



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ  
ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ».**

**Κωνσταντίνος Καρμύρης**

Διδακτορική διατριβή

Ηράκλειο, 1/10/2009

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ  
ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ».**

**Κωνσταντίνος Καρμύρης**

Επιτροπή:

Επιβλέπων: Καθηγητής Ηλίας Κουρούμαλης

Συν-επιβλέπων: Ομότιμος Καθηγητής Αντώνιος Καφάτος

Συν-επιβλέπων: Αναπληρωτής Καθηγητής Γεώργιος Κολιός

Μέλος: Καθηγήτρια Ελένη Παπαδάκη

Μέλος: Αναπληρωτής Καθηγητής Ιωάννης Μουζάς

Μέλος: Αναπληρωτής Καθηγητής Κωνσταντίνος Παπαδάκης

Μέλος: Επίκουρος Καθηγητής Ιωάννης Κουτρομπάκης

Διδακτορική διατριβή

Ηράκλειο, 1/10/2009

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Πίνακας περιεχομένων</b> .....	3
<b>Λίστα συντομογραφιών</b> .....	5
<b>I. Εισαγωγή</b> .....	6
I.A. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι.....	6
I.A.1. Επιδημιολογία.....	6
I.A.2. Παθογένεση.....	7
I.A.3. Διάγνωση.....	13
I.A.4. Εντόπιση – Πρόγνωση.....	14
I.A.5. Ταξινόμηση.....	14
I.A.6. Θεραπεία.....	17
I.B. Λιπώδης ιστός και φλεγμονή.....	20
I.B.1. Εισαγωγή και ταξινόμηση.....	20
I.B.2. Το λιποκύτταρο.....	22
I.B.3. Μηχανισμοί λιπογένεσης.....	23
I.B.4. Ο πλειοτροπικός ρόλος του λευκού λιπώδους ιστού.....	25
I.B.5. Ο σπλαγγχικός λευκός λιπώδης ιστός.....	29
I.B.6. Το «λιπώδες περιτύλιγμα» στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους.....	30
I.B.7. Ο ρόλος της αυξητικής ορμόνης στη νόσο του Crohn.....	33
I.Γ. Λιποκίνες (adipokines) και φλεγμονή.....	34
I.Γ.1. Λεπτίνη (leptin).....	34
I.Γ.1.1. Εισαγωγή & γενικά χαρακτηριστικά.....	34
I.Γ.1.2. Ο ρόλος της λεπτίνης στη φλεγμονή.....	36
I.Γ.1.3. Λεπτίνη και φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι.....	38
I.Γ.2. Λιπονεκτίνη (adiponectin).....	39
I.Γ.2.1. Εισαγωγή & γενικά χαρακτηριστικά.....	39
I.Γ.2.2. Ο ρόλος της λιπονεκτίνης στη φλεγμονή.....	42
I.Γ.2.3. Λιπονεκτίνη και εντερική φλεγμονή.....	44
I.Γ.3. Ρεζιστίνη (resistin).....	46
I.Γ.3.1. Εισαγωγή & γενικά χαρακτηριστικά.....	46
I.Γ.3.2. Ο ρόλος της ρεζιστίνης στη φλεγμονή.....	47
I.Γ.4. Γκρελίνη (ghrelin).....	49
I.Γ.4.1. Εισαγωγή & γενικά χαρακτηριστικά.....	49

I.Γ.4.2. Ο ρόλος της γκρελίνης στη φλεγμονή.....	53
<b>II. Σκοποί της παρούσας διατριβής.....</b>	<b>55</b>
<b>III. Υλικά – Μέθοδοι.....</b>	<b>56</b>
III.A. Μελέτη συγκέντρωσης ορού λιποκινών στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους YM – Πρωτογενής ή δευτερογενής διαταραχή;.....	56
III.A.1. Ασθενείς.....	56
III.A.2. Εργαστηριακές δοκιμασίες.....	58
III.A.3. Στατιστική ανάλυση.....	58
III.B. Μελέτη επίδρασης του IFX στη συγκέντρωση ορού των λιποκινών στους ασθενείς με ΙΦΕΝ – Ο ρόλος του TNFα.....	59
III.B.1. Ασθενείς.....	59
III.B.2. Εργαστηριακές δοκιμασίες.....	61
III.B.3. Στατιστική ανάλυση.....	62
<b>IV. Αποτελέσματα.....</b>	<b>63</b>
IV.A. Μελέτη συγκέντρωσης λιποκινών στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους YM – Πρωτογενής ή δευτερογενής διαταραχή;.....	63
IV.B. Μελέτη επίδρασης του IFX στη συγκέντρωση ορού των λιποκινών στους ασθενείς με ΙΦΕΝ – Ο ρόλος του TNFα.....	67
<b>V. Συζήτηση.....</b>	<b>70</b>
Επίλογος και μελλοντικές προοπτικές.....	74
<b>VI. Περίληψη – Summary.....</b>	<b>76</b>
<b>VII. Βιβλιογραφία.....</b>	<b>80</b>
<b>VIII. Ευχαριστίες.....</b>	<b>105</b>
<b>IX. Βιογραφικό σημείωμα.....</b>	<b>107</b>

## ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

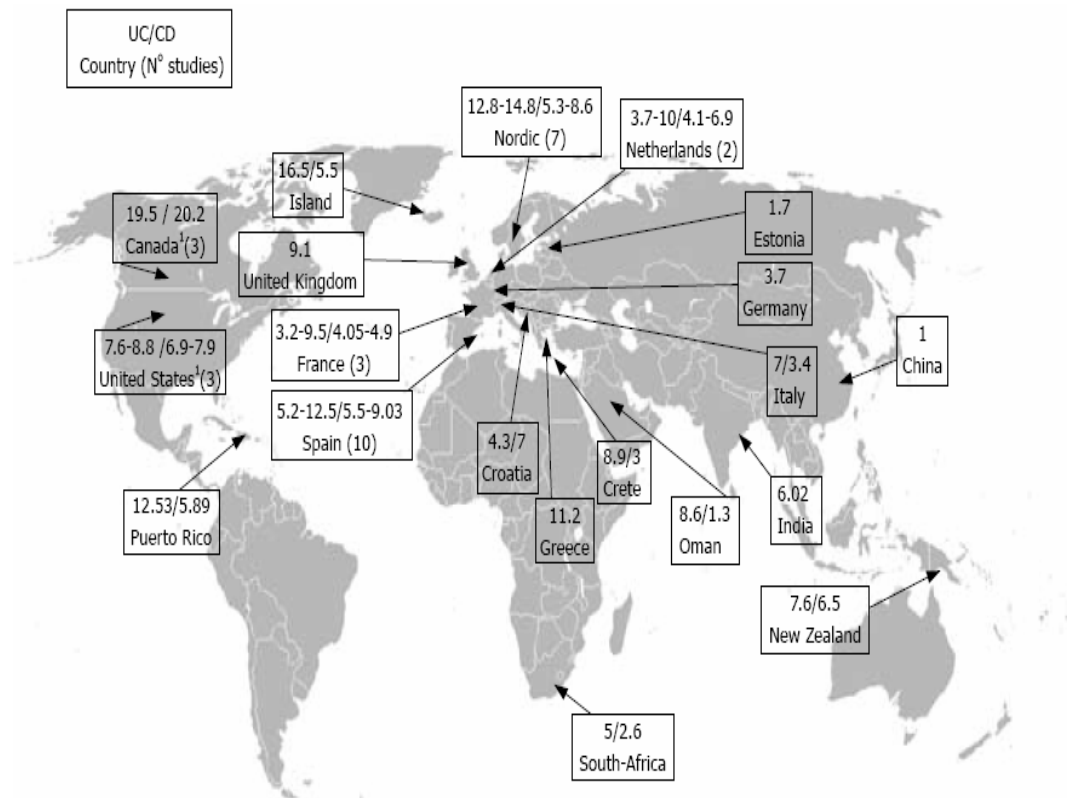
ΓΣ	Γαστρεντερικός Σωλήνας
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΕΚ	Ελκώδης Κολίτις
ΙΛ	Ιντερλευκίνη
ΙΦΕΝ	Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσοι
ΛΙ	Λιπώδης Ιστός
ΛΛΙ	Λευκός Λιπώδης Ιστός
ΛΠΣ	Λιποπολυσακχαρίτης
NC	Νόσος του Crohn
ΣΒ	Σωματικό Βάρος
ΤΚΕ	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών
ΥΜ	Υγιείς Μάρτυρες
5-ASA	5-αμινοσαλικυλικό οξύ (5-aminosalicylic acid)
CAI	Clinical Activity Index
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CRP	C-reactive protein
CS	Κορτικοστεροειδή (Corticosteroids)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GHS-R1a	Growth Hormone Secretagogue Receptor 1a
HARS	Σύνδρομο Ανακατανομής του Λευκού Λιπώδους Ιστού
IGF-1	Insulin Growth Factor - 1
IMS	Ανοσοκατασταλτικά (Immunomodulators)
IFX	Infliximab
MCP-1	Monocyte Chemo-attractant Protein-1
PDAI	Perianal Disease Activity Index
PPAR $\gamma$	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
TLR	Υποδοχείς Toll-Like (Toll-Like Receptors)
TNF $\alpha$	Παράγων νέκρωσης του όγκου $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha)
UCCS	Ulcerative Colitis Clinical Score

## **I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

### **I.A. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι**

#### ***I.A.1. Επιδημιολογία***

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι (ΙΦΕΝ) περιλαμβάνουν δύο βασικές μορφές - τη νόσο του Crohn (NC) και την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) - και χαρακτηρίζονται από χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος με μεσοδιαστήματα ύφεσης. Συχνά δε, συνοδεύονται από κλινικές εκδηλώσεις και από άλλα συστήματα. Τα κράτη της Βορείου Ευρώπης και Αμερικής παρουσιάζουν μία τάση σταθεροποίησης της επίπτωσης τα τελευταία έτη μετά από μία συνεχόμενη αύξηση από το 1960. Αντίθετα στη Νότιο-Ανατολική Ευρώπη και σε αναπτυσσόμενα κράτη σε άλλες ηπείρους παρουσιάζεται μία συνεχής αυξητική τάση<sup>1</sup>. Επιδημιολογικές διαφορές παρατηρούνται επίσης και σε επίπεδο φυλών, εθνοτήτων και φύλου με την εβραϊκή φυλή Ashkenazi να παρουσιάζει το υψηλότερο ποσοστό<sup>2,3</sup>. Ο επιπολασμός της NC στη Βόρειο Αμερική είναι 43.6/100000/έτος μεταξύ των λευκών, 4.1/100000/έτος μεταξύ των ισπανόφωνων και 5.6/100000/έτος μεταξύ των Ασιατικής καταγωγής κατοίκων<sup>1</sup>. Περισσότεροι από 10 νέοι ασθενείς με ΕΚ/100000/έτος έχουν περιγραφεί στη Νορβηγία, την Ισλανδία, την Κοπεγχάγη και την Κρήτη, 5-10/100000/έτος στο Ηνωμένο Βασίλειο, το Μάαστριχτ, τη Γαλλία, την Ιταλία και την Ισπανία ενώ λιγότεροι από 5/100000/έτος στην Κροατία, τη Βόρεια Γαλλία, τις Βρυξέλλες, τη Γερμανία και την Εσθονία (πίνακας 1). Η επίπτωση των δύο νόσων έχει υπολογιστεί σε διάφορες πρόσφατες αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες (ΕΚ/NC): 8.8/7.9 (Η.Π.Α.), 11.8/13.4 (Καναδάς), 16.8/9.6 (Δανία), 7.2/8.2 (Γαλλία), 8.2/7.3 (Μεγάλη Βρετανία), 11/4.7 (Ουγγαρία), 1/0.5 (Ρουμανία), 0.5/1.5 (Κορέα)<sup>4</sup>.



**Σχήμα 1.** Προοπτικές και πληθυσμιακές μελέτες στις ΙΦΕΝ. <sup>1</sup>Αναδρομικές αλλά βασιζόμενες σε πληθυσμιακές βάσεις καταγραφής (προσαρμοσμένο από: Gismera CS, Aladren BS. World J Gastroenterol 2008; 14: 5491-5498).

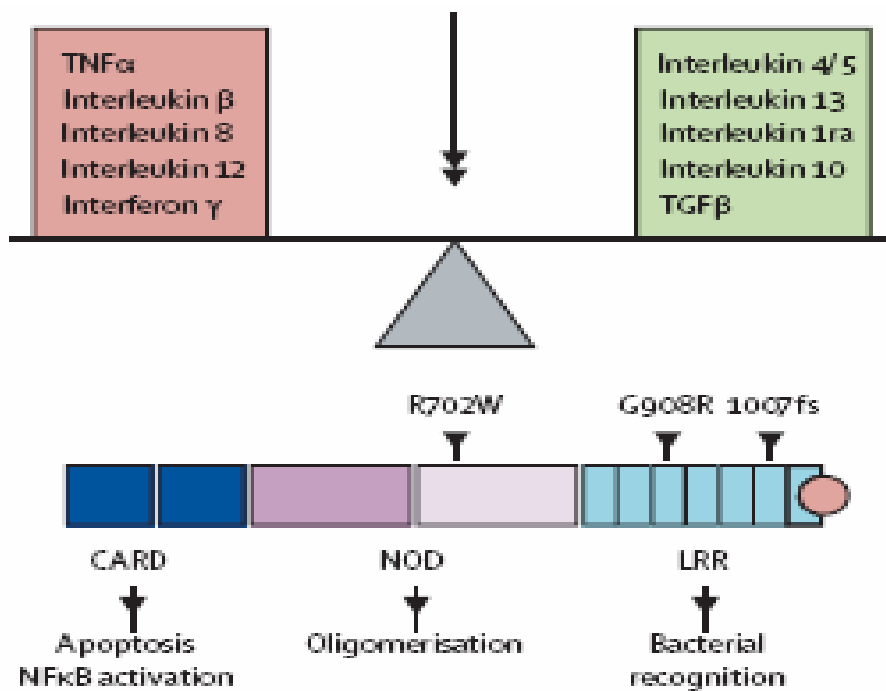
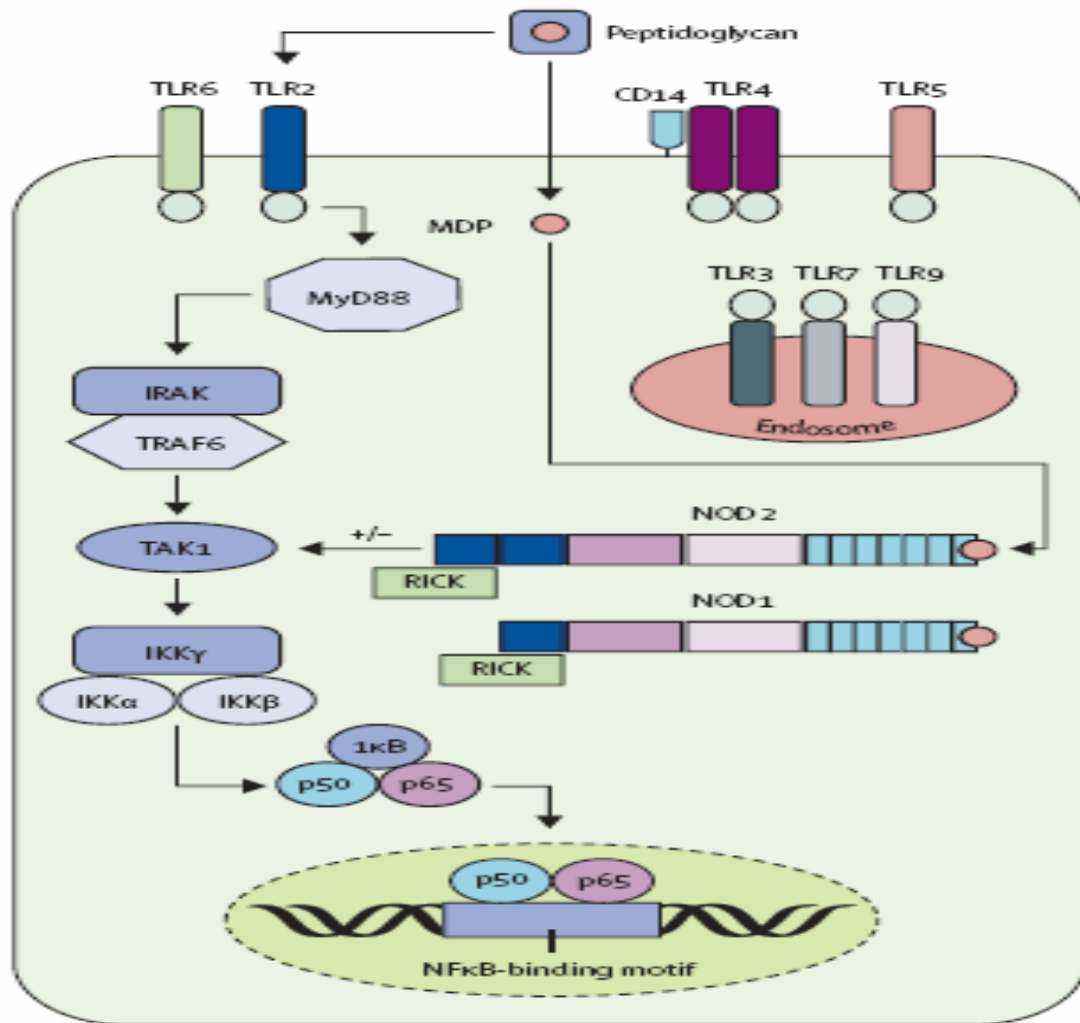
### 1.A.2. Παθογένεση

Στην εμφάνιση των ΙΦΕΝ συμμετοχή φαίνεται να έχουν γενετικοί, περιβαλλοντικοί και μικροβιακοί παράγοντες<sup>1</sup>. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό θεωρείται ο ισχυρότερος ανεξάρτητος παράγων κινδύνου εμφάνισης των ΙΦΕΝ με συχνότερη την εμφάνιση της ίδιας νόσου με τον προσβεβλημένο συγγενή. Αυτή μάλιστα η γενετική συμμετοχή φαίνεται να είναι ισχυρότερη στη NC σε σχέση με την ΕΚ<sup>5</sup>. Οι ΙΦΕΝ θεωρούνται πολύ-γονιδιακές νόσοι, αφού έως σήμερα έχουν ανιχνευθεί τουλάχιστον 12 χρωμοσωμικές περιοχές σχετιζόμενες με τις συγκεκριμένες νόσους (πίνακας 1 & σχήμα 2). Καμία όμως από αυτές τις περιοχές δεν αποτελεί σταθερό εύρημα σε όλες τις μελέτες σάρωσης του γενετικού υλικού, γεγονός που καταδεικνύει και τη γενετική ετερογένεια των ΙΦΕΝ<sup>5</sup>.

Εστία ΙΦΕΝ	Γονίδιο	Χρωμοσωμική περιοχή	Συνδεδεμένη νόσος	Αναπαραγωγή
IBD1	CARD15	16q21	NC	(+)
IBD2	GLI1	12q13	EK > NC	(±)
IBD3	HLA	6p23	NC & EK	(+)
IBD4		14q11-12	NC	
IBD5	OCTN1/2	5q31	NC	(±)
IBD6	CARD8	19q13	NC & EK	(-)
IBD7		1p36	NC & EK	
IBD8		16q21	NC & EK	
IBD9		3p26	NC & EK	
	MDR1	7q21	NC & EK	(±)
	TLR4	9q32-33	NC	(±)
	DLG5	10q23	NC & EK	(±)
	CARD4	7p14-15	NC & EK	(-)
	TNFSF15	9q32	NC	(±)
	IL23R	1p31	NC	(+)
	ATG16L1	2q37	NC	(+)
	PTGER4	5p13	NC	(+)
	IRGM	5q33	NC	
	NELL1	11p51	NC & EK	(+)
	IRF5	7q32	NC & EK	(+)

**Πίνακας 1.** Γονίδια και χρωμοσωμικές θέσεις που έχουν συσχετιστεί με τις ΙΦΕΝ. EK, ελκώδης κολίτις; ΙΦΕΝ, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι; NC, νόσος του Crohn; CARD, caspase recruitment domain; DLG5, drosophila discs large homologue 5; GLI1, glioma-associated oncogene homolog 1; HLA, human leukocyte antigen; IBD, inflammatory bowel disease; MDR1, multi-drug resistance gene 1; OCTN ½, organic cationic transporter ½; TLR, toll-like receptor; TNFSF, tumor necrosis factor superfamily.





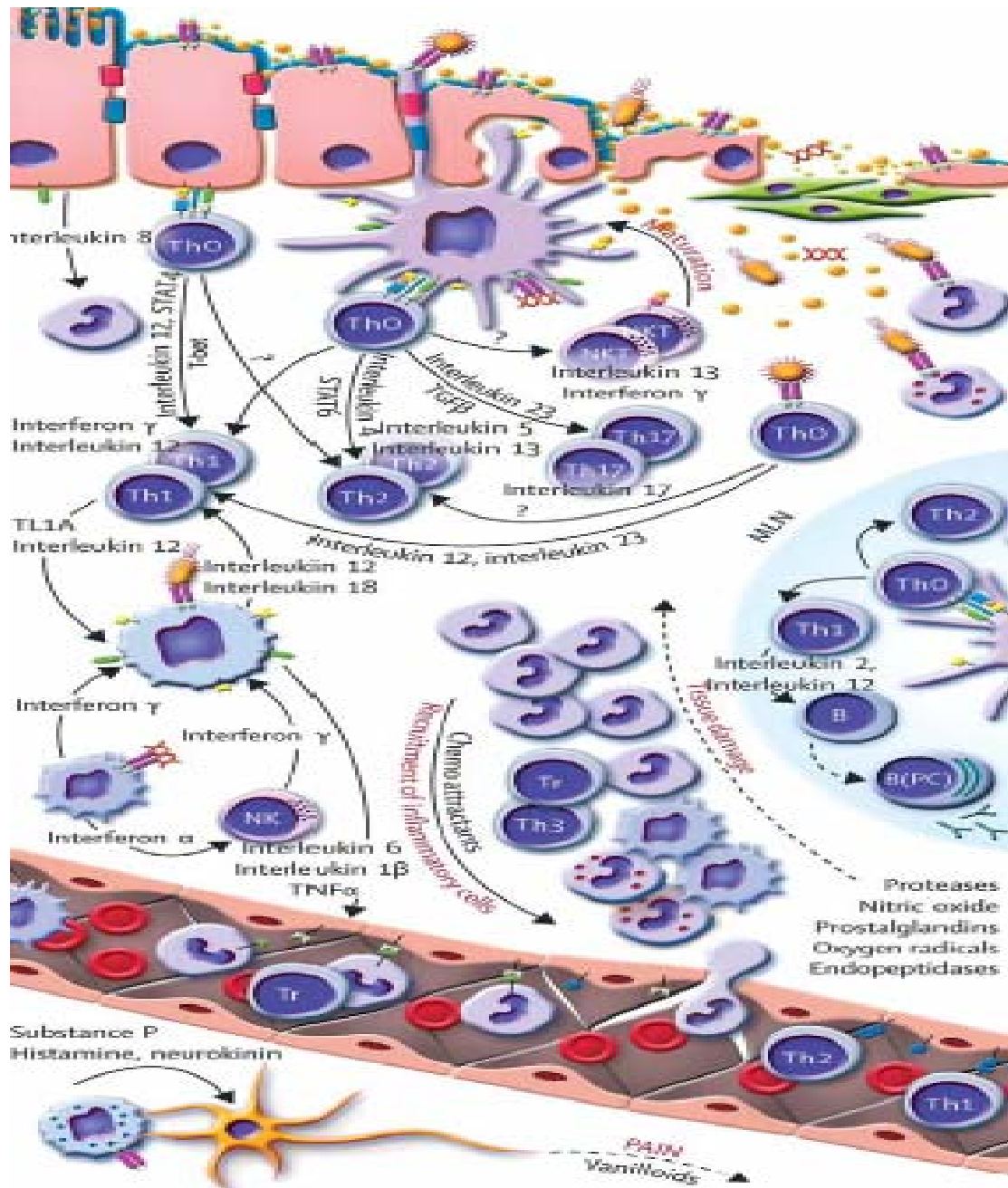
**Σχήμα 2.** Μονοπάτια ενεργοποίησης και διαβίβασης μηνυμάτων των TLR και NOD πρωτεϊνών. MDP, muramyl dipeptide; MyD, myeloid differentiation primary response protein; IRAK, interleukin-11 receptor-associated kinase; TRAF, TNF receptor-associated factor; TAK, transforming growth factor-β-activated kinase; IKK, inhibitor of NFκB (IκB)-kinase; RICK, receptor interacting serine/threonine kinase. Στο κάτω μέρος του σχήματος αναπαρίσταται σχηματικά το γονίδιο CARD15 όπου περιγράφονται τρεις λειτουργικά ανεξάρτητες περιοχές, CARD, NOD και LRR καθώς και οι θέσεις των τριών βασικών μεταλλάξεων που έχουν μελετηθεί στις ΙΦΕΝ. NOD, nucleotide-binding oligomerisation domains; CARD, caspase recruitment domain; LRR, leukin-rich receptor (προσαρμοσμένο από: Baumgart DC, Carding SR. Lancet 2007; 369: 1627-1640).

Πολλές αναφορές έχουν μελετήσει παραμέτρους του περιβάλλοντος ως αιτιολογικούς παράγοντες για τη διαφορά στην επίπτωση των ΙΦΕΝ, που παρατηρείται τόσο μεταξύ Βορρά και Νότου όσο και μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών. Παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για τη διαφορά αυτή είναι ο βαθμός βιομηχανοποίησης, οι κανόνες υγιεινής και διαβίωσης καθώς και η ικανότητα ευκολότερης πρόσβασης των κατοίκων των Βορείων χωρών στις μονάδες υγείας<sup>1</sup>. Ο θηλασμός στη βρεφική ηλικία έχει περιγραφεί σε μετα-αναλύσεις ως παράγων προστασίας από την εμφάνιση ΙΦΕΝ<sup>6</sup>. Η σκληροκοιδοεκτομή φαίνεται να παίζει προστατευτικό ρόλο σε ότι αφορά τον κίνδυνο κολεκτομής και τη χρήση ανοσοκατασταλτικών σε ασθενείς με ΕΚ<sup>7</sup> αλλά αντίθετα να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης στενώσεων στους ασθενείς με ΝΚ<sup>8</sup>. Οι λοιμώξεις του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΣ) αποτελούν σε πολλές περιπτώσεις το αίτιο πυροδότησης για την εμφάνιση των ΙΦΕΝ αν και μέχρι σήμερα δεν έχουν ταυτοποιηθεί συγκεκριμένοι μικρο-οργανισμοί ως υπεύθυνοι για το γεγονός αυτό<sup>9</sup>. Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή ορισμένων αντιβιοτικών, η συναισθηματική φόρτιση, η κατάθλιψη και συνήθεις λοιμώξεις έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες υποτροπής σε ασθενείς με νόσο σε ύφεση<sup>1</sup>.

Η τρέχουσα θεωρία αιτιοπαθογένειας των ΙΦΕΝ υποστηρίζει ότι οι συγκεκριμένες νόσοι οφείλονται σε μία παρεκκλίνουσα ανοσολογική απόκριση του εντερικού βλεννογόνου στα εντερικά βακτηριακά αντιγόνα σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο ξενιστή<sup>1</sup>. Στους ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν παρατηρηθεί (σχήμα 3):

(1) αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλιακού φραγμού<sup>10</sup>,

- (2) διαταραχή των μηχανισμών έμφυτης ανοσίας του εντερικού επιθηλίου με διαφοροποίηση στα πρότυπα έκφρασης των υποδοχέων αναγνώρισης των μικροβιακών αντιγόνων (toll-like receptors, TLRs)<sup>11</sup>,
- (3) διαταραχή της διαδικασίας αναγνώρισης και επεξεργασίας των μικροβιακών αντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα<sup>12</sup> με συνέπεια τον αυξημένο αριθμό ενεργοποιημένων ιστικών δενδριτικών κυττάρων και αντίστοιχα ελαττωμένο αριθμό κυκλοφορούντων ανενεργών ικανών για τη διατήρηση της ανοχής του εντέρου έναντι των συμβιωτικών μικροβίων<sup>13</sup>,
- (4) μετατροπή των άτυπων αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (π.χ. επιθηλιακά κύτταρα) σε εκτελεστικά T λεμφοκύτταρα με αυξημένη έκφραση μορίων ιστοσυμβατότητας σε παρουσία φλεγμονωδών κυτταροκινών<sup>14</sup> ή εναλλακτικών βοηθητικών μορίων διέγερσης<sup>15</sup>,
- (5) διαταραχή στην κάθαρση των υπεραντιδραστικών πληθυσμών T λεμφοκυττάρων εξαιτίας αποτυχίας ρύθμισης αυτής είτε κεντρικά από το θύμο αδένα είτε περιφερικά από τους μηχανισμούς ανοχής<sup>16</sup>,
- (6) διαταραχή της ισορροπίας εκτελεστικών και ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων με επικράτηση των πρώτων (Th1 ή Th2 ή Th17 ανοσιακή απόκριση)<sup>17,18</sup>,
- (7) μετανάστευση των κυττάρων ανοσίας από το αγγειακό δίκτυο στον εντερικό βλεννογόνο μέσω υπερέκκρισης χημειοτακτικών και προσκολλητικών μορίων<sup>19</sup>,
- (8) συσσώρευση επιβλαβών για τον εντερικό βλεννογόνο μεταβολιτών όπως μονοξειδίου του αζώτου, ριζών οξυγόνου, λευκοτριενών, προσταγλανδινών, ισταμίνης, πρωτεασών και μεταλλοπρωτεΐναςών, που προάγουν την αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου και κατ' επέκταση τη δημιουργία ίνωσης και στενώσεων<sup>20,21</sup>.



