706-711. (IF: 0,349)

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek és mentoromnak, Dr. Miheller Pál docens úrnak, aki orvostanhallgató korom óta vezet a tudományos munka (olykor röögös) útján. Hálás vagyok mindazért a figyelemért és energiáért amit közös munkánk során rám fordított. Személye, látásmódja nem pusztán a kutatás és az orvostudomány terén, de emberileg is példaértékű számomra. Köszönöm, hogy segítségével számos konferencián mélyíthettem tudásomat és mutathattam be közös kutatásaink eredményeit. A tudományos fórumok pezsgő és innovatív légköre felbecsülhetetlen motivációt jelentett kutatásaink során.

Hálás köszönettel tartozom Molnár Andrea dietetikus kolleganőnek a közös munka alatt nyújtott segítségért és támogatásért. Tájékozottsága, kreatív problémamegoldása és precizitása számos alkalommal lendítette előre a munkánkat a nehéz pillantokban. Köszönöm szépen Dr. Pálfi Erzsébet docens asszony szakmai tanácsait és lektorálását, amelyek igen hasznosnak bizonyultak a publikálás során. Dakó Sarolta dietetikus kolleganőnek köszönöm a táplálkozási naplók rögzítésében és a beteggondozásban nyújtott segítségét, sugárzó természete a munkacsoportunk minden tagjára és a betegeinkre is lelkesítőleg hatott. Nagyon szerencsésnek érzem magam, hogy egy ilyen szakmailag és emberileg is magas nivójú, multidiszciplináris csapattal dolgozhattam együtt.

Köszönöm tudományos diákköri munkát végző orvostanhallgatóinknak, Hencz Ritának, Dr. Katona Zsoltnak, Dr. Piri Zsoltnak és Piri Dórának az adatgyűjtésben nyújtott segítséget. Köszönettel tartozom Tóth Bernadettnek, Barták Barbarának a SE II. sz. Belgyógyászati Klinika Sejtanalitikai Laboratórium munkatársainak, akik a laboratóriumi munka rejtelseibe vezettek be. Vizsgálataink során sok segítséget kaptam Dr. Rutka Mariannától és Dr. Farkas Klaudiától a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáról, az együttműködés lehetőségét ezúttal is köszönöm.

Tudományos munkánk nem jöhetett volna létre Dr. Wichmann Barnabás és Ferenci Tamás biostatistikai elemzésben nyújtott segítségével nélkül. Köszönöm, hogy mindig készséggel és maximális odafigyeléssel válaszoltak egyre bővülő kérdéseinkre és segítettek eredményeink interpretálásában. Köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika valamennyi dolgozójának, különösen az I. régi osztály

orvosaink és nővéreinek, akik munkánk ideje alatt támogató légkört teremtettek és a beteggondozásban segítettek. Továbbá köszönettel tartozunk Kovács Ildikónak, azért hogy a testösszetétel felmérésekhez biztosította számunkra az InBody 720-as analizátorának használatát.

Végül, de nem utolsósorban nagy szeretettel és hálával szeretnék köszönetet mondani Családomnak és Barátaimnak, hogy tanulmányaim, tudományos szárnypróbálgatásaimban és orvosi tevékenységemben mindvégig támogattak, türelemmel fogadták szoros időbeosztásomat. Szerető gondoskodásukból erőt és példát merítettem a megtorpanások ideje alatt. Nélkülük a tudományos munkám nem jöhetett volna létre.

11. MELLÉKLET

1. számú melléklet: Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)- malnutríciót szűrő kérdőíves módszer

forrás: http://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must_full.pdf Utolsó elérés időpontja: 2017.11.20.