**Σχήμα 3.** Μηχανισμοί ανοσολογικής απόκρισης στον εντερικό βλεννογόνο στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους. MLN, mesenteric lymph node; NKT, natural killer T cells; STAT, signal transducers and activator of transcription; Th, T-helper; TGFβ, transforming growth factor β; TNFα, tumor necrosis factor α (προσαρμοσμένο από: Baumgart DC, Carding SR. Lancet 2007; 369: 1627-1640).

### 1.A.3. Διάγνωση

Η διάγνωση των ΙΦΕΝ βασίζεται σε κλινικά, ενδοσκοπικά, ακτινολογικά και ιστολογικά κριτήρια αφού προηγουμένως αποκλειστούν άλλες αιτίες εντεροπάθειας (λοιμώδης, ισχαιμική, φαρμακευτική, μικροσκοπική, τμηματική, ακτινική, εκ νεοπλασιών). Τα βασικότερα κλινικά, ιστολογικά και ορολογικά κριτήρια διαφορικής διάγνωσης μεταξύ NC και ΕΚ παρατίθενται στον πίνακα 2.

	NC	ΕΚ
<b>Κλινικά χαρακτηριστικά</b>		
Ενδοκοιλιακή μάζα	ΔΛΒ (ορισμένες φορές)	Σπάνια
Προσβολή λεπτού εντέρου	Συχνά	Όχι
Προσβολή ανωτέρου πεπτικού	Ορισμένες φορές	Όχι
Αιματοχεσία	Σπάνια	Συχνά
Αποβολή βλέννης	Σπάνια	Συχνά
Απόφραξη λεπτού εντέρου	Συχνά	Σπάνια
Απόφραξη παχέος εντέρου	Συχνά	Σπάνια
Περιεδρική νόσος - Συρίγγια	Συχνά	Όχι
Εξω-εντερικές εκδηλώσεις	Συχνά	Συχνά
<b>Ιστολογικά ευρήματα</b>		
Διατοιχωματική προσβολή	Ναι	Όχι
Διαταραχή αρχιτεκτονικής κρυπτών	Ναι	Ναι
Κρυπτίτιδα – Κρυπτικά αποστημάτια	Σπάνια	Ναι
Κοκκιώματα	Ναι	Όχι
Σχάσεις - Μη συνεχόμενες βλάβες	Συχνά	Όχι
<b>Ορολογικοί δείκτες</b>		
pANCA	2-28%	45-82%
ASCA	39-76%	5-15%
Anti-OmpC	24-55%	5-11%
Anti-I2	54%	10%
Anti-CBir1	50%	6%

**Πίνακας 2.** Διαφορική διάγνωση μεταξύ NC και ΕΚ. ΔΛΒ, δεξιός λαγόνιος βόθρος; ΕΚ, ελκώδης κολίτις; NC, νόσος του Crohn; anti-CBir1, antibodies against the flagellin CBir1; anti-I2, antibodies against Pseudomonas fluorescens-associated sequence I2; anti-OmpC, anti-outer membrane porin C antibodies; pANCA, perinuclear anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies; ASCA, anti Saccharomyces cerevisiae antibodies.

#### ***1.A.4. Εντόπιση - Πρόγνωση***

Η NC στο 47% των ασθενών εντοπίζεται μόνο στον τελικό ειλεό κατά τη διάγνωση, στο 28% μόνο στο παχύ έντερο, το 21% παρουσιάζει ειλεο-κολίτιδα ενώ το ανώτερο πεπτικό προσβάλλεται στο 3%. Μη στενωτική-μη διατρητική μορφή παρουσιάζεται στο 70% των ασθενών, στενωτική στο 17% και διατρητική στο 13%. Με την πάροδο του χρόνου, η μη στενωτική-μη διατρητική μορφή μεταπίπτει σε στενωτική στο 27% των ασθενών και σε διατρητική στο 29%<sup>22</sup>. Μετά το πρώτο έτος διάγνωσης, 10-30% των ασθενών θα εμφανίσουν υποτροπή, 15-25% θα έχουν μόνιμη ήπια δραστηριότητα και 55-65% θα είναι σε ύφεση. Στην πορεία των επομένων ετών, 13-20% των ασθενών θα έχουν χρόνια ενεργό νόσο, 67-73% θα έχουν διαλείπουσα ενεργότητα και μόνο 10-13% θα παραμείνουν σε μακροχρόνια ύφεση<sup>23</sup>. Οι περισσότεροι ασθενείς με NC τελικά θα χειρουργηθούν μέσα στα επόμενα 20 έτη από τη διάγνωση<sup>24</sup>.

Στην ΕΚ οι ασθενείς κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες ανάλογα με την έκταση της νόσου: προσβολή μόνο του ορθού (ορθίτιδα, 40%), έκταση έως τη σπληνική καμπή (αριστερή ΕΚ, 30-40%) και πέραν της σπληνικής καμπής (εκτεταμένη ΕΚ, 20-30%)<sup>25</sup>. Το 50% των ασθενών με αριστερή ΕΚ θα εμφανίσει επέκταση της νόσου εγγύτερα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης<sup>26</sup>. Το 50% των ασθενών με ΕΚ βρίσκεται σε ύφεση σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή στην πορεία της νόσου αν και το 90% παρουσιάζει διαλειπόντως έστω και ηπίως ενεργό νόσο. Στα πρώτα 3-7 έτη από τη διάγνωση, 25% των ασθενών ήταν σε ύφεση, 18% εμφάνιζαν ενεργό νόσο κάθε χρόνο και 57% είχαν περιοδικά υποτροπή. Το ποσοστό κολεκτομής ήταν 24% μετά τα 10 έτη<sup>27</sup>. Τέλος το 25% των ασθενών με ΙΦΕΝ θα εμφανίσουν κάποια μορφή εξω-εντερικής εκδήλωσης κατά τη διάρκεια της νόσου.

#### ***1.A.5. Ταξινόμηση***

Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με στόχο την αξιολόγηση και καθιέρωση ενός ευρέως αποδεκτού συστήματος ταξινόμησης των ΙΦΕΝ. Στην NC τα προτεινόμενα μοντέλα ταξινόμησης έχουν βασιστεί κυρίως στο φαινότυπο (ταξινόμηση της Ρώμης, ταξινόμηση της Βιέννης και τροποποίηση της τελευταίας κατά Montreal<sup>28</sup>) και στην ενεργότητα της νόσου (CDAI<sup>29</sup>, Harvey Bradshaw<sup>30</sup>) ενώ έχουν προταθεί και επιμέρους δείκτες για την περιεδρική νόσο (PDAI<sup>31</sup>) και για την ενδοσκοπική (CDEIS<sup>32</sup>, Rutgeerts<sup>33</sup>) και ιστολογική<sup>34</sup> εικόνα (πίνακες 3&4). Στην ΕΚ η ταξινόμηση με βάση την εντόπιση της νόσου περιλαμβάνεται στην τροποποιημένη

κατά Montreal ταξινόμηση της Βιέννης ενώ δείκτες έχουν προταθεί με βάση μόνο την ενεργότητα της νόσου (Truelove-Witts<sup>35</sup>, Powell-Tuck ή St.Mark's<sup>36</sup>, CAI ή Rachmilewitz<sup>37</sup>, Seo<sup>38</sup>, τροποποιημένος Truelove-Witts ή Lichtiger<sup>39</sup>, SCCAI ή Walmsey<sup>40</sup>, UCCS<sup>41</sup>) μόνο την ενδοσκοπική εικόνα (Baron<sup>42</sup>, τροποποίηση αυτού κατά Feagan<sup>43</sup>) και συνδυασμό των δύο (DAI ή Mayo<sup>44-48</sup> και Sutherland<sup>49</sup>) (πίνακας 5). Όλα όμως τα προαναφερθέντα συστήματα παρουσιάζουν αρκετές αδυναμίες είτε γιατί δεν αντιπροσωπεύουν όλους τους παρατηρούμενους φαινότυπους των δύο νόσων είτε γιατί μεταβάλλεται ο φαινότυπος ενός συγκεκριμένου ασθενή κατά τη διάρκεια της νόσου είτε γιατί περιλαμβάνουν και υποκειμενικά κριτήρια είτε γιατί δεν έχουν αναπαραχθεί σε διαδοχικές μελέτες είτε γιατί δεν είναι εύκολα εφαρμοζόμενα στην καθημερινή κλινική πρακτική<sup>50,51</sup>.

### Ταξινόμηση ΙΦΕΝ κατά Montreal

#### Ηλικία διάγνωσης (NC)

A1	< 16 ετών
A2	17-40 ετών
A3	> 40 ετών

#### Εντόπιση νόσου (NC)

L1	Τελικός ειλεός
L2	Παχύ έντερο
L3	Ειλεός + παχύ έντερο
L4	Ανώτερο πεπτικό

#### + Ανώτερο πεπτικό (L4)

L1+L4
L2+L4
L3+L4

#### Συμπεριφορά νόσου (NC)

B1	Μη στενωτική – Μη διατρητική
B2	Στενωτική
B3	Διατρητική

#### + Περιεδρική νόσος (p)

B1p
B2p
B3p

#### Έκταση νόσου (EK)

E1	Ελκώδης πρωκτίτις
E2	Αριστερή κολίτις
E3	Εκτεταμένη κολίτις

**Πίνακας 3.** Ταξινόμηση των ΙΦΕΝ κατά Montreal. EK, ελκώδης κολίτις; ΙΦΕΝ, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι; NC, νόσος του Crohn; p, perianal.

---

**Crohn's Disease Activity Index (CDAI)**

---

1. Αριθμός υδαρών ή χαλαρών κενώσεων (κάθε ημέρα για 7 ημέρες)	X2
2. Άθροισμα επτά διαδοχικών ημερήσιων βαθμών κοιλιακού άλγους (0=καθόλου, 1=ήπιο, 2=μέτριο, 3=σοβαρό)	X5
3. Άθροισμα 7 διαδοχικών ημερήσιων βαθμών γενικής κατάστασης υγείας (0=καλή, 1=ελαφρώς κάτω του μέσου όρου, 2=κακή, 3=πολύ κακή, 4=ανυπόφορη)	X7
4. Συμπτώματα ή σημεία σχετιζόμενα με τη NC: (αρθραλγία ή αρθρίτιδα, ιρίτιδα ή ραγοειδίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, αφθώδης στοματίτιδα, ραγάδα δακτυλίου, περιεδρικό συρίγγιο ή/και απόστημα, άλλο σχετιζόμενο με το έντερο συρίγγιο, πυρετός > 100 °F την τελευταία εβδομάδα)	X20
5. Χρήση διφαινοξυλάτης ή λοπεραμίδης για τη διάρροια (0=όχι, 1=ναι)	X30
6. Ενδοκοιλιακή μάζα (0=όχι, 0.4=αμφίβολη, 1=τεκμηριωμένη)	X10
7. Αιματοκρίτης [(αναφοράς – τρέχων) X6] (άνδρες=47%, γυναίκες=42%)	X6
8. Μεταβολή ΣΒ: $100X[(\text{πρότυπο ΣΒ}-\text{τρέχων ΣΒ}) / \text{πρότυπο ΣΒ}]$	X1

**Πίνακας 4.** Crohn's Disease Activity Index. NC, νόσος του Crohn; ΣΒ, σωματικό βάρος.



<b>Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI)</b>	
1. Αριθμός κενώσεων / 24ωρο	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
>9	3
2. Αριθμός νυκτερινών κενώσεων	
1-3	1
4-6	2
3. Ανάγκη επείγουσας κένωσης	
Πολύ σύντομη	1
Άμεση	2
Ακράτεια	3
4. Παρουσία αίματος στα κόπρανα	
Ίχνη	1
Περιστασιακά ορατό	2
Συνήθως ορατό	3
5. Γενική κατάσταση υγείας	
Πολύ καλή	0
Ελαφρώς κάτω του μέσου όρου	1
Κακή	2
Πολύ κακή	3
Ανυπόφορη	4
6. Εξω-εντερικές εκδηλώσεις	1/εκδήλωση

**Πίνακας 5.** Simple Clinical Colitis Activity Index.

#### ***1.A.6. Θεραπεία***

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΦΕΝ στοχεύει αρχικά στην επαγωγή και στη συνέχεια στη διατήρηση της ύφεσης και περιλαμβάνει διαιτητικές ρυθμίσεις (κυρίως στα παιδιά), φαρμακευτικούς παράγοντες και επί αποτυχίας αυτών χειρουργικές επεμβάσεις (πίνακας 6). Η εισαγωγή των ανοσοτροποποιητικών και των βιολογικών θεραπειών συνέβαλε στη μείωση των χορηγούμενων σχημάτων κορτικοστεροειδών καθώς και των χειρουργικών επεμβάσεων λόγω της ικανότητας των παραγόντων αυτών να διατηρούν μακροχρονίως την κλινική ύφεση και

συγχρόνως να επιτυγχάνουν σε σημαντικό ποσοστό ασθενών την επούλωση των βλαβών του εντερικού βλεννογόνου<sup>52-54</sup>.

Ο παράγων νέκρωσης του όγκου α (TNFα) είναι μία προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που επάγει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων της ανοσίας μέσω μνημάτων που οδηγούν στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων και μορίων προσκόλλησης<sup>55</sup>. Ασθενείς που πάσχουν από χρόνιες παθήσεις όπως οι ΙΦΕΝ, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η ψωρίαση έχουν παρουσιάσει σημαντική κλινική βελτίωση με τη λήψη TNFα αναστολέων. Τρεις αντι-TNFα παράγοντες βρίσκονται επί του παρόντος σε ευρεία κλινική χρήση στις ΙΦΕΝ: το infliximab (IFX), το adalimumab και το certolizumab pegol<sup>56</sup>. Το IFX (Remicade, Centocor, Malvern, Pennsylvania, USA) είναι ένα χμαιοκλικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα έναντι του TNFα. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του στην ανθεκτική στα συμβατικά θεραπευτικά σχήματα συριγγοποιό και αυλική NC αλλά και στην ΕΚ, έχουν αποδειχθεί μέσα από μία πλειάδα κλινικών μελετών<sup>57-64</sup>.

Εφόσον αποτύχουν όλα τα διαθέσιμα συντηρητικά θεραπευτικά σχήματα, η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί το επόμενο βήμα στις ανθεκτικές μορφές ΙΦΕΝ. Στους ασθενείς με ΕΚ, επείγουσα κολεκτομή ενδείκνυται επί παρουσίας μη ελεγχόμενης από τη συντηρητική αγωγή κλινικής εικόνας απειλητικής για τη ζωή ή ανάπτυξης επιπλοκών (διάτρηση, μη ελεγχόμενη αιμορραγία, τοξικό megacolon). Αντίθετα εκλεκτική κολεκτομή ενδείκνυται όταν υπάρχουν στοιχεία δυσπλασίας ή καρκίνου στην ιστολογική εξέταση ή νόσος ανθεκτική στη θεραπεία συντήρησης ή δυσανεξία στη μακροχρόνια λήψη ανοσοκατασταλτικών. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη χειρουργική τεχνική είναι η ειλεο-λυκηθική αναστόμωση με τη δημιουργία νέο-λυκήθου σε σχήμα J με εναλλακτική επιλογή την πρωκτοκολεκτομή με δημιουργία ειλεοστομίας κατά Brooke. Στους ασθενείς με NC, η χειρουργική επέμβαση δεν έχει χαρακτήρα ίασης όπως συμβαίνει στην ΕΚ. Σε νόσο εντοπισμένη στο παχύ έντερο οι ενδείξεις επείγουσας ή εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης είναι ίδιες με τις αντίστοιχες για την ΕΚ. Επιπλέον ενδείξεις για τη NC αποτελούν οι συμπτωματικές στενώσεις του εντερικού αυλού, τα επιπλεγμένα με ενδοκοιλιακά αποστήματα εσωτερικά συρίγγια, τα εντερο-κυστικά, εντερο-δερματικά και εντερο-γαστρικά συρίγγια καθώς και η ανθεκτική περιεδρική νόσος<sup>52-54</sup>.

Ύφεση	NC		ΕΚ	
	Επαγωγή	Διατήρηση	Επαγωγή	Διατήρηση
<b>Αντιβιοτικά</b>	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
<b>5-ASA</b>	Αμφιλεγόμενη	Όχι	Ναι	Ναι
<b>Συστηματικά CS</b>	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι
<b>Βουτεσονίδη</b>	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι
<b>Αζαθειοπρίνη</b>	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι
<b>Μεθοτρεξάτη</b>	Βραδεία	Ναι	Όχι	Άγνωστη
<b>Κυκλοσπορίνη-A</b>	Αμφιλεγόμενη	Όχι	Ναι	Όχι
<b>Tacrolimus</b>	Αμφιλεγόμενη	Όχι	Ναι	Όχι
<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b>	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
<b>Προβιοτικά</b>	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι

**Πίνακας 6.** Θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων. ΕΚ, ελκώδης κολίτις; NC, νόσος του Crohn; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid; CS, corticosteroids; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ .

## **I.B. Λιπώδης ιστός και φλεγμονή**

### ***I.B.1. Εισαγωγή & ταξινόμηση***

Ο λιπώδης ιστός (ΛΙ) είναι ένας ειδικός χαλαρός συνδετικός ιστός. Σχηματίζει «αποθήκες» οι οποίες βρίσκονται διεσπαρμένες σε όλο το ανθρώπινο σώμα το περιεχόμενο των οποίων διατάσσεται σε λόβια με τη μεσολάβηση ινωδών διαφραγμάτων. Οι εστίες αυτές ΛΙ περιστοιχίζονται από ένα πλούσιο δίκτυο νευρικών ινών και τριχοειδών αγγείων. Ο λευκός λιπώδης ιστός (ΛΛΙ) αναπτύσσεται σε αναλογία με την αύξηση του σωματικού βάρους (ΣΒ). Ο αριθμός των λιπο-λοβίων παραμένει γενικά σταθερός κατά τη διάρκεια της ζωής, μεταβάλλεται όμως το μέγεθος αυτών. Στη γένεση, ο ΛΛΙ αντιπροσωπεύει το 16% περίπου του ΣΒ ενώ ο φαιός ΛΙ το 2-5%. Στα παχύσαρκα άτομα, ο ΛΛΙ μπορεί εύκολα να αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ενδοκρινές όργανο του ανθρώπινου σώματος. Ο ΛΙ αποτελεί τη μεγαλύτερη αποθήκη ενέργειας του ανθρώπινου σώματος. Η ιδιότητά του αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι πρόκειται για έναν υδρόφοβο ιστό που έχει την ικανότητα να αποθηκεύει μεγάλο ενεργειακό δυναμικό ανά μονάδα βάρους (ένα γραμμάριο ΛΙ περιέχει περίπου 800mg τριακυλ-γλυκερόλης και μόνο 100mg νερού). Στους ενήλικες άνδρες αντιπροσωπεύει το 10-20% και στις γυναίκες το 20-30% του ΣΒ<sup>65</sup>.

Η ολική μάζα ΛΙ υπολογίζεται λαμβάνοντας υπόψη όλες τις αποθήκες αυτού εκτός του μυελού των οστών και μικρής ποσότητας λίπους που υπάρχει στις παλάμες, τα πέλματα και την κεφαλή. Η μάζα αυτή κατανέμεται στον υποδόριο και στον εσωτερικό ΛΙ. Ο πρώτος συνθέτει τη στοιβάδα λίπους, που βρίσκεται μεταξύ της επιδερμίδας και των απονευρώσεων και υπο-κατηγοριοποιείται στον επιπολής και στον εν τω βάθει υποδόριο ΛΙ. Ο δεύτερος περιλαμβάνει το σπλαγγχνικό και μη-σπλαγγχνικό λίπος που βρίσκεται στο εσωτερικό του σώματος. Η ταξινόμηση του ΛΙ σε κατηγορίες «λιπωδών διαμερισμάτων» με βάση την ανατομική εντόπιση περιγράφεται στον πίνακα 7<sup>65</sup>.

Υποδόριος (~80%)	Εσωτερικός -σπλαγγχνικός	Εσωτερικός –μη σπλαγγχνικός
Κορμός	Ενδοθωρακικός	Ενδομυϊκός
Αυχενικός	Ενδοπεριτοναϊκό-πυελικός	Περιμυϊκός
Ραχιαίος	Ενδοπεριτοναϊκός	Διαμυϊκός
Οσφυϊκός	Επιπλοϊκός	Παραοστικός
Κοιλιακός	Μεσεντερικός	Κογχικός
Γλουτο-μηριαίος	Ομφαλικός	
Μαζικός	Εξωπεριτοναϊκός	<b>Έκτοπος</b>
	Ενδοκοιλιακός	Στεάτωση
	Προπεριτοναϊκός	Ενδομυοκαρδιακός
	Οπισθοπεριτοναϊκός	Λίπωμα
	Ενδοπυελικός	Λιποδυστροφία
	Γοναδικός	
	Ουρογεννητικός	

**Πίνακας 7.** Ταξινόμηση του λιπώδους ιστού με βάση την ανατομική θέση.

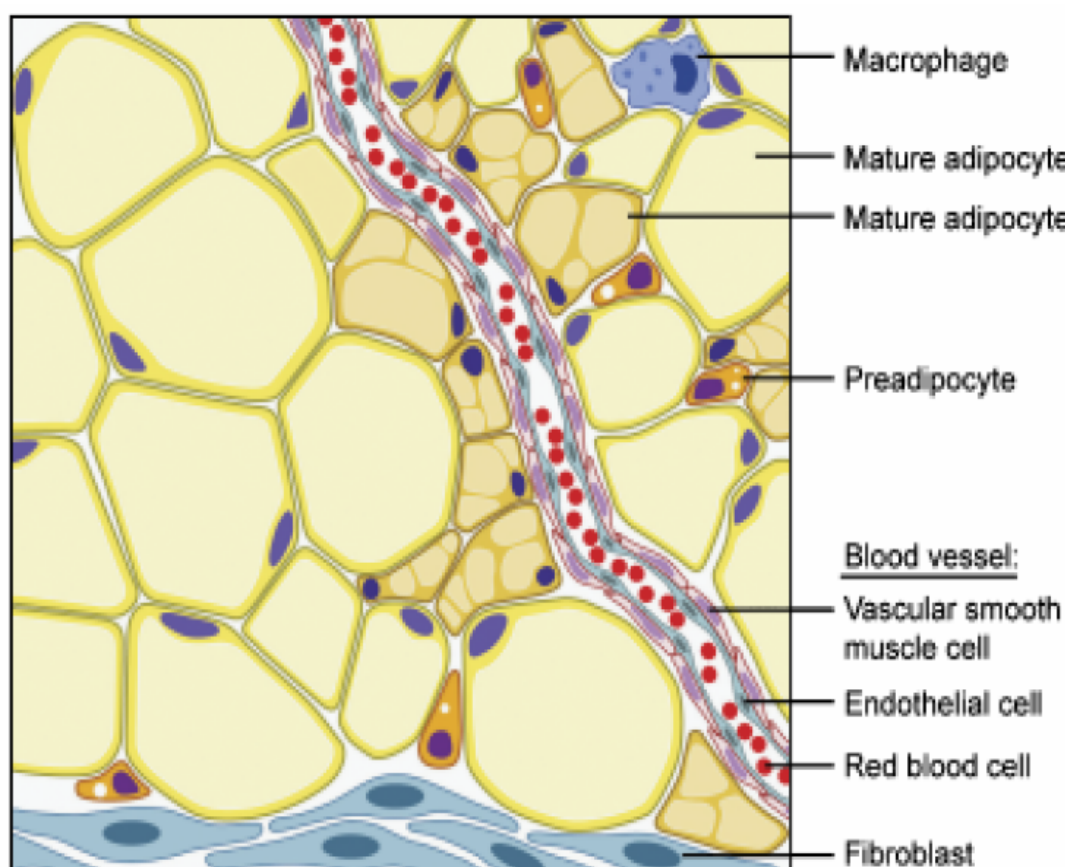
Ο ΛΙ υποδιαιρείται σε δύο βασικούς υπότυπους με βάση βιοχημικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά: το ΛΛΙ και το φαιό ΛΙ. Τα φαιά λιποκύτταρα εξειδικεύονται στη μετατροπή της αποκομιζόμενης από την τροφή ενέργειας σε θερμότητα, διατηρώντας ένα μείζονα ρόλο στη θερμογένεση. Η σχέση μεταξύ των δύο αυτών μορφών ΛΙ δεν είναι σαφής. Στο νεογέννητο ο φαιός ΛΙ είναι καλά ανεπτυγμένος στον αυχένα και στην υπερκλείδιο χώρα. Στην παιδική ηλικία και στην ενήλικη ζωή έχει προοδευτικά περιορισμένη κατανομή και λειτουργικότητα. Ωστόσο σε πρόσφατες μελέτες έχει παρατηρηθεί η διήθηση εστιών ΛΛΙ από φαιά λιποκύτταρα που εκφράζουν την πρωτεΐνη θερμογενίνη ή UCP-1 (uncoupled protein-1), η οποία χρησιμοποιείται για την παραγωγή θερμότητας μη προερχόμενης από τον μυϊκό τρόπο. Το ποσοστό της προαναφερόμενης διήθησης ποικίλλει ανάλογα με το είδος του θηλαστικού, την ανατομική θέση της λιπώδους αποθήκης και τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Ο φαιός ΛΙ οφείλει το χρώμα του στο πλούσιο αγγειακό δίκτυο και στα άφθονα μιτοχόνδρια και λυσοσώματα<sup>66</sup>.

### ***I.B.2. Το λιποκύτταρο***

Στην ενήλικη ζωή τα λιποκύτταρα αντιπροσωπεύουν το 35-70% της λιπώδους μάζας ποσοστό που αντιστοιχεί μόνο στο 25% του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού του ΛΙ. Ο τελευταίος δεν αποτελείται μόνο από λιποκύτταρα αλλά και από μακροφάγα, ινοβλάστες, κύτταρα του αίματος, ενδοθηλιακά κύτταρα και προδρομικές μορφές των λιποκυττάρων. Αυτή η ετερογενής ομάδα κυττάρων συνθέτει το εναπομείναν 75% του κυτταρικού πληθυσμού του ΛΙ (σχήμα 4). Τα λιποκύτταρα έχουν σφαιρικό σχήμα και διάμετρο μεταξύ 20-200μm. Τα λιποσταγονίδια περιέχουν ένα μείγμα ουδέτερων λιπών, τριγλυκεριδίων, λιπαρών οξέων, φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης. Το 95% περίπου του ολικού λιπώδους περιεχομένου είναι αποθηκευμένο στη μορφή των τριακυλ-γλυκερολών (αποτελούμενα κυρίως από ολεϊκό και παλμιτικό οξύ) και σε μικρότερο βαθμό στη μορφή των διακυλ-γλυκερολών, των φωσφολιπιδίων των ακόρεστων λιπαρών οξέων και της χοληστερόλης. Τα αποθηκευμένα λιπίδια υφίστανται μία συνεχή κινητοποίηση και ανανέωση μέσω εστεροποίησης των λιπαρών οξέων και υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων ακόμη και στα άτομα με ενεργειακή ισορροπία<sup>65</sup>.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής των αποθηκών λίπους στα ποντίκια είναι 8 ημέρες, γεγονός που σημαίνει ότι το 10% περίπου του αποθηκευμένου ΛΙ αντικαθίσταται καθημερινά. Τα λιποκύτταρα έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν τη διάμετρό τους 20 φορές και τον όγκο τους μερικές χιλιάδες φορές το μέγεθός τους, προκειμένου να ανταπεξέλθουν στο αυξανόμενο λιπώδες φορτίο. Ωστόσο, η μεγέθυνση του λιποκυττάρου είναι πεπερασμένη. Ο σχηματισμός νέων λιποκυττάρων από τα πρόδρομα κύτταρα λαμβάνει χώρα όταν ο όγκος των υπαρχόντων λιποκυττάρων φτάνει τα 1000pL. Τα ώριμα λιποκύτταρα περιέχουν μία μεγάλη λιποσταγόνα σε αντίθεση με τα αναπτυσσόμενα λιποκύτταρα που περιέχουν πολλαπλά λιποσταγονίδια τα οποία συγχωνεύονται σε μία σταγόνα με την πρόοδο της διαφοροποίησης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το λιποσταγονίδιο καταλαμβάνει το 90% του όγκου του λιποκυττάρου, αντιλαμβανόμαστε ότι ο πυρήνας παίρνει σχήμα αποπλατυσμένου μισοφέγγαρου ωθούμενου στην άκρη του κυττάρου. Μία λεπτή μεμβράνη χωρίζει το λιποσταγονίδιο από την κυτταροπλασματική θεμέλιο ουσία του λιποκυττάρου, η οποία και αυτή εξωθείται ουσιαστικά στην περιφέρεια του κυττάρου δίνοντας την εικόνα ενός λεπτού στεφανιού. Ο αριθμός των μιτοχονδρίων γύρω από τον πυρήνα είναι μικρός. Επίσης μικρή είναι και η συσκευή του Golgi με μικρή

περιεκτικότητα σε ριβοσώματα. Το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο έχει στοιχειώδη διάταξη και ο αριθμός των λυσοσωματίων είναι επίσης μικρός<sup>65</sup>.



**Σχήμα 4.** Δομή του λευκού λιπώδους ιστού (προσαρμοσμένο από: Judith Radin M et al. Vet Clin Pathol 2009; 38: 136-156).

### ***1.B.3. Μηχανισμοί λιπογένεσης***

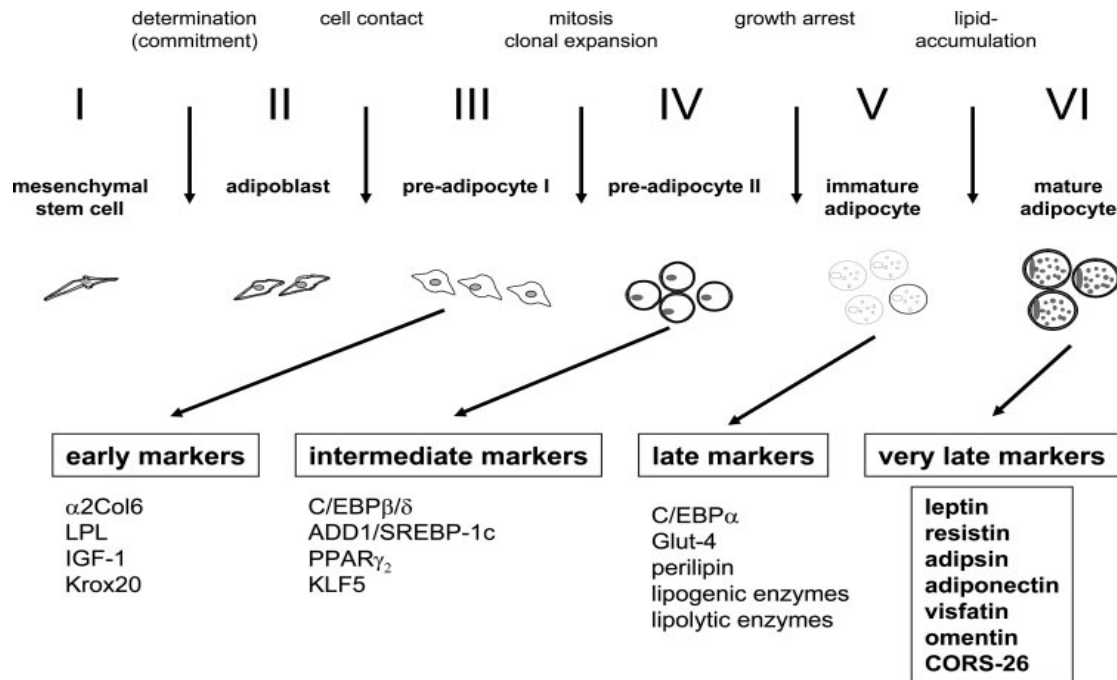
Τα ώριμα λιποκύτταρα προκύπτουν μέσα από μία διαδικασία διαφοροποίησης πολυδύναμων μεσεγχυματικών προγονικών κυττάρων, που διατηρούν χονδρογενή, οστεογενή, μυογενή και λιπογενή χαρακτηριστικά. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τέτοια πολυδύναμα προγονικά κύτταρα μπορούν να απομονωθούν από περιοχές ώριμου ΛΛΙ<sup>67</sup>. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται λιπογένεση και ποικίλλει ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Αμέσως μετά τη γέννηση και στην ηλικιακή ομάδα 9-13 ετών έχει παρατηρηθεί η κορύφωση της ανάπτυξης του ΛΛΙ. Ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των λιποκυττάρων είναι διαδικασίες εντονότερες στον πρώτο χρόνο ζωής και προοδευτικά επιβραδύνονται μέχρι την εφηβεία. Η επιβράδυνση αυτή

συνεχίζεται στην ενήλικη ζωή και στα άτομα με σταθερό ΣΒ ο ρυθμός ανάπτυξης του ΛΛΙ παραμένει σχετικά σταθερός στην υπόλοιπη ζωή τους. Κάτω από συνθήκες ενεργειακής περίσσειας ο ΛΛΙ αρχικά διευρύνεται μέσω αύξησης του μεγέθους των υπαρχόντων λιποκυττάρων (υπερτροφία). Εφόσον όμως η ενεργειακή περίσσεια παραμένει, ανακύπτει η σοβαρή παχυσαρκία μέσω αύξησης και του ολικού αριθμού λιποκυττάρων (υπερπλασία). Στο παρελθόν υπήρχε η αντίληψη ότι ο ΛΛΙ δεν υφίσταται απόπτωση. Η άποψη αυτή με τα σημερινά δεδομένα έχει διαφοροποιηθεί<sup>65</sup>.

Το πρώτο βήμα στη διαδικασία της λιπογένεσης είναι η «δέσμευση» του πολυδύναμου κυττάρου για ανάπτυξη προς την κατεύθυνση του λιποκυττάρου. Από τη διαδικασία αυτή προκύπτουν οι λιποβλάστες. Οι τελευταίοι μέσω φωσφοριλίωσης του ογκο-κατασταλτικού γονιδίου Rb (retinoblastoma protein), αλληλεπίδρασης με το μεταγραφικό παράγοντα E2F και επακόλουθη ενεργοποίηση/απενεργοποίηση εξαρτωμένων από την κυκλίνη κινασών, διαφοροποιούνται σε προ-λιποκύτταρα 1<sup>ης</sup> τάξης<sup>68</sup>. Τα τελευταία εκφράζουν πρώιμα γονίδια όπως το  $\alpha_2$ Col6 ( $\alpha_2$  chain of collagen 6), μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο IGF-I (insulin growth factor I) και ο Krox20 (Krox-20 homolog Drosophila, πρώην EGR2, early growth response 2) και τη λιποπρωτεϊνική λιπάση. Μετά από διαδοχικές μιτώσεις και κλωνική ανάπτυξη προκύπτουν τα προ-λιποκύτταρα 2<sup>ης</sup> τάξης τα οποία υφίστανται αναστολή της περαιτέρω διαφοροποίησής τους. Μόνο αυτή η ομάδα προ-λιποκυττάρων θα διατηρήσει τη δυνατότητα να διαφοροποιηθεί σε ώριμα λιποκύτταρα, διαδικασία η οποία θα εξαρτηθεί από την έκφραση πρώιμων και ενδιάμεσων δεικτών διαφοροποίησης όπως είναι οι τυπικοί λιπογενείς παράγοντες μεταγραφής C/EBP $\beta$  (CCAAT-enhancer binding protein  $\beta$ ), C/EBP $\delta$ , PPAR $\gamma_2$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma_2$ ) και ADD1/SREBP1 (adipocyte determination-and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element binding protein 1). Ως συνέπεια αυτών των μεταγραφικών γεγονότων, ανώριμα λιποκύτταρα αρχίζουν να αποθηκεύουν λιποσταγονίδια και να εκφράζουν όψιμους δείκτες διαφοροποίησης όπως ο C/EBP $\alpha$ , ο GLUT4 (glucose transporter 4), η perilipin καθώς και διάφορα λιπογενή και λιπολυτικά ένζυμα με αποτέλεσμα να μετατρέπονται σε ώριμα λιποκύτταρα (σχήμα 5)<sup>69</sup>. Η επιτυχής διαδικασία της λιπογένεσης δε βασίζεται μόνο στη θετική αλληλουχία γεγονότων που λαμβάνουν χώρα αλλά και στην παρεμπόδιση της έκφρασης ανασταλτικών για τη λιπογένεση παραγόντων μεταγραφής όπως είναι οι GATA-2 & 3 (αναστολείς των C/EBP $\alpha$ , CEBP $\beta$  και PPAR $\gamma_2$ ), η αλληλουχία ενδοκυττάρων σημάτων Wnt (wingless type), ο KLF2 (Krüppel-like transcription



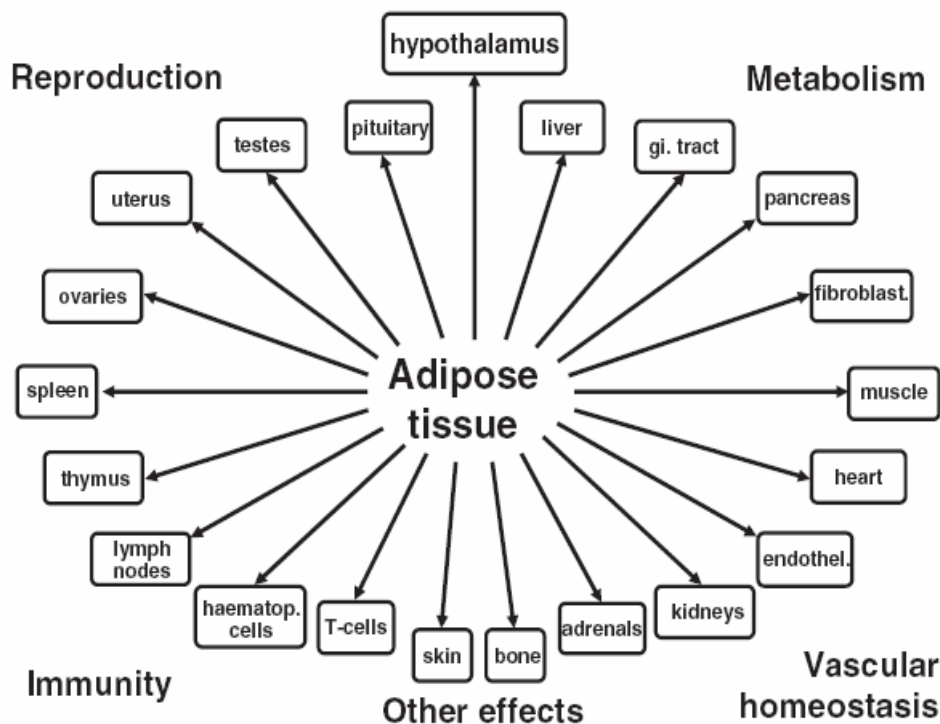
factor 2, αναστολέας της διαφοροποίησης των προ-λιποκυττάρων σε λιποκύτταρα), ο Pref-1 (preadipocyte factor-1, επίσης αναστολέας της διαφοροποίησης των προ-λιποκυττάρων), ο Foxo1 (forkhead box O1), ο Foxa2 (forkhead box A2), ο SMAD-3 (mothers against decapentaplegic Drosophila homolog 3) και ο Wnt-10b (wingless type MMTV integration site family member 10b)<sup>70</sup>.



**Σχήμα 5.** Αλληλουχία των σταδίων διαφοροποίησης στη διαδικασία της λιπογένεσης. Σε κάθε στάδιο αναφέρονται και οι παράγοντες που συμμετέχουν. Στο τελευταίο στάδιο ενεργοποίησης του ώριμου λιποκυττάρου αναφέρονται παράγοντες που αποκαλούνται λιποκίνες και αναλύονται εκτενώς στο κείμενο (προσαρμοσμένο από: Schäffler A, et al. Endocr Rev 2006; 27: 449-467).

#### ***1.B.4. Ο πλειοτροπικός ρόλος του λευκού λιπώδους ιστού***

Ο ΛΛΙ συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας μέσω περίπλοκων ενδοκρινικών, παρακρινικών και αυτοκρινικών μηνυμάτων που επηρεάζουν την ομοιόσταση ιστών όπως ο υποθάλαμος, το πάγκρεας, το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες, οι νεφροί, το ενδοθήλιο και το ανοσολογικό σύστημα (σχήμα 6).



**Σχήμα 6.** Η αποτύπωση του ΛΛΙ ως ένα δυναμικό όργανο μέσω της παράθεσης των πολλαπλών λειτουργικών παρεμβάσεών του σε πολλά όργανα του ανθρώπινου οργανισμού. ΛΛΙ, λευκός λιπώδης ιστός (προσαρμοσμένο από: Frühbeck G. Methods Mol Biol 2008; 456: 1-22).

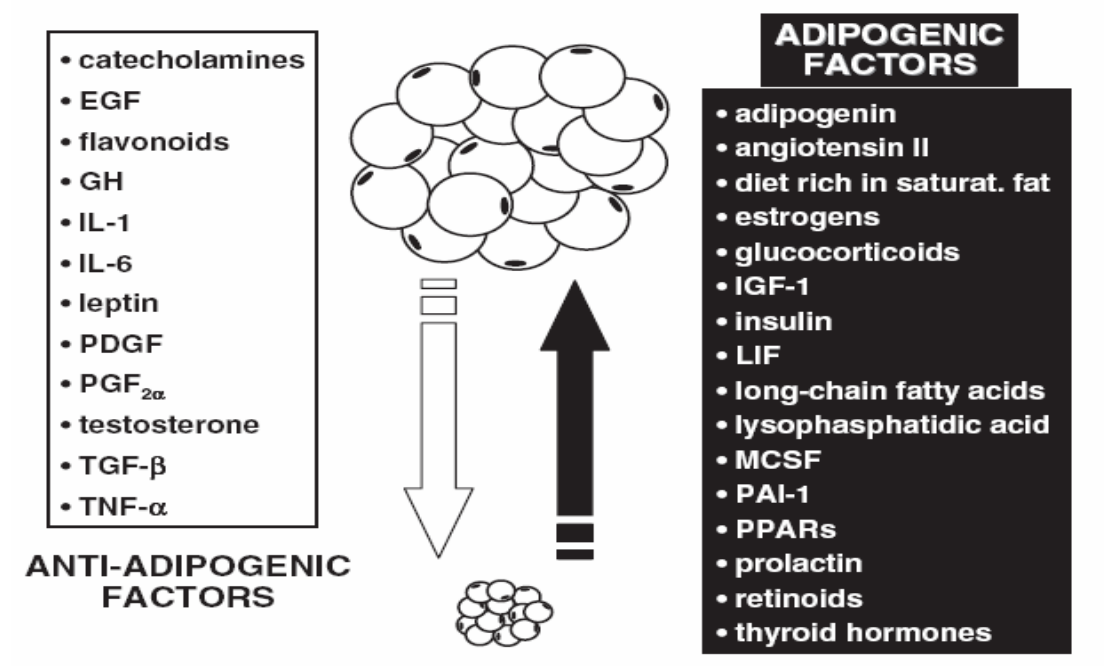
Οι βασικοί ρόλοι του ΛΛΙ είναι η αποθήκευση ενέργειας, η «μόνωση» για την αποφυγή απώλειας θερμότητας μέσω του δέρματος και η δημιουργία προστατευτικών στρωμάτων γύρω από συγκεκριμένα όργανα. Η διάθεση ενέργειας από το ΛΛΙ σε περιόδους αστίας είναι ταχύτατη και ολοκληρωτική. Παράλληλα όμως τα λιποκύτταρα έχουν την ικανότητα να συμμετέχουν στη ρύθμιση λειτουργιών όπως η αναπαραγωγή, η ανοσολογική απόκριση, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, ο μηχανισμός πήξης, η ινωδόλυση και η αγγειογένεση. Ο ΛΛΙ θεωρείται λοιπόν ένας ενδοκρινής αδένας ταχείας δράσης σε στενή συνεργασία με το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω της έκφρασης υποδοχέων τόσο για υποφυσιακές ορμόνες όσο και για υποθαλαμικούς εκλυτικούς παράγοντες (λιποτροπίνες)<sup>71</sup>. Τα ώριμα λιποκύτταρα αλλά και στρωματικά κύτταρα του ΛΛΙ εκφράζουν και παράγουν ένα μεγάλο αριθμό μορίων, τα οποία έχουν ονομαστεί λιποκίνες (adipokines) (πίνακας 8)<sup>72-111</sup>. Τα μόρια αυτά είτε αποτελούν αποκλειστικά προϊόντα του ΛΛΙ είτε πρόκειται για προϊόντα, που παράγονται και από άλλους ιστούς.

Κλασσικές κυτταροκίνες	TNF $\alpha$ <sup>72</sup> , IL-1 $\beta$ , IL-1RA <sup>75</sup> , IL-4, IL-6 <sup>73</sup> , IL-7, IL-10, IL-17D <sup>77</sup> , IL-18 <sup>78</sup>
Χημειοκίνες	IFN $\gamma$ , IP-10 (CXCL10) <sup>79</sup> , IL-8 (CXCL8) <sup>80</sup> , MCP-1 (CCL2), MIF <sup>82</sup> , MIP-1 $\alpha$ (CCL3), MIP-1 $\beta$ (CCL4), RANTES (CCL5)
Αυξητικοί παράγοντες	GM-CSF, EGF, LIF, HGF, IGF-1 <sup>84</sup> , MCSF <sup>85</sup> , NGF (neurotrophin) <sup>86</sup> , TGF $\alpha\beta$ , VEGF <sup>88</sup> , thrombopoietin
Μέλη οικογένειας CTRP	cartonectin (CORS-26) <sup>89</sup>
Μέλη οικογένειας C1q/TNF $\alpha$	adiponectin <sup>105</sup> , C1QTNF3, C1QDC1, C1q
Μεταγραφικοί παράγοντες για το λιποκύτταρο <sup>90</sup>	PPAR $\gamma$ , ADD1/SREBP1c, KLF-5, RXR $\alpha$ , KROX-20, C/EBP $\alpha,\beta,\delta$
Πρωτεΐνες συμπληρώματος	adipsin <sup>91</sup> , factor B, C3a, ASP, CR1, properdin
Πρωτεΐνες αγγειακής ομοιόστασης	PAI-1 <sup>94</sup> , tissue factor, monobutyrin
Πρωτεΐνες ρύθμισης αρτηριακής πίεσης	renin <sup>95</sup> , AGT <sup>96</sup> , angiotensin I and II, ATI and II, ACE <sup>97</sup> , chymase, cathepsins D/G/S, tonin
Πρωτεΐνες μεταβολισμού των λιπιδίων	FABP, RBP4 <sup>98</sup> , CETP, apoE, perilipin, zinc- $\alpha$ -glycoprotein <sup>99</sup>
Πρωτεΐνες μεταβολισμού των στεροειδών	cytochrome P450-dependent aromatase, LDL, 17 $\beta$ HSD <sup>100</sup> , 11 $\beta$ HSD1 <sup>101</sup>
Πρωτεΐνες οξείας φάσης & stress	haptoglobin <sup>102</sup> , metallothionein, SAA 1&2, CRP <sup>104</sup> , $\alpha$ 1-acid glycoprotein
Κλασσικές λιποκίνες	leptin <sup>105</sup> , resistin <sup>105</sup> , hepcidin <sup>106</sup>
Νεότερες λιποκίνες	omentin <sup>107</sup> , apelin <sup>108</sup> , visfatin <sup>109</sup> , vaspin <sup>110</sup> , chemerin <sup>111</sup>

**Πίνακας 8.** Ταξινόμηση των προϊόντων του ΛΛΙ (εκτός των αποκλειστικά σχετιζομένων με την αποθήκευση ενέργειας) με βάση το μηχανισμό δράσης τους. ACE, angiotensin-converting enzyme; ADD1/SREBP1c, adipocytes determination & differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element binding protein-1; AGT, angiotensinogen; ASP, acylation-stimulating protein; ATI and II, angiotensin receptors type I and II; C/EBP $\alpha,\beta,\delta$ , CCAAT enhancer-binding proteins  $\alpha,\beta,\delta$ ; C1QDC1, C1q domain containing 1; C1QTNF3, C1q & TNF related protein 3; CETP, cholesteryl ester transfer protein; CORS-26, collagenous repeat-containing sequence of 26kDa protein; EGF, endothelial growth factor; FABP, fatty acid-binding protein; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulated factor; HGF, hepatocyte growth factor; IP-10, inducible protein-10; KLF-5, Krüppel-like transcription factor; KROX-20, Krox-20 homolog Drosophila; LIF, leukemia inhibitory factor; LPL, lipoprotein lipase; MCSF, macrophage colony-stimulated factor; MIF, macrophage migration inhibitory factor; MIP, macrophage inflammatory protein; NGF, nerve growth factor; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-

1; RANTES, regulated upon activation normal T-cell express sequence; RBP4, retinol-binding protein 4; RXR $\alpha$ , retinoid X receptor  $\alpha$ ; SAA 1 and 2, serum amyloid-A proteins 1 and 2; TGF $\alpha$  $\beta$ , transforming growth factor alpha and beta; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Παράλληλα τα κύτταρα του ΛΛΙ εκφράζουν και υποδοχείς των λιποκινών με αποτέλεσμα να παρατηρείται μία συνεχής ανταλλαγή μηνυμάτων σε τοπικό αλλά και σε συστηματικό επίπεδο σε απάντηση εξωτερικών ερεθισμάτων και μεταβολικών αλλαγών (σχήμα 7).



**Σχήμα 7.** Παράγοντες που επηρεάζουν τη λιπογένεση αλλά και την έκφραση διαφόρων παραγόντων των λιποκυττάρων. EGF, epidermal growth factor; GH, growth hormone; IGF-1, insulin growth factor 1; IL, interleukin; LIF, leukemia inhibitory factor; MCSF, macrophage colony-stimulated factor; PDGF, platelet-derived growth factor; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub> ; PPARs, peroxisome proliferator-activated receptors; TGF- $\beta$ , transforming growth factor beta; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha (προσαρμοσμένο από: Frühbeck G. Methods Mol Biol 2008; 456: 1-22).

Σημαντικές αλλαγές στη σύσταση και τη μάζα του ΛΛΙ (λόγω π.χ. υπέρμετρης πρόσληψης τροφής) οδηγούν σε μεταβολές στην παραγωγή αλλά και στην έκφραση των περισσότερων από τα προϊόντα του ΛΛΙ. Σε καταστάσεις υπερτροφίας του ΛΛΙ παρατηρείται διήθηση αυτού από σημαντικό αριθμό μακροφάγων σε ευθεία αναλογία με το βαθμό παχυσαρκίας<sup>112</sup>. Στην κατάσταση αυτή οι λιποκίνες φαίνεται να

παράγονται κυρίως από τα μακροφάγα και σε μικρότερο βαθμό από τα λιποκύτταρα αν και τα τελευταία μεγαλώνουν σε μέγεθος. Στον υπερτροφικό λοιπόν ΛΛΙ παρατηρείται μία έντονη διαπίδυση μονοκυττάρων από τα τριχοειδή και μετατροπή τους σε ιστικά μακροφάγα<sup>113</sup>. Το ποσοστό των μακροφάγων στο ΛΛΙ υπολογίζεται από 10-50% στα παχύσαρκα άτομα, αναδεικνύοντας την πλαστικότητα που χαρακτηρίζει την κυτταρική σύσταση του ΛΛΙ στις περιπτώσεις μεταβολής της μάζας του. Επιπλέον ορισμένα μακροφάγα του ΛΛΙ φαίνεται να προέρχονται από παρεκκλίνουσα διαφοροποίηση προ-λιποκυττάρων, υποδηλώνοντας την ικανότητα αλληλομετατροπής του ενός κυτταρικού τύπου στον άλλο<sup>114</sup>. Αυτά τα προ-λιποκύτταρα μάλιστα εκφράζουν και ειδικά για τα μακροφάγα αντιγόνα. Η κοινή συμμετοχή του peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) τόσο στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων όσο και στην ωρίμανση των μακροφάγων πιθανόν εξηγεί τη στενή σχέση και ομοιότητα των δύο κυτταρικών τύπων<sup>115</sup>.

Ο ΛΛΙ λοιπόν αντιπροσωπεύει τόσο την πηγή όσο και το υπόστρωμα δράσης διαφόρων προ-φλεγμονωδών μορίων, γεγονός που υποδηλώνεται και από την ικανότητά του να εκφράζει και τους υποδοχείς των μορίων αυτών. Ο ρόλος του ως ενός πολύ-λειτουργικού οργάνου που συνδέει τον ενεργειακό μεταβολισμό με την ανοσολογική απόκριση, έχει θεμελιωθεί τα τελευταία 15-20 έτη μέσα από πληθώρα ερευνητικών μελετών, οι οποίες αμφισβήτησαν την εικόνα του ΛΛΙ ως ενός οργάνου παθητικής αποθήκευσης της περίσσειας ενέργειας με τη μορφή λίπους. Οι μελέτες αυτές έχουν ερευνήσει το ρόλο των λιποκινών στην παχυσαρκία, την ανοχή στην ινσουλίνη, την αθηρωμάτωση, τις καρδιοπάθειες, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, διάφορες χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, μεταβολικές παθήσεις και μορφές καρκίνου<sup>116-138</sup>.

#### ***1.B.5. Ο σπλαγχνικός λευκός λιπώδης ιστός***

Ο σπλαγχνικός ΛΛΙ παρουσιάζει ορισμένες ανατομικές, βιοχημικές και μεταβολικές ιδιαιτερότητες, που του προσδίδουν κεντρικό ρόλο στην κατανόηση των εντερικών και μεσεντερικών παθήσεων: πυλαία παροχέτευση με αποτέλεσμα όλα τα προϊόντα που παράγει να καταλήγουν απευθείας στο ήπαρ, πλούσια αγγείωση και νεύρωση, έντονο ρυθμό μεταβολισμού, τοπικό πλεόνασμα γλυκοκορτικοειδών και αυξημένη παραγωγή και έκλυση ελεύθερων λιπαρών οξέων λόγω αυξημένης λιπόλυσης, ελαττωμένης δραστηριότητας της acylation stimulating protein (ASP) και αυξημένη ευαισθησία στην επίδραση των κατεχολαμινών<sup>138</sup>. Επομένως λοιπόν

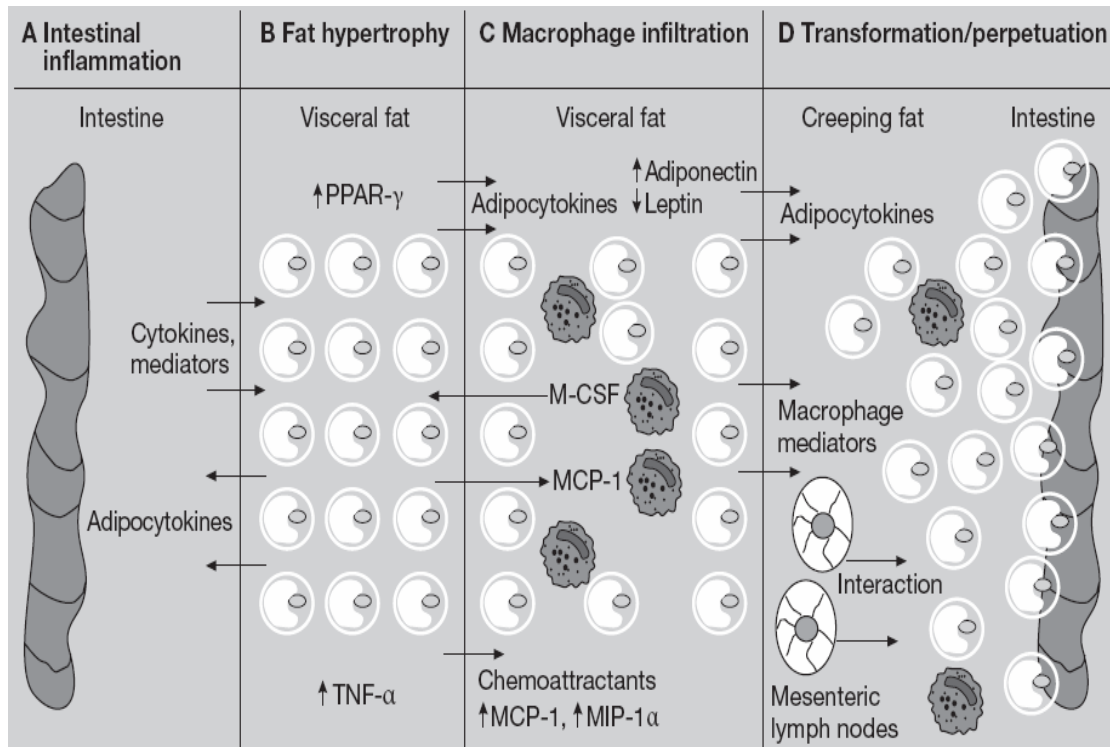
παραγόμενες λιποκίνες και ελεύθερα λιπαρά οξέα βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στην πυλαία σε σχέση με τη συστηματική κυκλοφορία και κατά συνέπεια ασκείται εντονότερη άμεση επίδραση στη φυσιολογία του ήπατος. Ο σπλαγγικός ΛΛΙ διατηρεί ένα ιδιαίτερο πρότυπο παραγόμενων λιποκινών σε σχέση με τον υποδόριο ΛΛΙ. Για παράδειγμα η έκκριση ιντερλευκίνης 6 (IL-6), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) και ρεζιστίνης (resistin) είναι υψηλότερη στο σπλαγγικό σε σχέση με τον υποδόριο ΛΛΙ. Το αντίστροφο ισχύει για την έκκριση της λιπονεκτίνης (adiponectin)<sup>139</sup>.

#### ***1.B.6. Το «λιπώδες περιτύλιγμα» στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους***

Ο μεσεντερικός ΛΛΙ και ιδιαίτερα το τμήμα του που έρχεται σε επαφή με τον εντερικό αυλό, αποκτά μία χαρακτηριστική εικόνα στη NC. Η εικόνα αυτή περιγράφηκε αρχικά από το Δρ. Burrill B Crohn<sup>140</sup> και αργότερα επιβεβαιώθηκε από μελέτες χειρουργικών παρασκευασμάτων<sup>141,142</sup>. Ο ΛΛΙ γίνεται παχύς και σκληρός και η διαδικασία αυτή ονομάζεται «λιπώδης υπερτροφία» ή «λιπώδες περιτύλιγμα» και ορίζεται ως η επέκταση του ΛΛΙ από το μεσεντερικό στο αντι-μεσεντερικό χείλος του εντέρου με αποτέλεσμα την πλήρη περιχαράκωση του εντερικού αυλού και την εξαφάνιση της γωνίας μεταξύ μεσεντερίου και εντέρου. Το «λιπώδες περιτύλιγμα» αφορά τόσο το λεπτό όσο και το παχύ έντερο, η παρουσία του σχετίζεται και με αλλαγές στους ιστούς της περιοχής όπως ίνωση, μυϊκή υπερτροφία και σχηματισμό στενώσεων ενώ δεν παρατηρείται σε άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως η ισχαιμία, το έμφρακτο, το εκκόλπωμα Meckel, το λέμφωμα, η διάτρηση από διάφορες αιτίες, η ακτινική εντερίτιδα και το καρκινοειδές<sup>143</sup>. Παραλλαγές γνωστών απεικονιστικών τεχνικών (υπερηχογραφήματος, αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας) χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση του «λιπώδους περιτυλίγματος» στους ασθενείς με NC<sup>144-147</sup>. Επομένως, η υπερτροφία του μεσεντερικού ΛΛΙ είναι ένα συχνό και μάλλον ειδικό εύρημα στη NC (σχήμα 8).

Στους ασθενείς με NC οι αλλαγές αυτές στο ΛΛΙ φαίνεται να αποτελούν τμήμα της παθογενετικής διαδικασίας της νόσου. Τα επιμήκη έλκη και οι λοιπές βλεννογονικές βλάβες που παρατηρούνται στον εντερικό βλεννογόνο, εντοπίζονται κυρίως στο μεσεντερικό χείλος του αυλού σε αντίθεση με άλλες λοιμώδεις και φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (π.χ. φυματίωση, σαλμονέλωση, σιγκέλωση) στις οποίες οι βλάβες είτε έχουν άλλο προσανατολισμό (εγκάρσιο αντί επιμήκη) είτε εντοπίζονται στο αντι-μεσεντερικό χείλος. Η ανατομική αυτή προτίμηση των

βλεννογονικών βλαβών στο μεσεντερικό χείλος στη NC θα μπορούσε να σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή TNFα αλλά και άλλων λιποκινών από το μεσεντερικό ΛΛΙ<sup>143</sup> (σχήμα 8).



**Σχήμα 8.** Υποθετικό μοντέλο τεσσάρων σταδίων της παθογένεσης του λιπώδους περιτυλίγματος στη NC. **(A)** Η πρωτογενής εντερική φλεγμονή οδηγεί σε διαρκή έκλυση κυτταροκινών και φλεγμονωδών μεσολαβητών, που επάγουν την έκφραση του PPARγ στο μεσεντερικό ΛΛΙ. Επιπρόσθετα, τα ενδοκοιλιακά σπλάγχνα δέχονται την παρακρινική επίδραση των παραγομένων από το μεσεντερικό ΛΛΙ λιποκινών, όπως ο TNFα. **(B)** Η αυξημένη έκφραση του PPARγ επηρεάζει ευθέως την υπερπλασία του μεσεντερικού ΛΛΙ και επάγει την περαιτέρω έκφραση του TNFα. **(C)** Ο PPARγ ασκεί έντονη επίδραση στη μεταγραφική ρύθμιση και έκφραση των λιποκινών επάγοντας την έκφραση λιπονεκτίνης (adiponectin) και καταστέλλοντας την έκφραση λεπτίνης (leptin). Χημειοκίνες όπως η MCP-1 και η MIP-1α εκκρίνονται σε υψηλές συγκεντρώσεις και καθοδηγούν τη διαπίδυση των μονοκυττάρων του αίματος στις αποθήκες ΛΛΙ. Σε αυτό το μικρο-περιβάλλον, τα ιστικά μακροφάγα μπορούν να αναπτυχθούν μέσω διαφοροποίησης είτε των μονοκυττάρων του αίματος είτε των ενεργοποιημένων προ-λιποκυττάρων. Η αυξημένη διήθηση του μεσεντερικού ΛΛΙ από μακροφάγα οδηγεί σε μία φλεγμονώδη μεταστροφή αυτού. Αυξημένη παραγωγή M-CSF από τα μακροφάγα έχει ως συνέπεια την περαιτέρω υπερτροφική ανάπτυξη του μεσεντερικού ΛΛΙ οδηγώντας στη δημιουργία του λιπώδους περιτυλίγματος. **(D)** Μία «καταιγίδα» από λιποκίνες και μεσολαβητές των μακροφάγων, που εκκρίνονται από τον υπερτροφικό ΛΛΙ, διαιωνίζουν την εντερική φλεγμονή οδηγώντας σε βλεννογονικές εξελκώσεις κατά μήκος του μεσεντερικού χείλους του εντερικού αυλού. Παράλληλα ενεργοποιημένοι μεσεντέριοι λεμφαδένες αλληλεπιδρούν με τα περι-λεμφαδενικά λιποκύτταρα. ΛΛΙ,

λευκός λιπώδης ιστός; NC, νόσος του Crohn; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; M-CSF, macrophage colony-stimulated factor; MIP-1 $\alpha$ , macrophage inflammatory protein-1 alpha; PPAR $\gamma$ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha (προσαρμοσμένο από: Schäffler A, et al. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005; 2: 273-280).

Στην ιστολογική εξέταση του μεσεντερικού ΛΛΙ από ασθενείς με NC έχουν παρατηρηθεί αυξημένη διήθηση από μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα, πάχυνση των τριχοειδών με περι-αγγειακή φλεγμονή και τετραπλάσιος αριθμός μικρού μεγέθους λιποκυττάρων. Η χρήση ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης και *in situ* υβριδισμού έδειξε ότι τα λιποκύτταρα ήταν η κύρια πηγή έκφρασης του TNF $\alpha$  στους ασθενείς με NC σε αντίθεση με τους μάρτυρες, στους οποίους δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη έκφραση, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι ο TNF $\alpha$  δεν εκφράζεται ιδιосуστασιακά στο μεσεντερικό ΛΛΙ αλλά κάτω από ειδικές συνθήκες του μικρο-περιβάλλοντος<sup>148</sup>. Μελέτες καλλιέργειών λιποκυττάρων και ιστοτεμαχίων βιοψιών από μεσεντερικό και υποδόριο ΛΛΙ από ασθενείς με ΙΦΕΝ και μάρτυρες ανέδειξαν αυξημένη έκφραση του mRNA και αύξηση της συγκέντρωσης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) κατά 80 και κατά 1450 φορές στον υπερτροφικό ΛΛΙ στους ασθενείς με NC σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΚ και τους μάρτυρες αντίστοιχα<sup>149</sup>. Επίσης η συγκέντρωση ορού της CRP παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με την αυξημένη πυκνότητα του μεσεντερικού ΛΛΙ, όπως αυτός απεικονίστηκε με τη χρήση αξονικής εντερογραφίας σε ασθενείς με NC<sup>150</sup>.

Στο μεσεντερικό ΛΛΙ των ασθενών με NC υπερεκφράζεται και ο PPAR $\gamma$ , οδηγώντας ίσως στον αυξημένο αριθμό μικρών λιποκυττάρων, εύρημα που δεν έχει παρατηρηθεί στον υποδόριο ΛΛΙ των ασθενών με NC και στους μάρτυρες. Είναι γνωστό ότι ο PPAR $\gamma$  αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων. Θα μπορούσε λοιπόν να αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ NC και λιπώδους υπερτροφίας<sup>151</sup>. Αιτιολογικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την αυξημένη αυτή έκφραση του PPAR $\gamma$  στο μεσεντερικό ΛΛΙ των ασθενών με NC είναι η μετανάστευση βακτηρίων στο μεσεντέριο λόγω αυξημένης διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου και διαιτητικές μεταβολές<sup>152</sup>.

Η υπερτροφία του μεσεντερικού ΛΛΙ στη NC έχει συσχετισθεί και με το σύνδρομο ανακατανομής του ΛΛΙ (HARS) που παρατηρείται και σε άλλες λιποδυστροφικές παθήσεις όπως το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS). Το HARS χαρακτηρίζεται από την εκλεκτική υπερτροφία του ενδοκοιλιακού



ΛΛΙ και την ταυτόχρονη υποστροφή περιφερικών εστιών ΛΛΙ όπως αυτές των μηρών, των γλουτών και του προσώπου. Το φαινόμενο αυτό εξελίσσεται βαθμιαία μέσα σε μερικούς μήνες και πιθανολογείται ότι οφείλεται στην εκλεκτική προτίμηση του ανοσοποιητικού συστήματος να αλληλεπιδρά με τα περι-λεμφαδενικά λιποκύτταρα<sup>153,154</sup>. Συνοπτικά, τα προερχόμενα από τα περι-λεμφαδενικά λιποκύτταρα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ίσως ενεργοποιούν γειτονικά λεμφοκύτταρα των λεμφαδένων. Η παρατεταμένη και συχνή αυτή διέγερση των ανοσολογικών κυττάρων θα μπορούσε να οδηγεί στην εκλεκτική υπερτροφία των αποθηκών ΛΛΙ που περιέχουν λεμφαδένες, όπως συμβαίνει στη NC, η οποία επηρεάζει τον εντερικό λεμφικό ιστό. Η χαρακτηριστική συσχέτιση που παρατηρείται στη NC μεταξύ του λιπώδους περιτυλίγματος, των λεμφικών αθροίσεων και της διατοιχωματικής φλεγμονής, θα μπορούσε να υποστηρίξει την άνωθεν περιγραφόμενη υπόθεση.

#### ***1.B.7. Ο ρόλος της αυξητικής ορμόνης στη νόσο του Crohn***

Η αυξητική ορμόνη μπορεί να τροποποιήσει την περιεκτικότητα του σώματος σε ΛΛΙ αφού η ανεπάρκειά της έχει συσχετιστεί με αυξημένη κεντρική παχυσαρκία<sup>155</sup>. Σε ασθενείς με NC έχουν περιγραφεί χαμηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης<sup>156</sup> αλλά και μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης ορού της αυξητικής ορμόνης και της συσσώρευσης ενδοκοιλιακού ΛΛΙ<sup>157</sup>. Το κατά πόσον η ελάττωση του ενδοκοιλιακού ΛΛΙ εξηγεί τη μερική αποτελεσματικότητα της αυξητικής ορμόνης στη NC δεν έχει εξακριβωθεί.

## **I.G. Λιποκίνες (adipokines) και φλεγμονή**

### **I.G.1. Λεπτίνη (leptin)**

#### **I.G.1.1. Εισαγωγή & γενικά χαρακτηριστικά**

Η λεπτίνη είναι μία μη-γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη αποτελούμενη από 167 αμινοξέα με μοριακό βάρος 16-kDa. Αποτελεί μέλος της υπερ-οικογένειας των κυτταροκινών τύπου I. Στερεοδομικά έχει το σχήμα μίας μακράς αλύσου διατασσόμενης σε τέσσερις ελικοειδείς δέσμες<sup>158</sup>. Το γονίδιο της λεπτίνης (*Lep<sup>ob</sup>*) ταυτοποιήθηκε το 1994 και των υποδοχέων αυτής (*Lep<sup>rdb</sup>*, *Lep<sup>rfa</sup>*) το 1995 και 1996. Η λεπτίνη παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα σε άμεση αναλογία με τη μάζα του ΛΛΙ και η έκκριση αυτή είναι μεγαλύτερη από τον υποδόριο σε σύγκριση με το σπλαγγικό ΛΛΙ<sup>159</sup>. Η συγκέντρωση της λεπτίνης στον ορό υπολογίζεται σε ng/ml, επιδεικνύοντας κερκάρδιο ρυθμό με την υψηλότερη τιμή κατά τη διάρκεια της νύχτας<sup>160</sup>. Οι βασικές λειτουργίες της λεπτίνης περιγράφονται στον πίνακα 9.

Η έκφραση και η έκκριση λεπτίνης ελέγχονται από μία πλειάδα παραγόντων: αύξηση παρατηρείται μετά διέγερση από ινσουλίνη, οιστρογόνα και την CCAAT/enhancer-binding πρωτεΐνη  $\alpha$ , στην οξεία λοίμωξη, στη σήψη και κατόπιν έκκρισης IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  και αραχιδονικού οξέος; ελάττωση παρατηρείται σε απάντηση  $\beta$ 3-αδρενεργικής δραστηριότητας, στα ανδρογόνα, στα ελεύθερα λιπαρά οξέα, στην αυξητική ορμόνη και στους PPAR $\gamma$  αγωνιστές<sup>161</sup>. Η λεπτίνη κυκλοφορεί μερικά συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η συνδεδεμένη αυτή λεπτίνη βρίσκεται σε συνεχή ισορροπία με την ελεύθερη λεπτίνη. Η τελευταία αντιπροσωπεύει τη δραστική ορμόνη. Ο δείκτης συνδεδεμένης προς ελεύθερης λεπτίνης αυξάνεται στην παχυσαρκία, την εγκυμοσύνη και τις μεταλλάξεις στους υποδοχείς της λεπτίνης. Μία επιπρόσθετη δεξαμενή λεπτίνης φαίνεται να υπάρχει σε διάφορους ιστούς και να συνεισφέρει στη διατήρηση της συγκέντρωσης λεπτίνης στο πλάσμα<sup>162</sup>. Η mRNA έκφραση και η έκκριση λεπτίνης σχετίζονται θετικά με το μέγεθος των λιποκυττάρων<sup>163</sup>.

Ο υποδοχέας της λεπτίνης (Ob R) αποτελεί μέλος της υπερ-οικογένειας των υποδοχέων των κυτταροκινών τάξης I. Επί του παρόντος, έχουν ταυτοποιηθεί έξι υπότυποι του συγκεκριμένου υποδοχέα (που συμβολίζονται με τα γράμματα “a” έως “f”), οι οποίοι έχουν προέλθει από διαφορετική κατάτμηση του γονιδιακού υλικού κατά την μεταγραφή του<sup>164</sup>. Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στην περιφέρεια. Ειδικότερα, ο επιμήκης υπότυπος (ObRb) εκφράζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον υποθάλαμο και ρυθμίζει την πλειονότητα

των λειτουργιών της λεπτίνης μέσω του JAK STAT μονοπατιού μεταφοράς μηνυμάτων. Ο συγκεκριμένος υπότυπος εκφράζεται επίσης στα εντερικά κύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου και τα T λεμφοκύτταρα<sup>165,166</sup>.

<b>Όργανο/ιστός στόχος</b>	<b>Φυσιολογική λειτουργία</b>
Υποθάλαμος	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ρύθμιση όρεξης &amp; ΣΒ (αναστολή πρόσληψης τροφής και επαγωγή κατανάλωσης ενέργειας)</li> <li>➤ Ρύθμιση εφηβείας &amp; αναπαραγωγής μέσω διέγερσης της σύνθεσης και έκκρισης LH, FSH &amp; GnRH (υπογοναδισμός σε ανεπάρκεια λεπτίνης)</li> <li>➤ Αντι-οστεογενετική δράση;</li> </ul>
Λιπώδης ιστός	Διέγερση λιπόλυσης – παρεμπόδιση έκτοπης εναπόθεσης λίπους
Μυς & Ήπαρ	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Τροποποίηση ευαισθησίας στην ινσουλίνη</li> <li>➤ Διέγερση γλυκο-νεογένεσης</li> </ul>
Στόμαχος	Ρύθμιση χολοκυστοκινίνης & γαστρίνης (επίδραση στο αίσθημα κορεσμού)
Δέρμα	Συμμετοχή στην αναγέννηση του δέρματος (επούλωση τραύματος)
Αγγεία	Συμμετοχή στην αγγειογένεση
Μυελός οστών	Ρύθμιση αιμοποίησης
<b>Ιστός στόχος</b>	<b>Διαταραγμένη λειτουργία/συγκέντρωση</b>
Αγγεία	Υψηλή συγκέντρωση => μείωση αρτηριακής διατασιμότητας, επαγωγή δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, αύξηση αρτηριακής πίεσης (προαγωγή αθηροσκλήρυνσης?)
Διάφοροι ιστοί	Υψηλή συγκέντρωση σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II
Διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί	Μιτογόνος δραστηριότητα <i>in vitro</i> (στοιχεία για το μαστό, τα έσω γυναικεία γεννητικά όργανα, το γαστρεντερικό σωλήνα, τον προστάτη, τη λευχαιμία, την καρκινική ανοξία)
Υποθάλαμος	Χαμηλή συγκέντρωση => διαταραχή θυρεοτρόπου απάντησης κατόπιν διέγερσης από την TRH

**Πίνακας 9.** Βασικές λειτουργίες της λεπτίνης (leptin) ανάλογα με το όργανο ή τον ιστό στόχο. ΣΒ, σωματικό βάρος; ΣΔ, σακχαρώδης διαβήτης; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; GnRH, gonadotrophin releasing hormone; TRH, thyrotropin releasing hormone.

### ***1.Γ.1.2. Ο ρόλος της λεπτίνης στη φλεγμονή***

Εκτός των μεταβολικών και ενδοκρινικών της λειτουργιών, η λεπτίνη δρα και ως ρυθμιστής διαφόρων ανοσολογικών μηχανισμών στα πλαίσια φλεγμονωδών καταστάσεων<sup>167,168</sup>. Άτομα με συγγενή έλλειψη λεπτίνης παρουσιάζουν υψηλότερη επίπτωση θανάτου λόγω λοιμώξεων κατά την παιδική ηλικία<sup>164</sup>. Ο υποδοχέας ObRb εκφράζεται σε όλους τους κυτταρικούς τύπους τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας. Η λεπτίνη επάγει την ενεργοποίηση και τροποποιεί το πρότυπο παραγωγής των κυτταροκινών προς την κατεύθυνση της Th1 ανοσολογικής απόκρισης προάγοντας την απελευθέρωση IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-6, TNFα και ιντερφερόνης γ και καταστέλλοντας την έκκριση IL-4 από τα T-λεμφοκύτταρα<sup>169,170</sup>. Διεγείρει την παραγωγή αυξητικής ορμόνης, TNFα, IL-6, IL-12 και ιντερφερόνης α και τη σύνθεση εικοσανοειδών και νιτρικού οξέος από τα μονοκύτταρα του αίματος<sup>171,172</sup>. Η διέγερση των συγκεκριμένων κυττάρων έχει επιβεβαιωθεί και από την έκφραση σχετικών δεικτών στην επιφάνειά τους<sup>173</sup>. Στα πολυμορφοπύρηνια κύτταρα υγιών ατόμων οδηγεί στην αυξημένη έκφραση CD11b, διεγείρει την παραγωγή ριζών οξυγόνου και ευνοεί τη χημειοταξία<sup>174</sup>. Επίσης επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, την ενεργοποίηση και την κυτταροτοξικότητα των κυττάρων φυσικών-φονέων (πίνακας 10)<sup>175</sup>.

Η λεπτίνη επηρεάζει την ελαττωμένη ανοσολογική απάντηση και τον πολλαπλασιασμό των Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων τόσο in vitro όσο και in vivo. Τα ανθρώπινα T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα παράγουν μεγάλη ποσότητα λεπτίνης, η οποία είναι υπεύθυνη για τη λειτουργία μίας αυτοκρινούς ανασταλτικής καμπύλης, που περιορίζει τον πολλαπλασιασμό τους. Η εξουδετέρωση της λεπτίνης οδήγησε σε διεύρυνση του πληθυσμού των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων και ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό των CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T δραστικών λεμφοκυττάρων. Φαίνεται ότι αυτές οι αντίθετες δράσεις της λεπτίνης στα δραστικά και στα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα σχετίζονται με τη διαφορετική έκφραση της ενδοκυττάριας λεπτίνης και του υποδοχέα επιφανείας ObRb στους δύο προαναφερθέντες υποπληθυσμούς T λεμφοκυττάρων<sup>176</sup>. Η λεπτίνη ενίσχυσε τη διαφοροποίηση των δενδριτικών κυττάρων των προερχομένων από την κυκλοφορία του αίματος, τα προφύλαξε από την απόπτωση και έστρεψε την παραγωγή κυτταροκινών από αυτά προς την Th1 ανοσολογική απόκριση<sup>177</sup>. Η προσπάθεια παραγωγής δενδριτικών κυττάρων από τον μυελό των οστών db/db (=έλλειψη του υποδοχέα της λεπτίνης) επίμυων, οδήγησε σε μικρότερο αριθμό παραγομένων

κυττάρων σε σχέση με τους επίμυες αγρίου τύπου και επίσης σε χαμηλότερη συγκέντρωση μορίων συν-διέγερσης, υψηλότερο ρυθμό απόπτωσης, μικρότερη παραγωγή ΙΛ-12 και TNFα και μικρότερη ικανότητα διέγερσης έναντι αλλογενών CD4<sup>+</sup> T λεμφοκυττάρων<sup>178</sup>. Σε άλλο πειραματικό μοντέλο επίμυων (C57BL/6) η λεπτίνη επήγαγε την έκφραση CD40 μέσω ενεργοποίησης του μονοπατιού μηνυμάτων Akt<sup>179</sup>.

Η λεπτίνη φαίνεται να διατηρεί και αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες αφού επάγει την έκφραση και παραγωγή ΙΛ-1Ra<sup>180</sup>. Οι προαναφερθείσες δράσεις της λεπτίνης αναδεικνύουν ένα διαφορετικό πρότυπο επίδρασης σε καθεμία από τις δύο κύριες κατηγορίες ανοσίας: η ανεπάρκεια λεπτίνης οδηγεί σε εξασθενημένη επίκτητη ανοσολογική απόκριση ενώ ταυτόχρονα επηρεάζει τη φυσική ανοσία προς την κατεύθυνση του ανεπαρκούς ελέγχου της φλεγμονής (πίνακας 10).

Η διέγερση καλλιέργειας ανθρωπίνων ενδοθηλιακών κυττάρων με λεπτίνη οδηγεί σε ενίσχυση της ενδοκυττάριας συνάθροισης ενεργών ριζών οξυγόνου<sup>181</sup>. Επιπλέον, η χορήγησή της εξωγενώς σε αρουραίους μειώνει την παραοξονάση 1, μία εστεράση εξαρτωμένη από το ασβέστιο που προστατεύει τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος από την οξειδωτική δράση ενεργών ριζών οξυγόνου ενώ αναστέλλει και την αθηρογένεση<sup>182</sup>. Η λεπτίνη ασκεί μία θετική επίδραση στην ισοπροστάνη του ουροποιητικού συστήματος, ένα μόριο που ομοιάζει με προσταγλανδίνη και χρησιμεύει ως ένας αξιόπιστος κλινικός δείκτης οξειδωτικού stress<sup>183</sup>. Τέλος, επάγει την παραγωγή ενδοθηλίνης-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>184</sup>. Επομένως η λεπτίνη φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με το οξειδωτικό stress, έναν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό σε πολλές χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως είναι οι ΙΦΕΝ.

Ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ενδοτοξινών όπως ο λιποπολυσακχαρίτης (ΛΠΣ) ή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNFα και η ΙΛ-1 αύξησε την έκφραση του mRNA της λεπτίνης στο ΛΛΙ και τη συγκέντρωση της λεπτίνης στο πλάσμα τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο<sup>185-187</sup>. Σε αντίθεση όμως με την οξεία αυτή διέγερση, η χρόνια επίδραση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών σε καλλιέργειες διαφοροποιημένων ανθρωπίνων λιποκυττάρων οδήγησε στην καταστολή της παραγωγής λεπτίνης<sup>188</sup>.

Κυτταρικός πληθυσμός	Φλεγμονώδης δράση
T-λεμφοκύτταρα	Προ- : ↑ IΛ-1α, IΛ-1β, IΛ-6, TNFα, IΛ-2 & IFNγ, ↓ IΛ-4 ↓ πολ/σμού CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , ↑ πολ/σμού CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>-</sup>
PBMC, μακροφάγα	Προ- : ↑ GH, TNFα, IΛ-6, IΛ-12, IFNα, εικοσανοειδών & NO Αντι- : ↑ IΛ-1Ra
δενδριτικά	↑ διαφοροποίησης, παραγωγής κυτταροκινών, ↓ απόπτωσης
PMNC	↑ ενεργοποίησης ουδετεροφίλων (CD11b), χημειοταξίας, ROS
φυσικοί φονείς	↑ πολ/σμού, διαφοροποίησης, ενεργοποίησης, κυτταροτοξικότητας
επιθηλιακά παχέος εντέρου (EK)	↑ έκφρασης & απελευθέρωσης λεπτίνης ↑ επαγόμενης από τη λεπτίνη διήθησης από ουδετερόφιλα
μεσεντερικά λιποκύτταρα (IΦEN)	↑ έκφρασης λεπτίνης
ηπατοκύτταρα	↑ επαγόμενης από τη λεπτίνη παραγωγής CRP
ορός (IΦEN)	συγκεχυμένη : ↑ ή ↓ ή αμετάβλητη

**Πίνακας 10.** Λειτουργίες της λεπτίνης σχετιζόμενες με τη φλεγμονή. EK, ελκώδης κολίτις; IΛ, ιντερλευκίνη; IΦEN, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι; CRP, C-reactive protein; GH, growth hormone; IFNα/γ, interferon alpha/gamma; NO, nitric oxide; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; PMNC, polymorphonuclear cells; ROS, reactive oxygen species; TNFα, tumor necrosis factor alpha

### ***1.Γ.1.3. Λεπτίνη και φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι***

Πειραματικά μοντέλα εντερικής φλεγμονής έχουν αναδείξει τη λεπτίνη ως ένα βασικό ρυθμιστή της φλεγμονώδους διεργασίας<sup>189</sup>. Ο υποδοχέας ObRb έχει βρεθεί τόσο στη λαχνωτή και τη βασικο-πλάγια επιφάνεια όσο και στο κυτταρόπλασμα των εντεροκυττάρων<sup>190</sup>. CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup> T λεμφοκύτταρα από db/db επίμυες δεν επάγουν την ανάπτυξη κολίτιδας τόσο γρήγορα όσο τα αντίστοιχα κύτταρα από επίμυες αγρίου τύπου, όταν μεταφερθούν σε επίμυες με έλλειψη T λεμφοκυττάρων (=scid επίμυες)<sup>191</sup>. Η μεταμόσχευση υποδορίου ΛΛΙ από αγρίου τύπου σε ob/ob (=έλλειψη λεπτίνης) επίμυες οδήγησε στην αύξηση της παραγομένης λεπτίνης και επανέφερε στο φυσιολογικό μεταβολικές, ανοσολογικές και φλεγμονώδεις παραμέτρους, που είχαν διαταραχθεί<sup>192</sup>. Εντερική φλεγμονή χημικά προκαλούμενη σε αρουραίους οδήγησε σε αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης πλάσματος και συσχέτιση αυτής με το βαθμό φλεγμονής και την ανάπτυξη ανορεξίας<sup>193</sup>. Σε άλλη μελέτη, η

πρόκληση κολίτιδας προσομοιάζοντας την ΕΚ σε επίμονες οδήγησε σε μειωμένη παραγωγή λεπτίνης<sup>194</sup>. Όσον αφορά τις αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες της λεπτίνης, η χορήγηση αυτής σε αρουραίους οδήγησε στην κλινική και ιστολογική βελτίωση της κολίτιδας, που είχε προκληθεί από τη χορήγηση οξικού οξέος<sup>195</sup>.

Η παρατεταμένη ανορεξία, παρά την απώλεια ΣΒ, αποτελεί ένα σύνηθες φαινοτυπικό χαρακτηριστικό των ασθενών, που πάσχουν από ΙΦΕΝ. Η δράση της λεπτίνης στους προαναφερθέντες ασθενείς φαίνεται να σχετίζεται με την παράδοξη αυτή σχέση ανορεξίας – ΣΒ καθώς και με την ανικανότητα ενεργοποίησης των αντιρροπιστικών μηχανισμών, που πρέπει να λειτουργήσουν μετά από μία παρατεταμένη περίοδο υποσιτισμού<sup>165</sup>. Επιθηλιακά κύτταρα φλεγμαίνοντος παχέος εντέρου ασθενών με ΕΚ εκφράζουν και απελευθερώνουν λεπτίνη εντός του εντερικού αυλού. Η παραγόμενη αυτή λεπτίνη επάγει την καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων και τη διήθηση του επιθηλίου από ουδετερόφιλα, ένα χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα στους ασθενείς με ΕΚ<sup>196</sup>. Ασθενείς με ΙΦΕΝ επέδειξαν εντονότερη έκφραση του mRNA της λεπτίνης στο μεσεντερικό ΛΛΙ σε σχέση με τους μάρτυρες, υποδηλώνοντας ότι η λεπτίνη μπορεί να συμμετέχει στη φλεγμονώδη διεργασία μέσω της έκφρασης TNFα από το μεσεντερικό ΛΛΙ<sup>197</sup>. Η μελέτη της συγκέντρωσης της λεπτίνης στο πλάσμα έχει οδηγήσει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>198-201</sup>. Η χορήγηση IFX σε ασθενείς με NC οδήγησε σε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης λεπτίνης πλάσματος, υποστηρίζοντας την παρουσία ανασταλτικής επίδρασης του TNFα στην παραγωγή λεπτίνης στους συγκεκριμένους ασθενείς (πίνακας 10)<sup>202</sup>.

## ***1.Γ.2. Λιπονεκτίνη (adiponectin)***

### ***1.Γ.2.1. Εισαγωγή & γενικά χαρακτηριστικά***

Η λιπονεκτίνη είναι ένα πολυπεπτιδίο αποτελούμενο από 244 αμινοξέα με μοριακό βάρος 30-kDa, που περιέχει μία αλληλουχία κωδικοποίησης, μία μεταβλητή N-τελική αλληλουχία, μία αλληλουχία δίκην κολλαγόνου και μία C-τελική σφαιρική αλληλουχία με πρωτογενή δομή παρόμοια με αυτή των κολλαγόνων VIII και X και του παράγοντα συμπληρώματος C1q αλλά και χαρακτηριστική ομοιότητα με τον TNFα παρά την έλλειψη ομολογίας σε πρωτογενές επίπεδο<sup>203-205</sup>. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη λιπονεκτίνη, έχει βρεθεί στο χρωμόσωμα 3q27. Στο πλάσμα έχει ταυτοποιηθεί και ένα υποπροϊόν από πρωτεολυτική διάσπαση του αρχικού μορίου, το οποίο περιέχει μόνο τη σφαιρική αλληλουχία της λιπονεκτίνης. Το μόριο αυτό

κυκλοφορεί σε ικανή συγκέντρωση και παρουσιάζει βιολογική δραστηριότητα. Η λιπονεκτίνη εκφράζεται κυρίως στα ώριμα λιποκύτταρα και διατηρεί υψηλή συγκέντρωση στην κυκλοφορία του αίματος (5-10 mg/ml, 0.01% της ολικής πρωτεΐνης ορού). Μετά την παραγωγή του το μόριο της λιπονεκτίνης σχηματίζει τριμερή (μικρού μοριακού βάρους συμπλέγματα) τα οποία στη συνέχεια πολυμερίζονται σε εξαμερή (μέσου μοριακού βάρους συμπλέγματα) και τελικά σε 12- και 18-μερή (μεγάλου μοριακού βάρους συμπλέγματα 180-600 kDa). Η έκκρισή της γίνεται σε ώσεις και ακολουθεί κερκάρδιο ρυθμό με σημαντική ελάττωση τη νύκτα αγγίζοντας τη χαμηλότερη συγκέντρωση νωρίς το πρωί. Οι μεταβολές της κατά τη διάρκεια του 24ωρου είναι ταυτόσημες με αυτές της κορτιζόλης και της πρωτεΐνης της συνδεδεμένης με τη λεπτίνη, υποδηλώνοντας ότι η τελευταία ίσως ασκεί άμεση ανασταλτική επίδραση στη λιπονεκτίνη<sup>206</sup>.

Η παραγωγή της λιπονεκτίνης είναι ανάλογη του μεγέθους των λιποκυττάρων<sup>163</sup> και η έκφρασή της είναι υψηλότερη στον υποδόριο σε σχέση με το σπλαγχνικό ΛΛΙ<sup>159</sup> ενώ έχει βρεθεί και στο φαιό ΛΙ. Οι γυναίκες εμφανίζουν συνήθως υψηλότερη συγκέντρωση ολικής λιπονεκτίνης λόγω περισσότερων συμπλεγμάτων μεγάλου μοριακού βάρους. Τα συγκεκριμένα συμπλέγματα φαίνεται να είναι και τα πλέον βιοενεργά χωρίς αυτό να σημαίνει ότι τα μικρότερου μοριακού βάρους φείδονται μεταβολικών δράσεων<sup>207</sup>. Τρεις υποδοχείς έχουν προταθεί έως σήμερα για τη λιπονεκτίνη. Ο AdipoR1 αποτελεί το σημαντικότερο υποδοχέα, εκφράζεται κυρίως στους σκελετικούς μυς και παρουσιάζει μεγάλη συνάφεια με τη σφαιρική λιπονεκτίνη και μικρότερη με τις άλλες ισομορφές. Ο AdipoR2 εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και παρουσιάζει παρόμοια συνάφεια με όλες τις ισομορφές. Τέλος η λιπονεκτίνη συνδέεται και με την T-cadherin (μία GPI-συνδεδεμένη εξωκυττάρια πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στις λείες μυϊκές ίνες και στα ενδοθηλιακά κύτταρα) στα ανθρώπινα εμβρυϊκά νεφρικά κύτταρα<sup>208</sup>.

Η έκκριση της λιπονεκτίνης αυξάνεται μετά διέγερση με IGF-1, θειαζολιδινενδιόνες (TZDs) ή άλλους PPAR $\gamma$  αγωνιστές και ελαττώνεται στην παρουσία ινσουλίνης, TNF $\alpha$ , IL-6, γλυκοκορτικοειδών,  $\beta$ -αδρενεργικών αγωνιστών, dibutyryl-cAMP, προλακτίνης, αυξητικής ορμόνης και ανδρογόνων. Η επίδραση των τελευταίων πιθανόν εξηγεί και τον υψηλότερο βαθμό ανοχής στην ινσουλίνη, που παρουσιάζουν οι άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες<sup>209-211</sup>. Οι βασικές δράσεις της λιπονεκτίνης αναγράφονται στον πίνακα 11<sup>212-222</sup>.



Αρκετές πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν την αντίστροφη σχέση που υπάρχει μεταξύ λεπτίνης και λιπονεκτίνης τόσο στην παραγωγή όσο και στη δράση τους. Συγκεκριμένα, η υπερέκφραση λιπονεκτίνης σε επίμυες με έλλειψη λεπτίνης βελτιώνει τις μεταβολικές διαταραχές, που σχετίζονται με την ανεπάρκεια της λεπτίνης. Αντίθετα η ανεπάρκεια λιπονεκτίνης στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο οδήγησε στην εναπόθεση λίπους στο ήπαρ. Η λιπονεκτίνη λοιπόν ίσως ενισχύει την αποθηκευτική ικανότητα του ΛΛΙ, εμποδίζοντας ταυτόχρονα την επιβλαβή λιποτοξική δράση από την έκτοπη εναπόθεση λίπους σε όργανα όπως το ήπαρ, οι σκελετικοί μυς και τα σπλάγχνα<sup>223,224</sup>.

<p><b>Πρόληψη ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• καταστολή έκφρασης μορίων προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων</li> <li>• αναστολή σχηματισμού αφρωδών κυττάρων</li> <li>• αναστολή μετανάστευσης λείων μυϊκών ινών</li> </ul> <p>(υπολιπονεκτιναιμία =&gt; παράγων κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου;)</p>
<p><b>Βελτίωση ευαισθησίας στην ινσουλίνη</b></p> <p>(υπολιπονεκτιναιμία =&gt; παράγων κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ τύπου II και NASH;)</p>
<p><b>Επίταση απώλειας σωματικού βάρους</b></p>
<p><b>Ελάττωση ηπατικής παραγωγής γλυκόζης</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• αναστολή ενζύμων εμπλεκόμενων στη γλυκονεογένεση</li> </ul>
<p><b>Προαγωγή λιπογένεσης</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• επιτάχυνση πολ/σμού και διαφοροποίησης των προ- σε ώριμα λιποκύτταρα</li> </ul>
<p><b>Ελάττωση κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων &amp; τριγλυκεριδίων</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• προαγωγή οξειδωσης λιπαρών οξέων στο ήπαρ και τους μυς</li> </ul>
<p><b>Ρύθμιση οστικής μάζας</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• προαγωγή πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών</li> </ul>
<p><b>Ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας</b></p>
<p><b>Περιορισμός αγγειογενετικής και καρκινογόνου δράσης</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• αναστολή πολ/σμού &amp; μετανάστευσης ενδοθηλιακών κυττάρων</li> <li>• αναστολή ανάπτυξης όγκων μέσω της οδού της κασπάσης</li> <li>• χαμηλή συγκέντρωση στους καρκίνους μαστού, ενδομητρίου, προστάτη</li> </ul>

**Πίνακας 11.** Κύριες δράσεις της λιπονεκτίνης στον ανθρώπινο οργανισμό και σε διάφορα πειραματικά μοντέλα. ΣΔ, σακχαρώδης διαβήτης; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

### ***1.Γ.2.2. Ο ρόλος της λιπονεκτίνης στη φλεγμονή***

Ο ρόλος της λιπονεκτίνης στη φλεγμονή είναι συγκεκριμένος, αν και στην πλειονότητα των ερευνητικών μελετών χαρακτηρίζεται ως αντι-φλεγμονώδης παράγοντας (πίνακας 12)<sup>225,226</sup>.

Στους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα έχει παρατηρηθεί ελαττωμένη έκφραση λιπονεκτίνης. Ως αιτιολογικός παράγον θεωρήθηκε η καταστολή της έκφρασης της λιπονεκτίνης στο ΛΑΙ και το ήπαρ από τον αυξημένο TNFα μέσω ενδοκρινικού μηχανισμού<sup>227</sup>. Η χορήγηση μάλιστα λιπονεκτίνης κατέστειλε την έκφραση του TNFα στο ήπαρ και συνέβαλε στην ελάττωση της συγκέντρωσης του TNFα στην κυκλοφορία<sup>228</sup>. Παράλληλα η λιπονεκτίνη προστάτευσε τα ηπατοκύτταρα από τον επαγόμενο από κυτταροκίνες κυτταρικό θάνατο στα πλαίσια ηπατίτιδας προκαλούμενης από Con-A (=μιτογόνο ουσία)<sup>229</sup>.

Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την ανταγωνιστική δράση της λιπονεκτίνης και του TNFα στα όργανα-στόχους<sup>230</sup>. Η λιπονεκτίνη αναστέλλει την παραγωγή IL-6<sup>231</sup> και επάγει την παραγωγή IL-10 και ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεάσης 1<sup>232</sup> σε καλλιέργειες μακροφάγων. Παράλληλα και η παρουσία IL-6 οδηγεί σε ελάττωση της συγκέντρωσης της λιπονεκτίνης<sup>233</sup>. Η πρόκληση περιβάλλοντος οξειδωτικού stress σε καλλιέργεια 3T3-L1 λιποκυττάρων οδήγησε σε μειωμένη mRNA έκφραση λιπονεκτίνης<sup>234</sup>. Η παρουσία της τελευταίας έχει μάλιστα θεωρηθεί προστατευτική έναντι του οξειδωτικού stress<sup>235</sup>. Η λιπονεκτίνη επάγει επίσης την παραγωγή IL-10 και IL-1Ra στα ανθρώπινα μονοκύτταρα του αίματος, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα και επηρεάζει την παραγωγή ιντερφερόνης γ στα μακροφάγα. Τα τελευταία επιδεικνύουν και μειωμένη φαγοκυτταρική και διεγερτική ικανότητα μετά τη χορήγηση λιπονεκτίνης<sup>236</sup>. Η λιπονεκτίνη ανέστειλε και τον πολλαπλασιασμό των προγονικών μορφών των μακροφάγων<sup>237</sup>. Παράλληλα, κατέστειλε την επαγόμενη από την IL-2 κυτταροτοξική δράση των κυττάρων φυσικών φονέων και την επακόλουθη παραγωγή ιντερφερόνης γ<sup>238</sup>. Συμπλέγματα λιπονεκτίνης μεγάλου μοριακού βάρους ενίσχυσαν τη μετάφραση της IL-8 και τη φαγοκυττάρωση αποπτωτικών σωματίων από ανθρώπινα μακροφάγα<sup>239</sup>.

Εκτός όμως των αντι-φλεγμονωδών της ιδιοτήτων, η λιπονεκτίνη έχει χαρακτηριστεί από ορισμένα πειραματικά μοντέλα και ως προ-φλεγμονώδης παράγον. Οξεία διέγερση καλλιέργειας διαφοροποιημένων λιποκυττάρων με TNFα οδήγησε σε αύξηση τόσο της mRNA έκφρασης όσο και της παραγωγής λιπονεκτίνης. Σταδιακά βέβαια αυτή η αύξηση αμβλύθηκε και μετά 24 ώρες η έκκριση

λιπονεκτίνης ήταν αμετάβλητη<sup>188</sup>. Η σφαιρική ισομορφή της αποδείχθηκε ισχυρός επαγωγέας της παραγωγής TNFα και ΙΛ-6 σε ανθρώπινα μακροφάγα του αίματος<sup>240</sup>. Η λιπονεκτίνη παρουσιάζει ικανότητα σύνδεσης με διάφορες χημειοκίνες όπως ο stromal cell-derived factor (SDF-1), η CCL-18, η regulated upon activation normal T-cell express sequence (RANTES), η monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1) και η macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1α) μέσω της σφαιρικής αλληλουχίας της σε ασθενείς με μεταμοσχευμένο μυελό των οστών και οξύ διαρροϊκό σύνδρομο<sup>241</sup>. Επίσης, διέγειρε την απελευθέρωση ΙΛ-1β, ΙΛ-6, TNFα και προσταγλανδινών F<sub>2a</sub> και E από ανθρώπινο ΛΛΙ<sup>242</sup>. Παράλληλα, ενίσχυσε τον πολλαπλασιασμό των πλέον αρχέγονων βλαστικών αιμοποιητικών κυττάρων<sup>243</sup>. Σε ορισμένες περιπτώσεις η δράση των διαφόρων συμπλεγμάτων λιπονεκτίνης στον ίδιο κυτταρικό πληθυσμό είναι αντιφατική. Έτσι, τα μεγάλα μοριακού βάρους συμπλέγματα ενίσχυσαν την έκκριση ΙΛ-6 ενώ τα μικρού μοριακού βάρους ελάττωσαν την επαγόμενη από ΛΠΣ απελευθέρωση ΙΛ-6 και διέγειραν την έκκριση ΙΛ-10 στα ανθρώπινα μονοκύτταρα<sup>244</sup>.

<b>Κυτταρικός πληθυσμός</b>	<b>Φλεγμονώδης δράση</b>
3T3-L1	Αντι: ↓ παραγωγής λιπονεκτίνης στο οξειδωτικό stress
καλλιέργειες ανθρώπινων λιποκυττάρων	Αντι: ↓ TNFα & λιπονεκτίνης παρουσία ΙΛ-6 Προ: ↑ TNFα-εξαρτώμενης οξείας παραγωγής λιπονεκτίνης ↑ ΙΛ-1β, ΙΛ-6, TNFα, PGF <sub>2α</sub> , PGE
THP-1	Αντι: ↑ απόπτωσης, ↓ scavenger υποδοχέα A (LMW & HMW) ↓ ΛΠΣ-επαγόμενης ΙΛ-6, ↑ ΙΛ-10 (LMW) Προ: ↑ ΙΛ-6 (HMW)
HT-29	Προ: ↑ πολ/σμού (FL & G), ΙΛ-8, GM-CSF, MCP-1 (G)
εντερικά επιθηλιακά σε ΚΟ επίμυες	Αντι: ↑ βαρύτητας κολίτιδας Προ: ↓ βαρύτητας κολίτιδας, αποκατάσταση φλεγμονής, σύνδεση με HB-EGF, bFGF
T-λεμφοκύτταρα	Αντι: ↓ ανοσολογικής απόκρισης
PBMC, μακροφάγα	Προ- : ↑ ΛΠΣ-επαγόμενης ΙΛ-8, φαγοκύττωσης (HMW), TNFα, ΙΛ-6 (G) Αντι- : ↓ TNFα, ΙΛ-6, IFNγ, NF-κB, φαγοκύττωσης, ↑ ΙΛ-10, ΙΛ-1Ra
δενδριτικά	↑ ΙΛ-10, ΙΛ-1Ra
φυσικοί φονείς	↓ IFNγ, ΙΛ-2 επαγόμενης κυτταροτοξικότητας
βλαστικά	Αντι: ↓ πολ/σμού προγονικών μορφών μακροφάγων Προ: ↑ πολ/σμού αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων
μεσεντερικά λιποκύτταρα (ΙΦΕΝ)	↑ έκφρασης λιπονεκτίνης ↑ πολ/σμού & διαφοροποίησης προ- σε λιποκύτταρα

**Πίνακας 12.** Κύριες δράσεις της λιπονεκτίνης που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα και τις ΙΦΕΝ. ΙΛ, ιντερλευκίνη; ΙΦΕΝ, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι; ΛΠΣ, λιποπολυσακχαρίτης; bFGF, basic fibroblast growth factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulated factor; HB-EGF, heparin-binding EGF-like growth factor; HMW, high molecular weight; IFN, interferon; ΚΟ, knock-out; LMW, low molecular weight; MCP-1, monocyte chemotactic protein-1; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; PGF<sub>2α</sub>, prostaglandin F<sub>2α</sub>; PGE, prostaglandin E.

### **1.Γ.2.3. Λιπονεκτίνη και εντερική φλεγμονή**

Ο ρόλος της λιπονεκτίνης έχει μελετηθεί εκτενώς τόσο σε πειραματικά μοντέλα κολιτιδών και σε κυτταρικές σειρές εντερικών επιθηλιακών κυττάρων όσο

και στον άνθρωπο. Η λιπονεκτίνη διέγειρε τον πολλαπλασιασμό των HT-29 κυττάρων (=κυτταρική σειρά καρκίνου παχέος εντέρου) και την έκκριση από αυτά IL-6 και MCP-1 ενώ άσκησε συνεργική δράση επί αυτών σε συνεργασία με την IL-1β. Πιθανόν λοιπόν συμπεριφέρεται συνδυαστικά ως κυτταροκίνη και χημειοκίνη στα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου, ιδιότητα η οποία θα μπορούσε να αποδειχθεί σημαντική στην άμυνα εναντίον των εντερικών παθογόνων αλλά και στη διαίωσιση της φλεγμονής στις ΙΦΕΝ<sup>245</sup>.

Σε δύο άλλες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν επίμυες οι οποίοι δε διέθεταν την ικανότητα παραγωγής λιπονεκτίνης, η δράση της τελευταίας ήταν εκ διαμέτρου αντίθετη. Στην πρώτη μελέτη, οι λιπονεκτίνη (-) επίμυες ανέπτυξαν βαρύτερη κολίτιδα σε σύγκριση με τους επίμυες αγρίου τύπου. Η εξωγενής χορήγηση λιπονεκτίνης βελτίωσε σημαντικά τη βαρύτητα της κολίτιδας. Επιπλέον, η λιπονεκτίνη ανέστειλε την *in vitro* παραγωγή της επαγόμενης από ΛΠΣ IL-8 στην κυτταρική σειρά HT-29, δείχνοντας ότι έχει απευθείας αντι-φλεγμονώδη δράση στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα<sup>246</sup>. Στη δεύτερη μελέτη οι λιπονεκτίνη (-) επίμυες δεν ανέπτυξαν χημικά επαγόμενη κολίτιδα και μάλιστα η χορήγηση λιπονεκτίνης οδήγησε στην εμφάνιση της φλεγμονής. Επιπλέον, η λιπονεκτίνη αύξησε την παραγωγή IL-6 και macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων παχέος εντέρου. Στον ορό, δημιούργησε σύμπλοκα με τον heparin binding επιδερμικό (HB-EGF) και το βασικό ινοβλαστικό (bFGF) αυξητικό παράγοντα<sup>247</sup>. Γίνεται λοιπόν φανερό ότι τόσο η λιπονεκτίνη όσο και οι βασικοί της υποδοχείς (adipoR1 και adipoR2) εκφράζονται στο παχύ έντερο και ότι η εκκρινόμενη στον αυλό λιπονεκτίνη αλληλεπιδρά με τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου<sup>248</sup>.

Ο ρόλος της λιπονεκτίνης στις ΙΦΕΝ έχει ανασκοπηθεί πρόσφατα<sup>249</sup>. Η παραγωγή της βρέθηκε αυξημένη στον υπερτροφικό μεσεντερικό ΛΛΙ, που βρίσκεται σε επαφή με το φλεγμαίνον τμήμα εντέρου ασθενών με ΝΚ και αυτή η υπερ-έκφραση είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την αντίστοιχη ασθενών με ΕΚ και χειρουργημένων για καρκίνο παχέος εντέρου (ομάδα ελέγχου)<sup>250</sup>. Μεγαλύτερη έκκριση λιπονεκτίνης από το μεσεντερικό ΛΛΙ παρατηρήθηκε και σε ασθενείς, που χειρουργήθηκαν λόγω ΝΚ σε σύγκριση με ασθενείς με εκκολπωματίτιδα και ασθενείς που χειρουργήθηκαν λόγω καρκίνου παχέος εντέρου<sup>251</sup>. Η αυξημένη συγκέντρωση λιπονεκτίνης ορού στις γυναίκες συνδυάστηκε με ελαττωμένη οστική πυκνότητα ακόμη και σε θέσεις του σώματος, που δεν υφίστανται την επίδραση της υποστήριξης φορτίου,

υποδηλώνοντας ότι η λιπονεκτίνη ίσως παίζει ρόλο στον οστικό μεταβολισμό μέσω μη μηχανικών διεργασιών και ότι σε αυτή τη δράση της συμμετοχή έχει και η παρουσία εμμηνόπαυσης ή μη. Η προηγούμενη παρατήρηση σε συνδυασμό με την αυξημένη συγκέντρωση λιπονεκτίνης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ θα μπορούσε να υπονοεί κάποιο ρόλο του μορίου αυτού στην εμφανιζόμενη οστεοπόρωση στους ασθενείς αυτούς και κυρίως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>252</sup>.

### ***1.Γ.3. Ρεζιστίνη (resistin)***

#### ***1.Γ.3.1. Εισαγωγή & γενικά χαρακτηριστικά***

Η ρεζιστίνη αποτελεί μέλος μίας οικογένειας μικρών μορίων πλούσιων σε κυστεΐνη. Η ανθρώπινη ρεζιστίνη αποτελείται από 108 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 12,5 kDa και περιλαμβάνει μία αλληλουχία κωδικοποίησης, μία μεταβλητή περιοχή και μία σταθερή C-αλληλουχία<sup>253</sup>. Το τελικό μόριο έχει την τάση να σχηματίζει ολιγομερή και επομένως να κυκλοφορεί στον ορό σε μικρού ή μεγάλου μοριακού βάρους ισομορφές, οι οποίες διατηρούν τη στερεοδομή τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Η κυστεΐνη αποτελεί το πιο κοινό αμινοξύ αντιστοιχώντας στο 12% περίπου της συνολικής αλληλουχίας αμινοξέων. Η συγκέντρωσή της στον ορό κυμαίνεται από 7-22 ng/ml<sup>254</sup>. Το γονίδιο *retn*, το οποίο κωδικοποιεί τη ρεζιστίνη, εκφράζεται σχεδόν αποκλειστικά στο ΛΛΙ των επίμυων και η παραγομένη πρωτεΐνη είναι ανιχνεύσιμη στα προ-λιποκύτταρα και στο αίμα. Το ίδιο γονίδιο ανιχνεύθηκε με τη χρήση RT-qPCR στο μυελό των οστών και στον πνεύμονα ανθρώπων ενώ στα ώριμα λιποκύτταρα ήταν οριακά ανιχνεύσιμο σε αντίθεση με τα προ-λιποκύτταρα.

Ωστόσο όμως τα δεδομένα σε ότι αφορά την παραγωγή ρεζιστίνης από τον ανθρώπινο ΛΛΙ είναι διφορούμενα, με μελέτες τόσο υπέρ της παραγωγής αυτής<sup>255-257</sup> όσο και κατά με τη δεύτερη άποψη να υποστηρίζει ότι η ρεζιστίνη δεν είναι λιποκίνη αλλά κυτταροκίνη προερχόμενη από το μυελό των οστών<sup>258</sup>. Το mRNA της ανθρώπινης ρεζιστίνης έχει εντοπιστεί και σε ιστικά μακροφάγα, μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, ενδοθηλιακά και λείων μυϊκών ινών κύτταρα των τριχοειδών αγγείων<sup>259,260</sup>. Τέλος, τόσο το mRNA όσο και το ίδιο το μόριο της ρεζιστίνης έχουν εντοπιστεί και στο φαιό ΛΙ αρουραίων. Στα ίδια πειραματόζωα η ρεζιστίνη έχει εντοπιστεί και στο γαστρικό βλεννογόνο του θόλου και του πυλωρού και συγκεκριμένα στα οξυντικά και τα νευροενδοκρινικά κύτταρα ενώ ίχνη αυτής έχουν βρεθεί και στο 12/δάκτυλο.

Η έκφραση της ρεζιστίνης είναι περίπου 15 φορές υψηλότερη στο σπλαγχνικό σε σχέση με τον υποδόριο ΛΛΙ στους επίμυες<sup>261</sup>. Στους ανθρώπους, η έκφραση του mRNA της ρεζιστίνης ήταν υψηλότερη στον ενδοπεριτοναϊκό, υποδόριο και επιπλοϊκό ΛΛΙ και χαμηλότερη σε αυτόν των γλουτών και των μαστών<sup>262</sup>. Η συγκέντρωση της ρεζιστίνης, ακολουθώντας αυτήν της γλυκόζης και της ινσουλίνης, διατηρείται χαμηλή στη νηστεία και αποκαθίσταται με την πρόσληψη τροφής. Η έκφραση της ρεζιστίνης αυξάνεται σε απάντηση στην αυξητική ορμόνη, την υπεργλυκαιμία, τη δεξαμεθαζόνη, την ενδοθηλίνη-1, τον PPARα, τις ανδρικές γεννητικές ορμόνες, το νευροπεπτίδιο Υ και τη γήρανση. Αντίθετα μειώνεται σε απάντηση στην ινσουλίνη, τον αυξητικό παράγοντα της ινσουλίνης, τις θυρεοειδικές ορμόνες, τις θειαζολιδινενδιόνες, την επινεφρίνη, την ισοπροτερενόλη και τον PPARγ<sup>263</sup>. Σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συγκέντρωση στις γυναίκες<sup>264</sup>.

Τρεις είναι οι φυσιολογικοί ρόλοι που έχουν προταθεί για τη ρεζιστίνη: συμμετοχή στη ρύθμιση του μεταβολισμού γενικά και ειδικότερα αυτού της γλυκόζης, στο μηχανισμό της λιπογένεσης και σε φλεγμονώδεις διεργασίες. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η ρεζιστίνη συμβάλλει στην ανάπτυξη αντοχής στην ινσουλίνη μέσω δράσης της σε όργανα-στόχους όπως το ήπαρ, οι σκελετικοί μύς και ο ΛΛΙ<sup>265</sup>.

### ***1.Γ.3.2. Ο ρόλος της ρεζιστίνης στη φλεγμονή***

Η έκφραση του mRNA αλλά και του μορίου της ρεζιστίνης στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος αυξάνεται μετά από επίδραση *in vitro* με TNFα, IL-1, IL-6 και ΛΠΣ πιθανότατα μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού του πυρηνικού παράγοντα κΒ ενώ και η πρόκληση πειραματικής ενδοτοξιναιμίας σε υγιείς μάρτυρες οδήγησε σε ισχυρή αύξηση της κυκλοφορούσας ρεζιστίνης<sup>266,267</sup>. Διέγερση ανθρώπινων λιποκυττάρων από τον κοιλιακό υποδόριο ΛΛΙ με ΛΠΣ αύξησε την έκκριση ρεζιστίνης, αποτέλεσμα το οποίο δεν παρατηρήθηκε μετά διέγερση με TNFα και IL-6<sup>268</sup>. Αυξημένη συγκέντρωση ρεζιστίνης παρατηρήθηκε τοπικά στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η αύξηση αυτή συσχετίστηκε με την ένταση της φλεγμονής, όπως η τελευταία προσδιορίστηκε από τον ενδο-αρθρικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και IL-6 αλλά η σχέση με συστηματικούς δείκτες φλεγμονής όπως η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι συγκεχυμένη<sup>269,270</sup>.

Διέγερση των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος με ρεζιστίνη οδήγησε στην επαγωγή γονιδίων και στην απελευθέρωση κυτταροκινών όπως ο TNF $\alpha$ , η IL-1 $\beta$ , η IL-6 αλλά και το mRNA της ίδιας της ρεζιστίνης (θετικός μηχανισμός ανάδρασης)<sup>270</sup>. Η ρεζιστίνη εντοπίστηκε σε πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, Β λεμφοκύτταρα και ινοβλάστες από δείγματα ιστού αρθρικού θυλάκου ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα. Η συγκέντρωση αυτής στο πλάσμα αλλά όχι στο αρθρικό υγρό συσχετίστηκε θετικά με τη CRP<sup>271</sup>. Η προσθήκη ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ρεζιστίνης συντέλεσε στην αυξημένη έκκριση TNF $\alpha$  και IL-12 στα μακροφάγα ανεξάρτητα από την ισομορφή της ρεζιστίνης<sup>272</sup> και TNF $\alpha$ , IL-6 και toll-like υποδοχέα 2 (TLR-2) στα λιποκύτταρα. Στην τελευταία μάλιστα περίπτωση η χορήγηση ροζιγλιταζόνης οδήγησε σε ελάττωση των επαγόμενων από τη ρεζιστίνη TNF $\alpha$  και IL-6<sup>268</sup>. Η ρεζιστίνη επήγαγε την έκφραση των vascular cell-adhesion molecule 1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) και chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) και την παραγωγή ενδοθηλίνης-1 σε καλλιέργεια ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>273</sup>. Η συγκέντρωση ρεζιστίνης στο πλάσμα συσχετίστηκε θετικά με τον αριθμό των λευκοκυττάρων και τη CRP υψηλής ευαισθησίας<sup>274</sup>. Η έκκριση ρεζιστίνης από το μεσεντερικό ΛΛΙ ασθενών που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του παχέος εντέρου ή εκκολπωματίτιδα βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την έκκριση από το «λιπώδες περιτόλιγμα» του φλεγμαίνοντος εντερικού τμήματος ασθενών με NC<sup>251</sup> (πίνακας 13).



<b>Κυτταρικός πληθυσμός</b>	<b>Φλεγμονώδης δράση</b>
ανθρώπινα λιποκύτταρα	↑ ΛΠΣ-επαγόμενης παραγωγής ρεζιστίνης ↑ επαγόμενων από ρεζιστίνη TNF $\alpha$ , IL-6, TLR-2
μονοκύτταρα, μακροφάγα	↑ TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 & ΛΠΣ-επαγόμενης παραγωγής ρεζιστίνης ↑ επαγόμενων από ρεζιστίνη TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, ρεζιστίνης
πλασματοκύτταρα, B-λεμφοκύτταρα	↑
ινοβλάστες φλεγμαινόντος αρθρικού θυλακίου	↑
hHSC	↑ επαγόμενων από ρεζιστίνη MCP-1, IL-8
hEC	↑ επαγόμενων από ρεζιστίνη VCAM-1, ICAM-1, CCL2, ET-1
μεσεντέρια λιποκύτταρα (IΦEN)	↑ έκφρασης ρεζιστίνης

**Πίνακας 13.** Οι σχέσεις αλληλεπίδρασης της ρεζιστίνης με το ανοσοποιητικό σύστημα, τους μηχανισμούς φλεγμονής και τις IΦEN. IL, ιντερλευκίνη; IΦEN, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι; CCL2, chemokine (C-C motif) ligand 2; ET-1, endothelin-1; hHSC, human hepatic stellate cells; hEC, human endothelial cells; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1; LPS, lipopolysaccharide; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; TLR-2, toll-like receptor 2; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ; VCAM-1, vascular cell-adhesion molecule 1.

#### **I.Γ.4. Γκρελίνη (ghrelin)**

##### ***I.Γ.4.1. Εισαγωγή & γενικά χαρακτηριστικά***

Η γκρελίνη περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1999 ως μία πρωτεΐνη 28 αμινοξέων με συνοδό πλάγια άλυσο λιπαρών οξέων συνδεδεμένη στο τρίτο αμινοξύ από το αμινο-τελικό άκρο (octanoylation της σερίνης-3)<sup>275</sup>. Το γονίδιο της γκρελίνης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 (3p25-26). Πρόκειται για έναν ενδογενή συνδέτη του εκκριταγωγού υποδοχέα 1a της αυξητικής ορμόνης (growth hormone secretagogue receptor 1a, GHS-R1a). Ο συγκεκριμένος υποδοχέας παρουσιάζει ένα ευρύ πρότυπο έκφρασης σε περιφερικούς ιστούς όπως το στομάχι και τα νευρωνικά κύτταρα του εντέρου αν και η κύρια θέση έκφρασής του είναι οι κεντρικοί νευροενδοκρινείς

ιστοί<sup>276</sup>. Η παρουσία της παράπλευρης αλύσου (n-octanoyl ισομορφή) φαίνεται να είναι σημαντική για τη σύνδεση της γκρελίνης στον υποδοχέα GHS-R1a αλλά και για τις περισσότερες εκ των λειτουργιών της. Η ισομορφή χωρίς την παράπλευρη αλυσό (des-octanoyl ή des-acyl ισομορφή) κυκλοφορεί σε μεγαλύτερη συγκέντρωση σε σχέση με την ακυλιωμένη ισομορφή αλλά αδυνατεί να διεγείρει την έκκριση αυξητικής ορμόνης *in vivo*<sup>277</sup>. Ωστόσο όμως υπάρχουν μελέτες, που έχουν διαπιστώσει διάφορες βιολογικές δράσεις της μη ακυλιωμένης ισομορφής<sup>278,279</sup>.

Η γκρελίνη απομονώθηκε αρχικά από το στομάχι. Το 20% των χρωμογρανίνη A (+) ενδοκρινικών κυττάρων εκφράζουν το mRNA της γκρελίνης. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται κυρίως στους οξυντικούς αδένες του γαστρικού θόλου και δε διατηρούν επαφή με τον αυλό αλλά βρίσκονται κοντά στα τριχοειδή αγγεία<sup>280</sup>. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή, παρουσίασαν ελάττωση της συγκέντρωσης γκρελίνης πλάσματος κατά 80%<sup>281</sup>. Ένας μικρός αριθμός κυττάρων που εκφράζουν γκρελίνη, έχουν βρεθεί στο λεπτό (κυρίως στο 12/δάκτυλο και τη νήστιδα) και το παχύ έντερο<sup>280</sup>. Στο κατώτερο πεπτικό τα κύτταρα που εκφράζουν γκρελίνη, ανήκουν και στις δύο μορφές ενδοκρινικών κυττάρων του ΓΣ: είτε χωρίς καμία επαφή με τον εντερικό σωλήνα, τα επονομαζόμενα «κλειστά» κύτταρα, είτε τα επιμηκυμένα «ανοικτά» κύτταρα, τα οποία επικοινωνούν με τον αυλό<sup>282</sup>. Παρουσία γκρελίνης αλλά και του υποδοχέα GHS-R1a έχει περιγραφεί και σε άλλους ιστούς εκτός από το ΓΣ<sup>276</sup>. Η μεγαλύτερη ποσότητα της κυκλοφορούσας γκρελίνης προέρχεται από το στομάχι ενώ μία μικρή σχετικά ποσότητα (~30%) προέρχεται από το έντερο<sup>283</sup>.

Η ενδογενής συγκέντρωση γκρελίνης μεταβάλλεται ανάλογα με τη διατροφική κατάσταση. Η υψηλότερη τιμή στην κυκλοφορία παρατηρείται στη νηστεία και η χαμηλότερη 60-120' μετά την πρόσληψη τροφής. Η συγκέντρωση γκρελίνης νηστείας είναι χαμηλότερη στα παχύσαρκα άτομα και υψηλότερη σε αυτά με χαμηλό ΔΜΣ, όπως στους πάσχοντες από νευρογενή ανορεξία<sup>284</sup>. Η παραγωγή της γκρελίνης αυξάνεται μετά επίδραση εκλυτικής ορμόνης της αυξητικής ορμόνης (GHRH), αργινίνης, θυρεοειδικών ορμονών, τεστοστερόνης, οιστρογόνων ή παρασυμπαθητικής δραστηριότητας και καταστέλλεται μετά επίδραση ινσουλίνης, γλυκόζης, σωματοστατίνης, αυξητικής ορμόνης, πεπτιδίου YY<sub>3-36</sub>, ουροκορτίνης-1 και σε καταστάσεις όπως η υπεργλυκαιμία και το υπερ-θερμιδικό γεύμα<sup>284</sup>.

Η σχέση της λεπτίνης με τη γκρελίνη είναι αντιφατική. Σε μία μελέτη η λεπτίνη ανέστειλε την παραγωγή γκρελίνης στο στομάχι<sup>285</sup> ενώ σε άλλη επήγαγε το mRNA αυτής στο ίδιο όργανο<sup>286</sup>. Η γκρελίνη με τη σειρά της αύξησε την έκφραση

του mRNA και τη συγκέντρωση πλάσματος της λεπτίνης και ανέστειλε την έκφραση του mRNA της ρεζιστίνης<sup>287</sup>. Επίμυες με ανεπάρκεια λεπτίνης παρουσίασαν αυξημένη έκφραση γκρελίνης στο στομάχι. Σε ανθρώπους με ανεπάρκεια λεπτίνης, η συγκέντρωση γκρελίνης ήταν χαμηλή και αντίστοιχη του ΔΜΣ<sup>288</sup>. Η χορήγηση γκρελίνης ανέστειλε την έκφραση λιπονεκτίνης σε φαιά λιποκύτταρα in vitro<sup>289</sup> και οδήγησε σε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης PPAR $\gamma$  σε καλλιέργεια διαφοροποιημένων λιποκυττάρων αρουραίου. Οι παρατηρήσεις αυτές αναδεικνύουν το σημαντικό ρόλο της γκρελίνης στη λιπογένεση και στην αποθήκευση ενέργειας αλλά και στη σχέση της με ορισμένες λιποκίνες.

Οι σημαντικότερες λειτουργίες της γκρελίνης αναφέρονται στον πίνακα 14. Οι δράσεις αυτές αναδεικνύουν τη γκρελίνη ως μία «θεμελιώδη αναβολική ορμόνη», η οποία στέλνει μηνύματα τόσο από την περιφέρεια όσο και μέσα από το κεντρικό νευρικό σύστημα χρησιμοποιώντας ενδοκρινικές και παρακρινικές οδούς με απώτερο στόχο τη διατήρηση και αποθήκευση ενέργειας<sup>290-292</sup>.

<p><b>Διέγερση έκκρισης αυξητικής ορμόνης (θεραπεία στην ανεπάρκεια αυτής:)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• επίδραση σε υποθαλαμικούς και υποφυσιακούς υποδοχείς, συνέργεια με GHRH</li> </ul>
<p><b>Διέγερση της έκκρισης προλακτίνης, κορτιζόλης και ACTH</b></p>
<p><b>Επαγωγή τη λήψης τροφής &amp; της όρεξης (θεραπεία στην παθολογική ανορεξία:)</b></p> <p><b>Συμμετοχή στον έλεγχο του ΣΒ και της ενεργειακής ομοιόστασης</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ορεξιογόνο πεπτίδιο που δρα στον εγκέφαλο</li> <li>• αναστολή της έκφρασης λεπτίνης</li> </ul>
<p><b>Διέγερση της έκκρισης γαστρικού οξέος</b></p> <p><b>Αύξηση της γαστρικής κινητικότητας (θεραπεία στη διαβητική γαστροπάθεια:)</b></p> <p><b>Αύξηση της κινητικότητας του ΓΣ (θεραπεία στο μετεγχειρητικό ειλεό:)</b></p>
<p><b>Βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας (θεραπεία στην καρδιακή ανεπάρκεια:)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• αύξηση του κλάσματος εξώθησης της (αρ) κοιλίας και του δείκτη καρδιακής παροχής</li> <li>• αναστολή της συμπαθητικής δραστηριότητας (ελάττωση της μέσης αρτηριακής πίεσης)</li> <li>• ελάττωση απόπτωσης καρδιομυοκυττάρων</li> </ul>
<p><b>Τροποποίηση της παγκρεατικής εξωκρινούς και ενδοκρινούς λειτουργίας</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης</li> </ul>
<p><b>Ρύθμιση της λειτουργίας των όρχεων και των ωοθηκών</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• αναστολή έκκρισης ωχρινότροπου ορμόνης και τεστοστερόνης, ανάπτυξης του εμβρύου και σπερματογένεσης</li> </ul>
<p><b>Αναστολή της απόπτωσης και ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των νεόπλαστων κυτταρικών σειρών</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• προστάτη, ηπατώματος, επινεφριδίων, παγκρέατος, καρδιάς, ΛΛΙ, υπόφυσης</li> </ul>
<p><b>Επαγωγή της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών</b></p>
<p><b>Διέγερση της γλυκονεογένεσης</b></p>
<p><b>Διέγερση της λιπογένεσης</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ελάττωση της οξείδωσης του λίπους, αυξημένη πρόσληψη τροφής, μειωμένη κινητοποίηση των αποθηκών λίπους</li> <li>• διέγερση της διαφοροποίησης των προ-λιποκυττάρων</li> </ul>
<p><b>Ελάττωση της θερμοκρασίας των εσωτερικών οργάνων</b></p>
<p><b>Προαγωγή του ύπνου βραδέων κυμάτων και της κεντρικής μνήμης –</b></p> <p><b>Βελτίωση της νευρογένεσης</b></p>

**Πίνακας 14.** Θεμελιωμένες δράσεις της γκρελίνης. GHRH; growth hormone releasing hormone; ACTH, adrenocorticotrophin hormone; NPY, neuropeptide Y; AGRP, agouti-related protein; POMC, pro-opiomelanocortin.

#### **1.Γ.4.2. Ο ρόλος της γκρελίνης στη φλεγμονή**

Ο ρόλος της γκρελίνης στη ρύθμιση της λήψης τροφής και στις σχετιζόμενες με αυτή ενδοκρινικές λειτουργίες έχει μονοπωλήσει την έρευνα τα προηγούμενα χρόνια. Λαμβάνοντας όμως υπ' όψιν τη λειτουργική έκφραση του υποδοχέα GHS-R σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, εκφράστηκε η υπόθεση της πιθανής ανοσορρυθμιστικής δράσης της γκρελίνης<sup>293</sup>.

Η ακυλιωμένη ισομορφή ανέστειλε την επαγόμενη από τον TNFα έκκριση IL-8 και MCP-1, εμπόδισε την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB και την προσκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων της ομφαλίου φλέβας και απέτρεψε την επαγόμενη από κυτταροτοξίνη απελευθέρωση κυτταροκινών *in vivo* μέσω αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα GHS-R1a<sup>294</sup>. Τόσο το μόριο της γκρελίνης όσο και ο υποδοχέας GHS-R1a έχουν εντοπιστεί σε B και T λεμφοκύτταρα, σε μονοπύρηνια του περιφερικού αίματος και ουδετερόφιλα. Τα T λεμφοκύτταρα εκκρίνουν ενεργά 300-800 pg/ml γκρελίνης<sup>295</sup>. Η γκρελίνη ανέστειλε την παραγωγή IL-1β, IL-6, TNFα αλλά και προφλεγμονωδών κυτταροκινών επαγόμενων από τη λεπτίνη σε ενεργοποιημένα μονοπύρηνια του περιφερικού αίματος και T λεμφοκύτταρα<sup>296</sup>. Η γκρελίνη και η λεπτίνη λοιπόν παρουσιάζουν αντίθετη ρυθμιστική δράση εκτός από τον υποθάλαμο για την πρόσληψη τροφής και στο ανοσοποιητικό σύστημα για την έκφραση των κυτταροκινών (πίνακας 15).

Η συγκέντρωση γκρελίνης νηστείας σε ασθενείς με πεπτικό έλκος ήταν υψηλότερη σε σχέση με την αντίστοιχη των ασθενών με μη ελκωτική χρόνια γαστρίτιδα και δεν ελαττώθηκε ιδιαίτερα μετά την επούλωση του έλκους<sup>297</sup>. Σε άλλη μελέτη η συγκέντρωση γκρελίνης βρέθηκε υψηλότερη σε ασθενείς με γαστρίτιδα σε σχέση με αυτούς χωρίς γαστρίτιδα<sup>298</sup>. Σε ασθενείς με κοιλιοκάκη χωρίς αγωγή, η συγκέντρωση γκρελίνης ήταν υψηλότερη σε σχέση με τους κατ' αντιστοιχία με βάση το ΔΜΣ μάρτυρες<sup>299-301</sup>. Η χορήγηση διαίτας ελεύθερης σε γλουτένη οδήγησε σε ελάττωση της γκρελίνης πλάσματος<sup>300,301</sup>.

Η απουσία ενδογενούς γκρελίνης οδήγησε σε μείωση του δείκτη ενεργότητας νόσου και επιβράδυνε την πολυμορφοπυρηνική διήθηση σε επίμυες με ανεπάρκεια γκρελίνης σε σχέση με τους αγρίου τύπου επίμυες μετά πρόκληση κολίτιδας με τη χρήση δεξτρανικού NaSO<sub>4</sub><sup>302</sup>. Η έκφραση του μορίου της γκρελίνης αλλά και του υποδοχέα της αυξήθηκαν σε επίμυες με προκαλούμενη από 2,4,6 τρινιτροβενζοϊκό σουλφονικό οξύ (TNBS) κολίτιδα, όπου η γκρελίνη διέγειρε επίσης τη δράση του

promoter της IL-8 και την ενεργοποίηση του μονοπατιού του πυρηνικού παράγοντα κB/IκB σε κυτταρική σειρά ανθρωπίνων επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου<sup>303</sup>. Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση γκρελίνης σε TNBS-επαγόμενη κολίτιδα σε επίμυες είτε στην αρχή της νόσου είτε μερικές ημέρες μετά την εγκατάσταση της κολίτιδας, βελτίωσε την κλινική και ιστοπαθολογική σοβαρότητα της νόσου και η θεραπευτική αυτή ικανότητα συνδυάστηκε με καταστολή τόσο των φλεγμονωδών όσο και των Th1-καθοδηγούμενων αυτοάνοσων αποκρίσεων και με αύξηση της συγκέντρωσης IL-10<sup>304</sup>. Επομένως λοιπόν, ο ρόλος της γκρελίνης ως αντι- ή προ-φλεγμονώδες μόριο στην εντερική φλεγμονή δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος. Η εντερική φλεγμονή φαίνεται να προκαλεί αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γκρελίνης. Αυτό που μένει να αποδειχθεί είναι το κατά πόσον η αυξημένη αυτή συγκέντρωση γκρελίνης λειτουργεί θεραπευτικά (πίνακας 15).

<b>Κυτταρικός πληθυσμός</b>	<b>Φλεγμονώδης δράση</b>
HUVECs	↓ IL-8, MCP-1 (βασική & TNFα-επαγόμενη), αναστολή NF-κB ↓ απελευθέρωσης επαγόμενων από ενδοτοξίνη κυτταροκινών, αναστολή προσκόλλησης PBMC
PBMC, μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα	↓ TNFα, IL-1β, IL-6 & απελευθέρωσης επαγόμενων από λεπτίνη κυτταροκινών
hEC	↑ παραγωγής προστακυκλίνης
εντερικά επιθηλιακά κύτταρα KO επίμυων	Προ: ↓ βαρύτητας της δεξτρανικό NaSO4 κολίτιδας
εντερικά επιθηλιακά κύτταρα μη KO επίμυων	Προ: ↑ επαγόμενης από TNBS κολίτιδα γκρελίνης & GHS-R1a, ↑IL-8, NF-κB/IκB (ανθρώπινα επιθηλιακά παχέος εντέρου) Αντι: βελτίωση της κολίτιδας, ↓ Th-1 απόκριση, ↑ IL-10

**Πίνακας 15.** Δράσεις της γκρελίνης σχετιζόμενες με τη φλεγμονή. IL, ιντερλευκίνη; hEC, human endothelial cells; HUVECs, human umbilical vein endothelial cells; KO, knock out; NF-κB, nuclear factor κB; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; TNFα, tumor necrosis factor α

## **II. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

Πρωταρχικός σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να καταδείξει αν οι πιθανολογούμενες διαταραχές των υπό μελέτη λιποκινών είναι πρωτογενείς σχετιζόμενες με την ίδια τη νόσο ή δευτερογενείς λόγω υποθρεψίας ή φλεγμονής. Δευτερεύων σκοπός ήταν η μελέτη της επίδρασης του TNFα στην παραγωγή των λιποκινών. Συγκεκριμένα διερευνήθηκαν τα ακόλουθα:

(1) η μεταβολή της συγκέντρωσης ορού των λιποκινών λεπτίνη, λιπονεκτίνη, ρεζιστίνη και γκρελίνη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από υγιείς μάρτυρες (ΥΜ) καθώς και η συσχέτιση της μεταβολής αυτής με τους δείκτες φλεγμονής και τις κλινικές παραμέτρους της νόσου,

(2) η ύπαρξη σχέσης μεταξύ των υπό μελέτη λιποκινών με τις γνωστές διαταραχές στην όρεξη, τη θρέψη και το ΔΜΣ, που παρατηρούνται στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΕΝ. Ειδικότερα διερευνήθηκε το ερώτημα αν οι πιθανολογούμενες διαταραχές των προαναφερομένων ορμονών είναι πρωτογενείς ή δευτερογενείς εξαιτίας ελάττωσης του ΔΜΣ,

(3) Η συγκέντρωση ορού λεπτίνης, λιπονεκτίνης και ρεζιστίνης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ πριν και μετά τη έναρξη αγωγής με IFX και ο συσχετισμός των αποτελεσμάτων με τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου.

### **III. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

#### **III.A. Μελέτη συγκέντρωσης ορού λιποκινών στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους ΥΜ – Πρωτογενής ή δευτερογενής διαταραχή;**

##### ***III.A.1. Ασθενείς***

Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν εκατό διαδοχικοί ασθενείς με τεκμηριωμένη διάγνωση ΙΦΕΝ, που παρακολουθούνταν από τη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης. Η διάγνωση της νόσου βασίστηκε σε θεμελιωμένα κριτήρια<sup>28</sup>. Χαρακτηρίστηκε ως ενεργός ή ευρισκόμενη σε ύφεση με τη χρήση στη μεν NC του CDAI<sup>29</sup> (<150: νόσος σε ύφεση) στη δε EK του SCCAI<sup>40</sup> (<4: νόσος σε ύφεση). Ο χαρακτηρισμός αυτός έγινε αμέσως πριν τη συλλογή του ορού. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 60 ΥΜ με μέση ηλικία τα 36 έτη (δωρητές αίματος, προσωπικό του νοσοκομείου), αφού εναρμονίστηκαν σε ηλικία και φύλο με την ομάδα μελέτης. Όλοι οι ασθενείς και οι ΥΜ ανήκαν στην Καυκάσια φυλή.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε προοπτική καταγραφή συγκεκριμένων κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων βάσει προκαθορισμένου πρωτοκόλλου. Σε αυτό συμπεριλήφθηκαν τα προσωπικά στοιχεία κάθε ασθενούς, το είδος, η εντόπιση και η διάρκεια της νόσου, παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τη φυσική εξέλιξη αυτής (κάπνισμα, Σ.Δ, θυρεοειδοπάθειες, υπερλιπιδαιμία, χειρουργικές επεμβάσεις, λοιπό σχετικό ατομικό αναμνηστικό), η φαρμακευτική αγωγή, ο ΔΜΣ, ο κλινικός δείκτης ενεργότητας της νόσου καθώς και συγκεκριμένος εργαστηριακός έλεγχος: αριθμός λευκών, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, ολική πρωτεΐνη, αλβουμίνη, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, ουρικό οξύ, ΤΚΕ και CRP (πίνακας 16). Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπη συγκατάθεση συμμετοχής τους στη μελέτη, το πρωτόκολλο της οποίας ενέκρινε η Επιτροπή Ηθικής του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Οι ασθενείς με συνοδά ενδοκρινολογικά νοσήματα (κυρίως ΣΔ, υπο- ή υπερθυρεοειδισμό, νεφρική ανεπάρκεια), υπερλιπιδαιμία, (χοληστερόλη > 230 mg/dl και τριγλυκερίδια > 140 mg/dl), στεφανιαία νόσο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κακοήθη υπέρταση, νοσηρή παχυσαρκία και οιαδήποτε κακοήθεια ή αυτοάνοση νόσο αποκλείστηκαν από τη μελέτη.



	<b>EK</b>	<b>NC</b>	<b>Σύνολο</b>
Αριθμός	46	54	100
Μέση ηλικία (έτη)	46	37	41
Ανδρες	30	28	58
Γυναίκες	16	26	42
Ενεργητικοί καπνιστές	11	28	39
Ενεργός νόσος	17	20	37
Ανενεργός νόσος	29	34	63
Μέση διάρκεια νόσου (έτη)	9.5	5.3	7.1
Εντόπιση νόσου			
Ορθίτιδα (EK)/ειλεός (NC)	6	19	
Αριστερή κολίτιδα (EK)/κόλον (NC)	20	13	
Εκτεταμένη κολίτιδα (EK)/ειλεός+κόλον (NC)	20	22	
Τύπος νόσου (NC)			
Φλεγμονώδης		38	
Στενωτική		8	
Διατρητική		8	
Μέσος ΔΜΣ	25.5	24	24.5
Τρέχουσα θεραπεία*			
5-ASA	41	29	70
Κορτικοστεροειδή (per os/iv)	8	22	30
Τοπικά κορτικοστεροειδή	15	2	17
Αζαθειοπρίνη	6	25	31
Μεθοτεξάτη	0	2	2
Σουλφασαλαζίνη	2	7	9
Infliximab	1	13	14
Μετρονιδαζόλη	5	15	20
Ουδέν	0	2	2

**Πίνακας 16.** Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη. \* Ορισμένοι ασθενείς λάμβαναν περισσότερα του ενός φάρμακα.

### **III.A.2. Εργαστηριακές δοκιμασίες**

Δείγματα αίματος λήφθηκαν μέσω πρωινής αιμοληψίας μετά ολονύκτια νηστεία. Τα δείγματα υπεβλήθησαν σε φυγοκέντρηση (3500g για 15΄) και 2 ml ορού από κάθε δείγμα φυλάχθηκε σε θερμοκρασία -80 °C μέχρι να πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις στο εργαστήριο της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Για τις μετρήσεις των υπό μελέτη λιποκινών χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά διαθέσιμες ενζυμομετρικές τεχνικές (enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA) (R&D Systems, Abington, UK, για τη λεπτίνη, τη λιπονεκτίνη και τη ρεζιστίνη και Peninsula Laboratories/Bachem, Torrance, CA, USA για τη γκρελίνη). Συγκεκριμένα, ανασυνδυασμένη ανθρώπινη λεπτίνη και ρεζιστίνη εκφραζόμενες σε E.coli, ανασυνδυασμένη ανθρώπινη λιπονεκτίνη εκφραζόμενη σε NS0 και ανθρώπινη ακυλιωμένη γκρελίνη χρησιμοποιήθηκαν ως σταθερές σύγκρισης. Η ELISA που χρησιμοποιήθηκε για τη γκρελίνη, ανίχνευσε την ενεργό ισομορφή της ορμόνης (Bachem's product H4864). Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα επίμυος ειδικό για κάθε λιποκίνη χρησιμοποιήθηκε για τη δέσμευση της αντίστοιχης ορμόνης και η ανίχνευση του συμπλέγματος έγινε με τη χρήση συζευγμένης horseradish υπεροξειδάσης σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι εντός της κάθε δοκιμασίας και οι μεταξύ των δοκιμασιών συντελεστές μεταβλητότητας για τις λεπτίνη, λιπονεκτίνη, ρεζιστίνη και γκρελίνη ήταν κάτω από 3.3%, 4.7%, 5.3% και 5% και κάτω από 5.4%, 6.9%, 9.2% και 14% αντίστοιχα (n=20 και n=40 αντίστοιχα).

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων περιλάμβανε συσχέτιση των τιμών των λιποκινών με όλες τις επιμέρους κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους του ερευνητικού πρωτοκόλλου και κυρίως το ΔΜΣ, το δείκτη ενεργότητας (απάντηση στο ερώτημα αν είναι δευτερογενείς οι μεταβολές) και την ιστολογική και κλινική ταξινόμηση της νόσου (ΕΚ ή NC-απάντηση στο ερώτημα αν είναι πρωτογενείς οι μεταβολές).

### **III.A.3. Στατιστική ανάλυση**

Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα Instat έκδοση 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Όλα τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα. Οι συγκρίσεις μεταξύ ανεξάρτητων ομάδων έγιναν με τη χρήση του Student's t-test για κανονικά κατανομημένα και του Mann-Whitney U-test ή του Kruskal-Wallis test για μη κανονικά κατανομημένα δεδομένα. Οι post hoc

πολλαπλές συγκρίσεις έγιναν με τη χρήση του Dunn's test. Το test των Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για την επιβεβαίωση της υπόθεσης ότι η δειγματοληψία των ασθενών έγινε από πληθυσμό, που ακολουθεί την κατανομή του Gauss. Η συσχέτιση μεταξύ των τιμών των ορμονών και των δεικτών ενεργότητας της νόσου έγινε με την ανάλυση κατά Pearson. Τιμή  $p < 0.05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

### **III.B. Μελέτη επίδρασης του IFX στη συγκέντρωση ορού των λιποκινών στους ασθενείς με IΦEN – Ο ρόλος του TNFα**

#### **III.B.1. Ασθενείς**

Στη συγκεκριμένη προοπτική μελέτη, που έλαβε χώρα μεταξύ του Μαρτίου 2004 και του Απριλίου 2006, έλαβαν μέρος είκοσι ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονταν υπό αγωγή με IFX για τουλάχιστον 56 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς ανήκαν στην Καυκάσια φυλή. Η διάγνωση της νόσου βασίστηκε σε θεμελιωμένα κριτήρια<sup>28</sup>. Οι ενδείξεις για την έναρξη του IFX στους ασθενείς της ομάδας μελέτης ήταν: (α) κορτικο-εξαρτώμενη νόσος, (β) ανθεκτική στα συμβατικά ανοσοκατασταλτικά NC του αυλού ή EK, (γ) περιεδρική συριγγοποιός NC και (δ) συνυπάρχουσα αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και/ή ιερολαγονίτιδα. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν υποτροπή της νόσου τουλάχιστον μία εβδομάδα (εβδομάδα -1) πριν την έναρξη του IFX. Η υποτροπή αυτή ορίστηκε με κλινικά, ενδοσκοπικά και εργαστηριακά κριτήρια<sup>56</sup>.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε προοπτική καταγραφή συγκεκριμένων κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων βάσει προκαθορισμένου πρωτοκόλλου. Το περιεχόμενο του πρωτοκόλλου αυτού αναφέρεται ήδη αναλυτικά στην υπο-ενότητα III.A.1. Η καταγραφή αυτή γινόταν πριν από κάθε έγχυση IFX και περιλάμβανε και τυχόν συμβάματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπη συγκατάθεση συμμετοχής τους στη μελέτη, το πρωτόκολλο της οποίας ενέκρινε η Επιτροπή Ηθικής του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Κρήτης (πίνακας 17).

	<b>EK</b>	<b>NC</b>	<b>Σύνολο</b>
Αριθμός	3	17	20
Μέση ηλικία (έτη)	43.3	37.9	38.7
Άνδρες	2	10	12
Γυναίκες	1	7	8
Ενεργητικοί καπνιστές	2	11	13
Μέση διάρκεια νόσου (έτη)	3.6	5.3	5.0
Εντόπιση νόσου			
Ορθίτιδα (EK)/ειλεός (NC)	0	4	
Αριστερή κολίτιδα (EK)/κόλον (NC)	0	4	
Εκτεταμένη κολίτιδα (EK)/ειλεός+κόλον (NC)	3	9	
Τύπος νόσου (NC)			
Φλεγμονώδης		12	
Στενωτική		0	
Διατρητική		5	
Συνυπάρχουσα θεραπεία*			
5-ASA	3	9	12
Αζαθειοπρίνη	1	9	10
Μεθοτεξάτη	0	2	2
Σουλφασαλαζίνη	0	2	2
Αντιβιοτικά	0	4	4

**Πίνακας 17.** Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη χορήγησης infliximab. \* Ορισμένοι ασθενείς λάμβαναν περισσότερα του ενός φάρμακα.

Κατόπιν ενδεδειγμένου ελέγχου για τον αποκλεισμό παρουσίας λανθάνουσας φυματίωσης ή τυχόν άλλων λοιμώξεων, όλοι οι ασθενείς έλαβαν σχήμα εφόδου τριών εγχύσεων των 5 mg/kg (ενδοφλεβίως σε διάστημα 2 ωρών) στις εβδομάδες 0,2,6 και κατόπιν σχήμα συντήρησης με δόσεις των 5 ή 10 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες για τουλάχιστον 56 εβδομάδες σύμφωνα με τις θεμελιωμένες κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης του συγκεκριμένου βιολογικού παράγοντα<sup>56</sup>. Κανένας εκ των ασθενών

δεν είχε λάβει ποτέ στο παρελθόν την ίδια ή άλλη βιολογική θεραπεία. Η συνοδός φαρμακευτική αγωγή περιλάμβανε παράγωγα του 5-ASA, αντιβιοτικά (σιπροφλοξασίνη, μετρονιδαζόλη) και ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη σε δόση 2-2.5 mg/kg, v=10 ή μεθοτρεξάτη σε δόση 15mg εβδομαδιαία, v=2). Εννέα ασθενείς λάμβαναν χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών (<10mg πρεδνιζολόνης) από την εβδομάδα -5 έως την εβδομάδα 14. Έντεκα ασθενείς είχαν διακόψει το συγκεκριμένο φαρμακευτικό παράγοντα μέχρι την εβδομάδα -5 (μέσος χρόνος διακοπής: 6.7 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας με IFX). Κατά τη διάρκεια των εγχύσεων δεν παρατηρήθηκαν μείζονες παρενέργειες εκτός από ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις, που αυτοπεριορίστηκαν με την επιβράδυνση του ρυθμού έγχυσης.

Η ενεργότητα της νόσου και κατ' επέκταση η ανταπόκριση στη θεραπεία, υπολογιζόταν με τη χρήση στη μεν NC του CDAI<sup>29</sup> στη δε EK του SCCAI<sup>40</sup>. Η αξιολόγηση αυτή γινόταν πριν από κάθε έγχυση IFX καθώς και αμέσως πριν τη συλλογή του ορού. Η κλινική ανταπόκριση ορίστηκε στη μεν NC ως η μείωση του CDAI τουλάχιστον κατά 70 μονάδες και στην EK ως η μείωση του SCCAI κατά 3 μονάδες. Η κλινική ύφεση ορίστηκε στη NC ως τιμή CDAI≤150 και στην EK ως τιμή SCCAI≤3.

Οι ασθενείς με υποθρεψία (ΔΜΣ<20), συνοδά ενδοκρινολογικά νοσήματα (κυρίως ΣΔ, υπο- ή υπερθυρεοειδισμό, νεφρική ανεπάρκεια), υπερλιπιδαιμία, (χοληστερόλη > 230 mg/dl και τριγλυκερίδια > 140 mg/dl), στεφανιαία νόσο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κακοήθη υπέρταση, νοσηρή παχυσαρκία και οιαδήποτε κακοήθεια ή αυτοάνοση νόσο αποκλείστηκαν και από αυτήν τη μελέτη.

### **III.B.2. Εργαστηριακές δοκιμασίες**

Δείγματα αίματος λήφθηκαν την εβδομάδα -1 (τιμή αναφοράς) και την εβδομάδα 14 (πριν την 4<sup>η</sup> έγχυση) πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με IFX. Η αιμοληψία ήταν πρωινή μετά ολονύκτια νηστεία. Τα δείγματα υπεβλήθησαν σε φυγοκέντρηση (3500g για 15') και 2 ml ορού από κάθε δείγμα φυλάχθηκε σε θερμοκρασία -80 °C μέχρι να πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις στο εργαστήριο της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Για τις μετρήσεις των υπό μελέτη λιποκινών χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά διαθέσιμες ELISA (R&D Systems, Abington, UK). Η τεχνικές αυτές περιγράφονται αναλυτικά στην υπο-ενότητα III.A.2. Οι εντός της κάθε δοκιμασίας και οι μεταξύ των

δοκιμασιών συντελεστές μεταβλητότητας για τις λεπτίνη, λιπονεκτίνη και ρεζιστίνη ήταν κάτω από 3.3% (64.5 pg/ml), 4.7% (143 ng/ml) και 5.3% (2.26 ng/ml) και κάτω από 5.4% (65.7 pg/ml), 6.9% (157 ng/ml) και 9.2% (2.28 ng/ml) αντίστοιχα. Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη δόση λεπτίνης, λιπονεκτίνης και ρεζιστίνης ήταν μικρότερη του 7.8 pg/ml (0.0078 ng/ml), 0.246 ng/ml και 0.026 ng/ml αντίστοιχα.

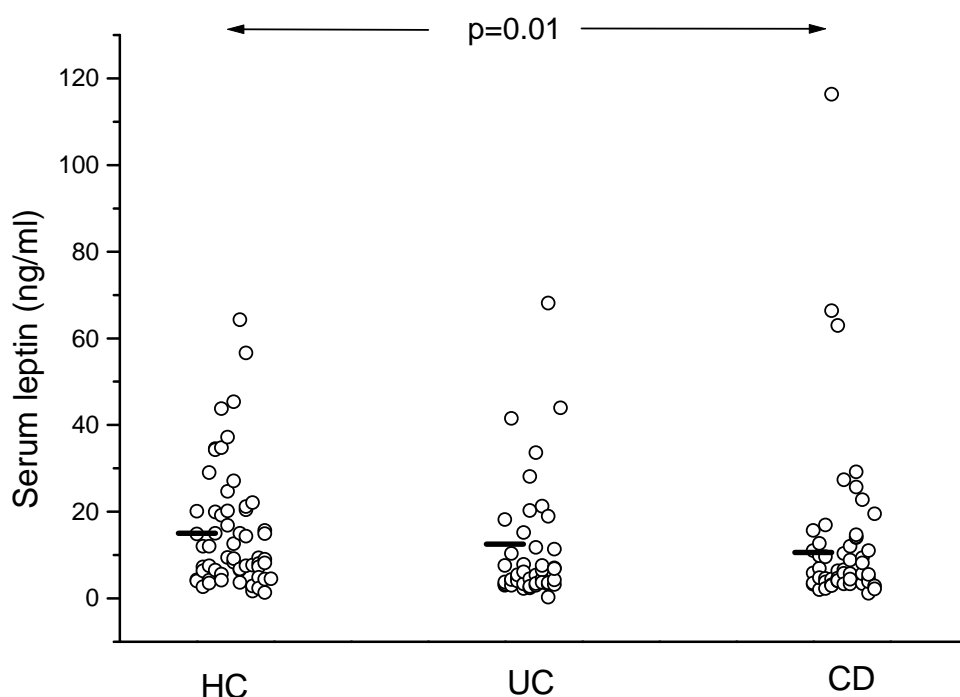
### ***III.B.3. Στατιστική ανάλυση***

Το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε καθώς και τα επιμέρους tests περιγράφονται στην υπο-ενότητα III.A.3.

#### IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

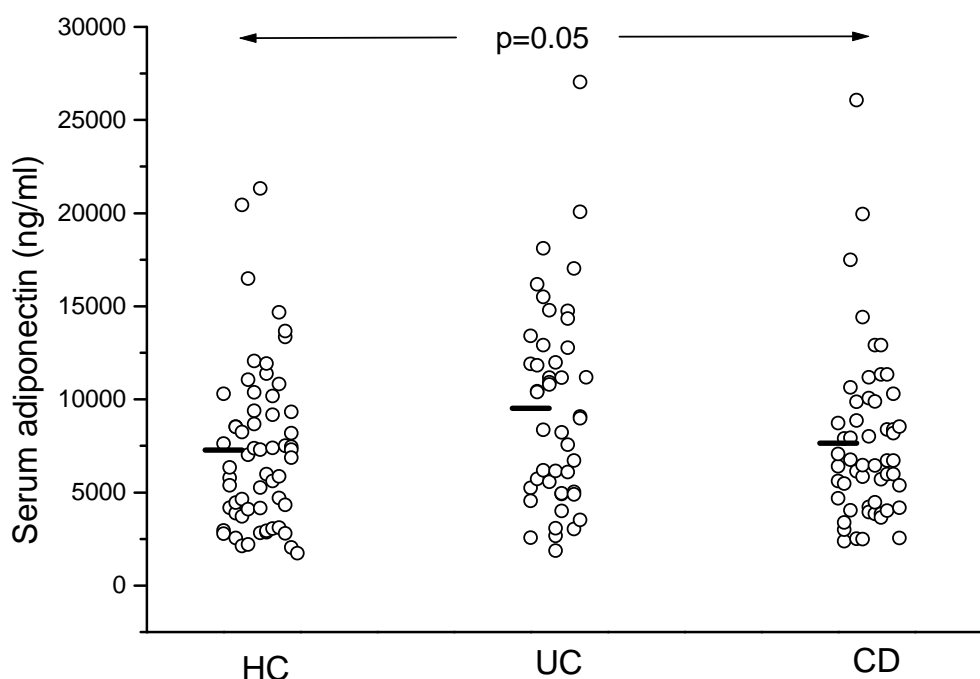
##### IV.A. Μελέτη συγκέντρωσης λιποκινών στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους YM – Πρωτογενής ή δευτερογενής διαταραχή;

Η μέση συγκέντρωση λεπτίνης ορού ήταν  $10.6 \pm 2.0$  ng/mL (διάμεση: 4.7, εύρος: 0.3–68.1) στους ασθενείς με EK,  $12.5 \pm 2.6$  ng/mL (διάμεση: 5.8, εύρος: 1.2–116.3) στους ασθενείς με NC και  $15.0 \pm 1.8$  ng/mL (διάμεση: 9.3, εύρος: 1.4–64.3) στους YM (στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων,  $p = 0.01$ ) (σχήμα 9). Η πολλαπλή σύγκριση με το Dunn's test έδειξε ότι οι ασθενείς με EK και NC είχαν παρόμοια συγκέντρωση λεπτίνης κάτι που ίσχυε και μεταξύ των ασθενών με NC και των YM ( $p > 0.05$ ). Αντίθετα οι ασθενείς με EK παρουσίασαν χαμηλότερη συγκέντρωση σε σχέση με τους YM ( $p < 0.05$ ). Επίσης αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης διαπιστώθηκε στους άνδρες (13.8 ng/mL) σε σχέση με τις γυναίκες (9.3 ng/mL) αλλά η διαφορά ήταν μη σημαντική ( $p = 0.14$ ).



**Σχήμα 9.** Η κατανομή των μέσων συγκεντρώσεων λεπτίνης στους υγιείς μάρτυρες (HC,  $n=60$ ), στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (UC,  $n=46$ ) και σε αυτούς με νόσο του Crohn (CD,  $n=54$ ). Κάθε κύκλος αντιπροσωπεύει έναν ασθενή. Η τονισμένη μικρή οριζόντια γραμμή είναι η μέση τιμή.

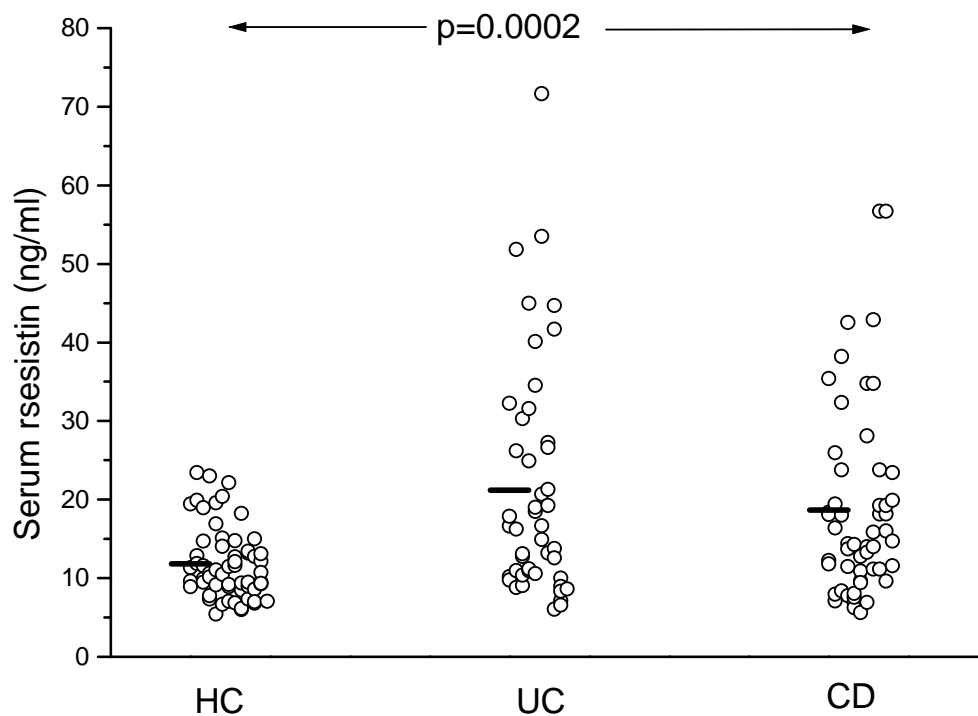
Η μέση συγκέντρωση λιπονεκτίνης ορού ήταν  $9514.8 \pm 787.8$  ng/mL (διάμεση: 9021.7, εύρος: 1871.2–7038) στους ασθενείς με EK,  $7651.1 \pm 613$  ng/mL (διάμεση: 6582.6, εύρος: 2371.7–26072) στους ασθενείς με NC και  $7270.6 \pm 559.4$  ng/mL (διάμεση: 6947.5, εύρος: 1744–21320) στους YM (οριακή στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των τριών ομάδων,  $p = 0.05$ ) (σχήμα 10). Μόνο οι ασθενείς με EK είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λιπονεκτίνης σε σχέση με τους YM ( $p = 0.02$ ).



**Σχήμα 10.** Η κατανομή των μέσων συγκεντρώσεων λιπονεκτίνης στους υγιείς μάρτυρες (HC,  $n=60$ ), στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (UC,  $n=46$ ) και σε αυτούς με νόσο του Crohn (CD,  $n=54$ ). Κάθε κύκλος αντιπροσωπεύει έναν ασθενή. Η τονισμένη μικρή οριζόντια γραμμή είναι η μέση τιμή.

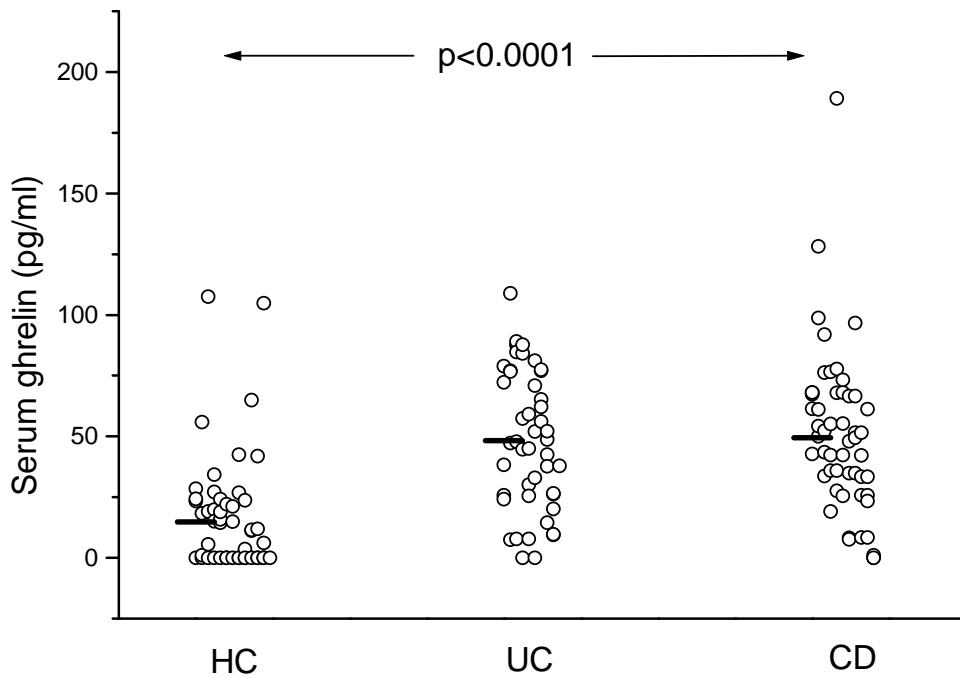
Η μέση συγκέντρωση ρεζιστίνης ορού ήταν  $21.2 \pm 2.2$  ng/mL (διάμεση: 16.5, εύρος: 6.0–71.7) στους ασθενείς με EK,  $18.7 \pm 1.6$  ng/mL (διάμεση: 14.6, εύρος: 5.6–56.7) στους ασθενείς με NC και  $11.8 \pm 0.6$  ng/mL (διάμεση: 10.7, εύρος: 5.4–23.4) στους YM (στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων,  $p = 0.0002$ ) (σχήμα 11). Η πολλαπλή σύγκριση με το Dunn's test έδειξε ότι τόσο οι ασθενείς με EK όσο και αυτοί με NC είχαν υψηλότερη συγκέντρωση ρεζιστίνης σε σχέση με τους YM ( $p < 0.01$ ).





**Σχήμα 11.** Η κατανομή των μέσων συγκεντρώσεων ρεζιστίνης στους υγιείς μάρτυρες (HC,  $n=60$ ), στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (UC,  $n=46$ ) και σε αυτούς με νόσο του Crohn (CD,  $n=54$ ). Κάθε κύκλος αντιπροσωπεύει έναν ασθενή. Η τονισμένη μικρή οριζόντια γραμμή είναι η μέση τιμή.

Η μέση συγκέντρωση γκρελίνης ορού ήταν  $48.2 \pm 4.2$  pg/mL (διάμεση: 47.5, εύρος: 0.0–108.9) στους ασθενείς με ΕΚ,  $49.4 \pm 4.6$  pg/mL (διάμεση: 48.7, εύρος: 0.0–189.1) στους ασθενείς με ΝΚ και  $14.8 \pm 3.0$  pg/mL (διάμεση: 4.6, εύρος: 0.0–107.5) στους ΥΜ (στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων,  $p < 0.0001$ ) (σχήμα 12). Η πολλαπλή σύγκριση με το Dunn's test έδειξε ότι τόσο οι ασθενείς με ΕΚ όσο και αυτοί με ΝΚ είχαν σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση γκρελίνης σε σχέση με τους ΥΜ ( $p < 0.001$ ). Η συγκέντρωση γκρελίνης ήταν υψηλότερη στους άνδρες ασθενείς με ΙΦΕΝ (55.0 pg/mL) σε σχέση με τις γυναίκες (40.3 pg/mL) ( $p = 0.02$ ) και στους ασθενείς με νόσο ΝΚ εντοπισμένη στον τελικό ειλεό σε σχέση με αυτούς που παρουσίαζαν εντόπιση μόνο στο παχύ έντερο ( $p = 0.04$ ).



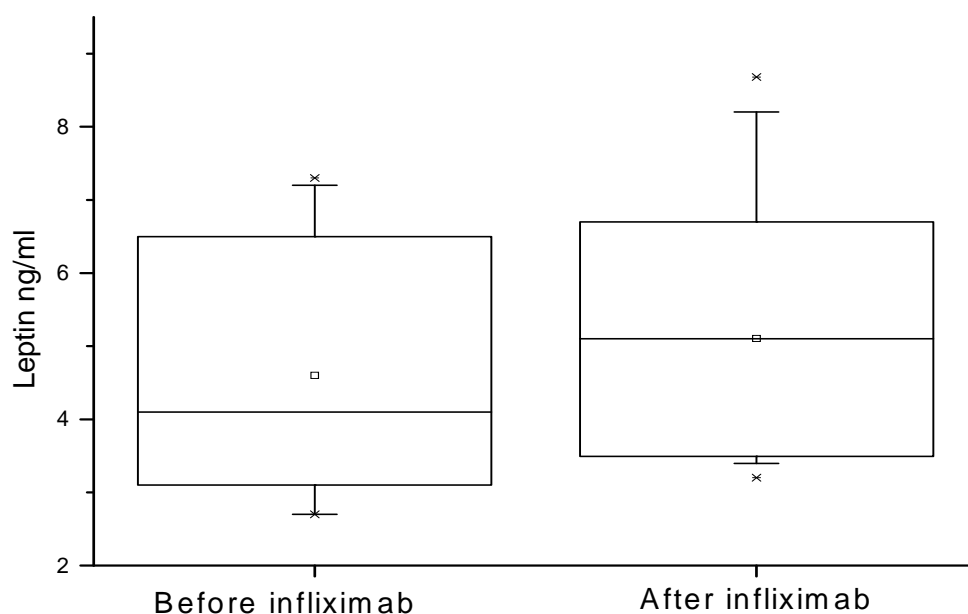
**Σχήμα 12.** Η κατανομή των μέσων συγκεντρώσεων γκρελίνης στους υγιείς μάρτυρες (HC,  $n=60$ ), στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (UC,  $n=46$ ) και σε αυτούς με νόσο του Crohn (CD,  $n=54$ ). Κάθε κύκλος αντιπροσωπεύει έναν ασθενή. Η τονισμένη μικρή οριζόντια γραμμή είναι η μέση τιμή.

Οι ασθενείς με ενεργό νόσο (είτε ΕΚ είτε ΝΚ) παρουσίασαν παρόμοια συγκέντρωση λιποκινών με τους ασθενείς με ανενεργό νόσο ( $p > 0.05$ ). Καμία άλλη συσχέτιση δε βρέθηκε μεταξύ των υπό μελέτη λιποκινών με το φύλο, τη CRP, τους κλινικούς δείκτες ενεργότητας νόσου, την εντόπιση της νόσου, τον τύπο της νόσου (στενωτικής έναντι μη στενωτικής), τα έτη από τη διάγνωση (πρώιμης έναντι όψιμης νόσου), το κάπνισμα και τη χρήση οιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής σχετικής με τη νόσο. Οι ασθενείς με  $\Delta\text{ΜΣ} < 25$  παρουσίασαν χαμηλότερη συγκέντρωση λεπτίνης ( $6.8 \text{ ng/mL}$ ) σε σχέση με τους ασθενείς με  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25$  ( $18.8 \text{ ng/mL}$ ;  $p=0.004$ ).

#### IV.B. Μελέτη επίδρασης του IFX στη συγκέντρωση των λιποκινών στους ασθενείς με ΙΦΕΝ – Ο ρόλος του TNFα

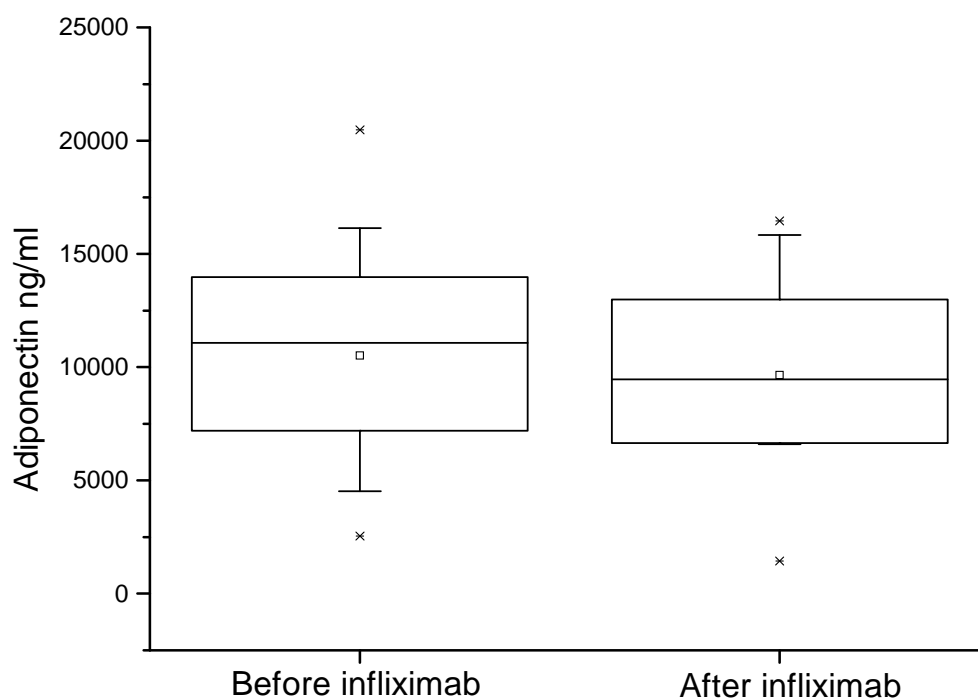
Η ενεργότητα της νόσου στους ασθενείς με NC ελαττώθηκε σημαντικά μετά την χορήγηση IFX έως την εβδομάδα 14 (μέσος CDAI  $261.6 \pm 20.6$  έναντι  $151.2 \pm 9.1$ ,  $p < 0.0001$ ). Συγκεκριμένα 8 ασθενείς ήταν σε ύφεση, 8 παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση και ένας δεν ανταποκρίθηκε στη συγκεκριμένη θεραπεία την εβδομάδα 14. Στους ασθενείς με ΕΚ παρατηρήθηκε μη σημαντική μείωση της ενεργότητας της νόσου (μέσος SCCAI  $8.7 \pm 0.6$  έναντι  $5.7 \pm 0.5$ ,  $p = 0.19$ ). Ένας ασθενής με ΕΚ δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με IFX. Η συγκέντρωση CRP μειώθηκε σημαντικά την εβδομάδα 14 (μέση τιμή  $4.8 \pm 1.4$  έναντι  $1.2 \pm 0.4$ ,  $p = 0.02$ ).

Η συγκέντρωση λεπτίνης ορού ήταν  $4.6 \pm 0.5$  ng/ml και  $5.1 \pm 0.5$  ng/ml πριν και μετά τη θεραπεία με IFX, αντίστοιχα, αποτέλεσμα μη σημαντικό ( $p = 0.41$ ) αν και υπήρξε μία αυξητική τάση (σχήμα 13).



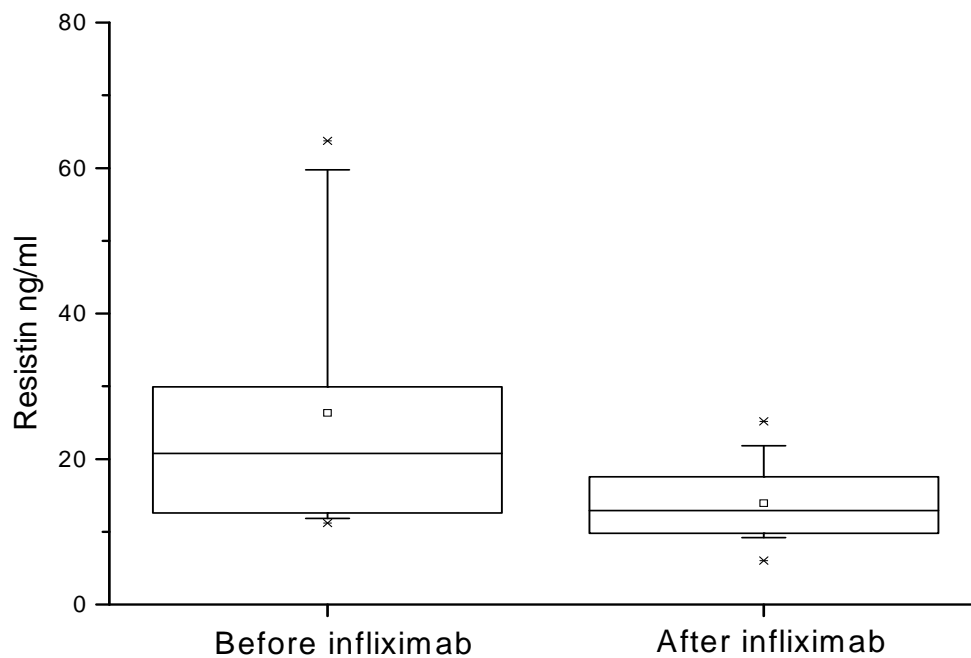
**Σχήμα 13.** Η κατανομή των μέσων συγκεντρώσεων ορού λεπτίνης στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο ( $n=20$ ) πριν και μετά τη χορήγηση infliximab. Το άνω και το κάτω «μουστάκι» αντιπροσωπεύουν την απόσταση από το άκρο των κουτιών ως την υψηλότερη και τη χαμηλότερη αντίστοιχα παρατηρηθείσα τιμή, που απέχει λιγότερο από 1.5 μήκος κουτιού από το άκρο αυτών. Τα κουτιά οριοθετούν τις συγκεντρώσεις μεταξύ του 25<sup>ου</sup> και του 75<sup>ου</sup> περσεντιλίου ενώ η οριζόντια γραμμή εντός αυτών αντιπροσωπεύει τη διάμεση τιμή.

Η συγκέντρωση λιπονεκτίνης ορού ήταν  $10513.9 \pm 1216.9$  ng/ml και  $9653.5 \pm 1031.5$  ng/ml, πριν και μετά τη θεραπεία με IFX αντίστοιχα, αποτέλεσμα επίσης μη σημαντικό ( $p=0.36$ ) αν και υπήρξε μία τάση προς μείωση (σχήμα 14).



**Σχήμα 14.** Η κατανομή των μέσων συγκεντρώσεων ορού λιπονεκτίνης στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο ( $n=20$ ) πριν και μετά τη χορήγηση infliximab. Το άνω και το κάτω «μουστάκι» αντιπροσωπεύουν την απόσταση από το άκρο των κουτιών ως την υψηλότερη και τη χαμηλότερη αντίστοιχα παρατηρηθείσα τιμή, που απέχει λιγότερο από 1.5 μήκος κουτιού από το άκρο αυτών. Τα κουτιά οριοθετούν τις συγκεντρώσεις μεταξύ του 25<sup>ου</sup> και του 75<sup>ου</sup> περσεντιλίου ενώ η οριζόντια γραμμή εντός αυτών αντιπροσωπεύει τη διάμεση τιμή.

Η συγκέντρωση ρεζιστίνης ορού ήταν  $26.3 \pm 4.1$  ng/ml and  $13.9 \pm 1.4$  ng/ml πριν και μετά τη θεραπεία με IFX αντίστοιχα με τη διαφορά να παρουσιάζει σημαντικότητα ( $p=0.004$ ) (σχήμα 15).



**Σχήμα 15.** Η κατανομή των μέσων συγκεντρώσεων ορού ρεζιστίνης στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο ( $n=20$ ) πριν και μετά τη χορήγηση infliximab. Το άνω και το κάτω «μουστάκι» αντιπροσωπεύουν την απόσταση από το άκρο των κουτιών ως την υψηλότερη και τη χαμηλότερη αντίστοιχα παρατηρηθείσα τιμή, που απέχει λιγότερο από 1.5 μήκος κουτιού από το άκρο αυτών. Τα κουτιά οριοθετούν τις συγκεντρώσεις μεταξύ του 25<sup>ου</sup> και του 75<sup>ου</sup> περσεντιλίου ενώ η οριζόντια γραμμή εντός αυτών αντιπροσωπεύει τη διάμεση τιμή.

Τα αποτελέσματα παρέμειναν παρόμοια ακόμη και όταν αποκλείστηκαν από την ανάλυση οι ασθενείς, που δεν οδηγήθηκαν σε ύφεση με τη χορήγηση IFX. Η αγωγή με IFX οδήγησε σε σημαντική αύξηση του ΔΜΣ σε όλους τους ασθενείς [ $24.3 \pm 0.8$  (εύρος 20–32) έναντι  $25.5 \pm 0.8$  (εύρος 21–32),  $p=0.006$ ]. Καμία συσχέτιση δε διαπιστώθηκε μεταξύ της αλλαγής του ΔΜΣ, της CRP, των κλινικών δεικτών ενεργότητας, της εντόπισης και του τύπου της νόσου με τις υπό μελέτη λιποκίνες. Οι ασθενείς που οδηγήθηκαν σε ύφεση μετά τη χορήγηση του IFX, παρουσίασαν παρόμοια μεταβολή στη συγκέντρωση ορού σε όλες τις υπό μελέτη λιποκίνες, σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους η νόσος παρέμεινε ενεργός.

## **V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Στην παρούσα μελέτη μετρήσαμε τη συγκέντρωση ορού τεσσάρων ορμονών (λιποκινών) στους ασθενείς με ΙΦΕΝ και συγκρίναμε τις τιμές με αντίστοιχες ΥΜ ενώ μελετήσαμε και την επίδραση του TNFα στις προαναφερθείσες λιποκίνες. Οι τελευταίες παράγονται από το ΛΛΙ είτε σε μεγάλες ποσότητες (λεπτίνη, λιπονεκτίνη και ρεζιστίνη) είτε σε ίχνη (γκρελίνη) και όλες συνδέονται στενά με τον ανθρώπινο μεταβολισμό, ο οποίος επηρεάζεται δραματικά στις ΙΦΕΝ και τη φλεγμονή, η οποία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο των νόσων αυτών. Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη, που εξέτασε τη συγκέντρωση ορού της λιπονεκτίνης, της ρεζιστίνης και της γκρελίνης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ καθώς και η πρώτη, που αξιολόγησε την επίδραση του TNFα στη λιπονεκτίνη και τη ρεζιστίνη.

Η συγκέντρωση λεπτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, κυρίως σε αυτούς με ΕΚ, σε σύγκριση με τους ΥΜ, αποτέλεσμα που περιγράφεται για πρώτη φορά. Το συμπέρασμα βέβαια αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη θετική συσχέτιση, που έχει περιγραφεί μεταξύ της λεπτίνης και της φλεγμονής<sup>181-184</sup>. Ωστόσο όμως, οι περισσότερες μελέτες της λεπτίνης ορού στους ασθενείς με ΙΦΕΝ επίσης ανέδειξαν μειωμένη συγκέντρωση<sup>198,199</sup> σε αντίθεση με τις μελέτες έκκρισης λεπτίνης από το μεσεντερικό ΛΛΙ, όπου η συγκέντρωση ήταν αυξημένη<sup>197,251</sup>. Ο TNFα αποτελεί την κυρίαρχη εμπλεκόμενη κυτταροκίνη στην εντερική φλεγμονή στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Μελέτες ανέδειξαν το διττό ρόλο του TNFα στη συγκέντρωση λεπτίνης στην οξεία (επάγει την απελευθέρωση) και τη χρόνια (μειώνει τη σύνθεση) φλεγμονή<sup>187,188,193,194,305-308</sup>. Η χαμηλότερη συγκέντρωση λεπτίνης στην ομάδα μελέτης μας θα μπορούσε να αιτιολογηθεί από την παρουσία χρονίως αυξημένης συγκέντρωσης TNFα και επομένως να αντανακλά την ευπάθεια των ασθενών αυτών στις λοιμώξεις λόγω διαταραχής των ανοσιακών μηχανισμών.

Η χορήγηση IFX δεν επηρέασε σημαντικά τη συγκέντρωση της λεπτίνης αν και υπήρξε μία σαφής αυξητική τάση. Οι Franchimont και συν διαπίστωσαν αυξημένη επίσης συγκέντρωση λεπτίνης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ μετά τη χορήγηση IFX<sup>202</sup>. Η έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας στη μελέτη μας θα μπορούσε να οφείλεται σε χρονικά εξαρτώμενες διακυμάνσεις της συγκέντρωσης λεπτίνης ορού, αφού παρήλθε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ της συλλογής δειγμάτων πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με IFX σε σχέση με το χρονικό διάστημα, που περιγράφεται στη μελέτη των Franchimont και συν (14 έναντι 4 εβδομάδων). Θα

μπορούσε δηλαδή να υποστηριχθεί ότι τις πρώτες λίγες εβδομάδες μετά την έναρξη του IFX, η λεπτίνη επηρεάζεται περισσότερο λόγω της ταχείας βελτίωσης της φλεγμονώδους κατάστασης του ασθενούς και λόγω της σημαντικής ελάττωσης του TNFα. Με την πάροδο όμως του χρόνου χορήγησης IFX, η αύξηση της λεπτίνης αμβλύνεται ακολουθώντας τη βραδύτητα στην περαιτέρω κλινική βελτίωση του ασθενούς. Εναλλακτική βέβαια εξήγηση των αποτελεσμάτων μας θα μπορούσε να αποτελεί και ο μικρός αριθμός ασθενών της ομάδας μελέτης.

Η σχέση της λεπτίνης με την ανορεξία και την απώλεια ΣΒ, στοιχεία ιδιαίτερος κοινά στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, έχει επίσης μελετηθεί αλλά τα αποτελέσματα είναι συγκεχυμένα<sup>197-200</sup>. Εμείς απλά διαπιστώσαμε μία θετική συσχέτιση της λεπτίνης με τον υψηλό ΔΜΣ (παχύσαρκα άτομα), όπως και αναμενόταν. Η έλλειψη οιασδήποτε συσχέτισης της συγκέντρωσης λεπτίνης ορού με το χαμηλό ΔΜΣ, και την ενεργότητα της νόσου απομακρύνουν το ενδεχόμενο η παρατηρούμενη μεταβολή της λεπτίνης να είναι επιφανόμενο των ΙΦΕΝ και ενισχύουν την πιθανότητα να πρόκειται για πρωτογενή μεταβολή αυτής στις συγκεκριμένες νόσους.

Η συγκέντρωση λιπονεκτίνης ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους ΥΜ με τη διαφορά να αγγίζει τα όρια στατιστικής σημαντικότητας. Ειδικότερα όμως στους ασθενείς με ΕΚ η διαφορά ήταν σημαντική σε σχέση με τους ΥΜ. Το αποτέλεσμα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με μελέτες, που βρίσκουν αυξημένη τη συγκέντρωση της λιπονεκτίνης στο μεσεντερικό ΛΛΙ των ασθενών με ΙΦΕΝ<sup>250,251</sup>. Η χαμηλότερη συγκέντρωση, η οποία παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ΝC σε σχέση με αυτούς με ΕΚ θα μπορούσε να αποδοθεί στην ισχυρότερη αναστολή της παραγωγής της λιπονεκτίνης από τον TNFα στην ΝC. Εναλλακτικά, η υψηλή συγκέντρωση στην ΕΚ θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει έναν αντιροπιστικό μηχανισμό στη δράση του TNFα.

Η χορήγηση IFX είχε ως αποτέλεσμα τη μη σημαντική μεταβολή της συγκέντρωσης λιπονεκτίνης ορού αν και υπήρξε μία πτωτική τάση. Η χορήγηση IFX σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα<sup>309</sup> και ιντερφερόνης-α σε ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό της ηπατίτιδας Β και C<sup>310</sup> οδήγησε σε μακροχρόνια ελάττωση της συγκέντρωσης λιπονεκτίνης ορού.

Φαίνεται λοιπόν ότι ο ρόλος της λιπονεκτίνης στις ΙΦΕΝ παρουσιάζει δύο πρόσωπα. Σε τοπικό επίπεδο, η λιπονεκτίνη παράγεται σε αφθονία από τα πολλά μικρού μεγέθους λιποκύτταρα κατόπιν διέγερσης από τον υπερ-εκφρασθέντα στον

υπετροφικό μεσεντερικό ΛΛΙ PPAR $\gamma$ <sup>148</sup>. Κατόπιν, η παραχθείσα λιπονεκτίνη ασκεί την αντι-φλεγμονώδη δράση της μέσω της αλληλεπίδρασής της με τον PPAR $\gamma$  στα λιποκύτταρα και στα ιστικά μακροφάγα. Η περίσσεια παραγωγή λιπονεκτίνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης αυτής στον ορό, κατάσταση που λειτουργεί αντιρροπιστικά έναντι της συστηματικής φλεγμονής επηρεάζοντας τη λειτουργία των μονοκυττάρων του αίματος<sup>311</sup>. Η αντίθετη θεωρία υποστηρίζει ότι σε συγκεκριμένο φλεγμονώδες περιβάλλον η παραχθείσα λιπονεκτίνη δρα ως προ-φλεγμονώδης λιποκίνη διαιωνίζοντας τη χρόνια φλεγμονή τοπικά και συστηματικά, προάγοντας την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών είτε από τα μακροφάγα είτε από τα επιθηλιακά κύτταρα. Η αναστολή του TNF $\alpha$  οδηγεί σε ελάττωση της συγκέντρωσης λιπονεκτίνης ορού πιθανά λόγω αύξησης του ΔΜΣ στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε ύφεση<sup>312</sup>.

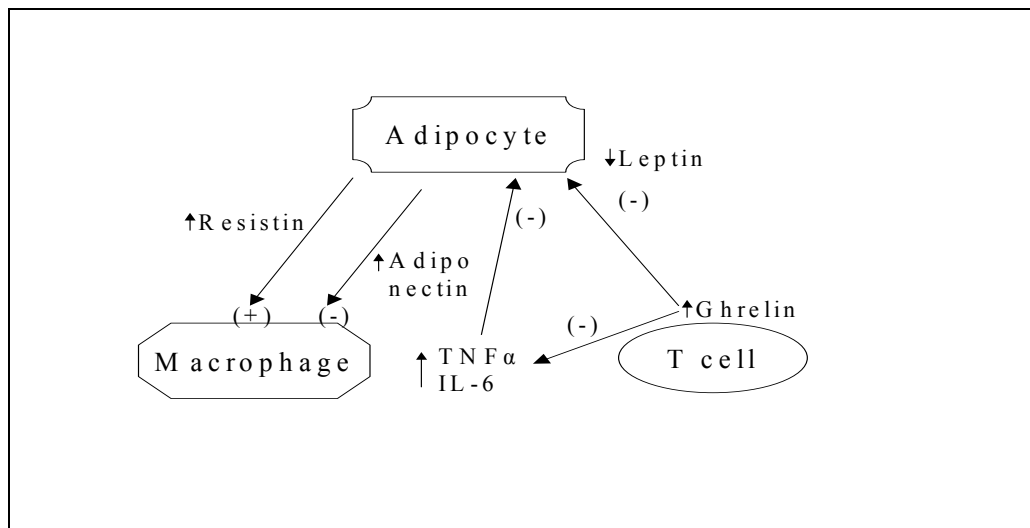
Στην ΕΚ ο πιθανός ρόλος της αυξημένης συγκέντρωσης λιπονεκτίνης είναι πιο ασαφής. Τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου αποτελούν βασική θέση έκφρασης και παραγωγής τόσο του μορίου της λιπονεκτίνης όσο και των υποδοχέων αυτής υποδηλώνοντας την ύπαρξη μιας πιθανής αυτοκρινούς αγκύλης δράσης. Παραμένει βέβαια ακόμη αναπόδεικτο το εάν η παραχθείσα λιπονεκτίνη δρα ως αντι-φλεγμονώδης (ανταγωνιζόμενη την παραγωγή ΙΛ-8; προάγοντας την αγγειογένεση;) ή ως προ-φλεγμονώδης παράγων (ενισχύοντας την παραγωγή MIP-2 και ΙΛ-6; συνδεδεμένη με αυξητικούς παράγοντες που είναι σημαντικοί στη διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού του παχέος εντέρου; συνδεδεμένη με το βακτηριακό ΛΠΣ και τροποποιώντας την ανοχή έναντι των βακτηριακών αντιγόνων;).

Η συγκέντρωση ορού ρεζιστίνης ήταν σημαντικά πιο αυξημένη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους ΥΜ. Το αποτέλεσμα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με την αυξημένη συγκέντρωση ρεζιστίνης που παρατηρήθηκε στο μεσεντερικό ΛΛΙ ασθενών, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για NC σε σχέση με αυτούς, που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του παχέος εντέρου<sup>251</sup>. Η χορήγηση IFX οδήγησε στη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης ορού ρεζιστίνης στη μελέτη μας. Θα μπορούσαμε λοιπόν να συμπεράνουμε, ότι η ρεζιστίνη αποτελεί έναν ισχυρό προ-φλεγμονώδη παράγοντα, ο οποίος είναι ιδιαίτερα αυξημένος στους ασθενείς με ΙΦΕΝ τόσο τοπικά όσο και συστηματικά ακολουθώντας τον καταρράκτη της φλεγμονής. Αναστέλλοντας τη δράση του TNF $\alpha$ , η συγκέντρωση ρεζιστίνης ελαττώνεται μάλλον μέσω υπερ-έκφρασης του PPAR $\gamma$ .



Η συγκέντρωση γκρελίνης ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους ΥΜ. Το εύρημα αυτό μάλιστα έρχεται σε συμφωνία με τη χαμηλότερη συγκέντρωση λεπτίνης στους ασθενείς αυτούς τονίζοντας την αντίστροφη σχέση, που υπάρχει στη δράση των δύο αυτών λιποκινών.

Συμπερασματικά, βρήκαμε αυξημένη συγκέντρωση ορού λιπονεκτίνης, ρεζιστίνης και γκρελίνης και μειωμένη συγκέντρωση ορού λεπτίνης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους ΥΜ. Η χορήγηση IFX οδήγησε στη μη σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης ορού λεπτίνης, στη μη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης ορού λιπονεκτίνης και στη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης ορού ρεζιστίνης. Τα αποτελέσματά μας αυτά σε συνδυασμό με τα περιγραφέντα διεθνώς στη βιβλιογραφία, υποδηλώνουν τη σημαντική αλληλεπίδραση των υπό μελέτη λιποκινών στις ΙΦΕΝ όπως αυτή αναπαρίσταται στο σχήμα 16. Νεότερες μελέτες, οι οποίες θα εστιάσουν κυρίως στον εντερικό ιστό πιστεύουμε ότι θα διαφωτίσουν περισσότερο το ρόλο των λιποκινών στις ΙΦΕΝ και θα δείξουν εάν η ρεζιστίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας κλινικός δείκτης παρακολούθησης των φλεγμονωδών αλλαγών στις νόσους αυτές.



**Σχήμα 16.** Ένα θεωρητικό μοντέλο αλληλεπίδρασης μεταξύ των T-λεμφοκυττάρων, των λιποκυττάρων και των ιστικών μακροφάγων στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους. Η αυξημένη παραγωγή ρεζιστίνης από τα λιποκύτταρα (↑) προκαλεί την αυξημένη παραγωγή TNFα και IL-6 από τα μακροφάγα. Η λιπονεκτίνη και η γκρελίνη ανταγωνίζονται (↓) την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών επίσης από τα μακροφάγα. Η παραγωγή λεπτίνης αναστέλλεται τόσο από την γκρελίνη όσο και από τον TNFα, IL, ιντερλευκίνη; TNFα, tumor necrosis factor alpha.

## Μελλοντικές προοπτικές

Ο ρόλος της λεπτίνης φαίνεται να είναι θεμελιώδης στις αυτοάνοσες νόσους, που επάγονται από την Th1 ανοσολογική απόκριση, όπως είναι η NC. Η κατασκευή και κλινική χρήση κάποιου μορίου, το οποίο θα έχει την ικανότητα να δεσμεύει τη λεπτίνη μην επιτρέποντας της να ασκήσει τις περιφερικές της δράσεις (αντι-λεπτίνη ή αντι-ObRb αντίσωμα), θα μπορούσε να οδηγήσει στη βελτίωση της χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας στις ΙΦΕΝ. Βέβαια, δεν μπορούμε να προβλέψουμε την επίδραση ενός τέτοιου μορίου στη σχέση φυσικής-επίκτητης ανοσίας.

Οι πολλαπλές δράσεις της λιπονεκτίνης επηρεάζονται από τις διάφορες ισομορφές του μορίου. Από το άθικτο μόριο μπορεί να προκύψει η σφαιρική ισομορφή με την επίδραση ειδικής ελαστάσης παραγόμενης από τα πολυμορφοπύρηνα, τα οποία βρίσκονται σε αφθονία στην εντερική φλεγμονή. Η μέτρηση της συγκέντρωσης και της mRNA έκφρασης της λιπονεκτίνης στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού αυλού των ασθενών με ΙΦΕΝ και των ΥΜ θα μπορούσε να αποτελέσει το πρώτο βήμα διαλεύκανσης του ρόλου της συγκεκριμένης λιποκίνης. Προς αυτήν την κατεύθυνση θα μπορούσε να συμβάλει και ο καθορισμός των συμπλεγμάτων – μικρού ή μεγάλου μοριακού βάρους – που κυριαρχούν στο έντερο. Τέλος, η μελέτη διαφόρων μονο-νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (single nucleotide polymorphisms, SNPs) του γονιδίου της λιποκίνης θα μπορούσε να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες. Στο μεταβολικό σύνδρομο μάλιστα, η ελαττωμένη συγκέντρωση λιπονεκτίνης έχει συσχετιστεί με την παρουσία τέτοιων πολυμορφισμών<sup>313</sup>.

Η ρεζιστίνη δείχνει να αποτελεί ισχυρότερο μεσολαβητή της φλεγμονώδους διεργασίας σε σχέση με τη λεπτίνη και τη λιπονεκτίνη. Υπάρχουν όμως και περισσότερα αδιευκρίνιστα σημεία σχετικά με το ρόλο της στη φλεγμονή σε σχέση με τις άλλες δύο λιποκίνες. Καταρχήν η συμβολή των χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους ισομορφών στη φλεγμονή δεν έχει διαλευκανθεί. Μερικές βιολογικές δράσεις της ρεζιστίνης απαιτούν την ολιγομεροποίηση του μορίου της όπως στον καρδιακό μυ σε αντίθεση με το ρόλο της στο ήπαρ<sup>314</sup>. Επίσης συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί μεταβάλλουν τη συμπεριφορά της ρεζιστίνης σε διάφορα φλεγμονώδη περιβάλλοντα αλλά και στον ορό<sup>315-317</sup>. Η διερεύνηση τυχόν mRNA έκφρασης και παραγωγής ρεζιστίνης στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα κάτω από συνθήκες φλεγμονής θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τυχόν διαφορά στη συμπεριφορά της συγκεκριμένης λιποκίνης στη NC σε σχέση με την ΕΚ. Η ανεύρεση

του κύριου κυτταρικού υποπληθυσμού (λιποκύτταρα ή μακροφάγα), που παράγει ρεζιστίνη στο μεσεντερικό ΛΛΙ, θα συμβάλει στον καθορισμό του κυτταρικού στόχου για τυχόν θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ο ρόλος της γκρελίνης ως ενός προ- ή αντι-φλεγμονώδους μορίου είναι ακόμη αδιευκρίνιστος στις φλεγμονώδεις διεργασίες του πεπτικού συστήματος αν και στο πλείστον των μελετών η ενδογενής συγκέντρωσή της σε αυτές τις καταστάσεις είναι αυξημένη. Το κατά πόσον όμως η αυξημένη αυτή συγκέντρωση δρα θεραπευτικά ή όχι απαιτεί περισσότερη έρευνα. Επίσης σημαντική συμβολή στη διαλεύκανση του ρόλου της γκρελίνης στις ΙΦΕΝ θα έχει και ο προσδιορισμός αυτής στο μεσεντερικό ΛΛΙ, αν λάβουμε υπ' όψη τη μεγάλη ποσότητα γκρελίνης που μπορούν να παράγουν τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος κάτω από καταστάσεις διέγερσης.

## **VI. ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι (ΙΦΕΝ) αποτελούν χρόνιες υποτροπιάζουσες φλεγμονώδεις παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα. Ήδη από την εποχή του Dr Burill B.Crohn είχε επισημανθεί η χαρακτηριστική υπερτροφική εμφάνιση του μεσεντερίου λιπώδους ιστού (ΛΙ) στη νόσο που φέρει το όνομά του (λιπώδες περιτύλιγμα). Τα τελευταία δέκα έτη έχει αναδειχθεί ένας επιπλέον ρόλος για το λευκό λιπώδη ιστό (ΛΛΙ) και αφορά την παραγωγή κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες μακρομορίων, των «λιποκινών», που συμμετέχουν ενεργά στο μηχανισμό της φλεγμονής. Μεταξύ αυτών κυρίαρχη θέση διατηρούν η λεπτίνη, η λιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη και η γκρελίνη.

Η λεπτίνη (leptin) παράγεται αποκλειστικά από το ΛΙ. Αποτελεί ένα σημαντικό ρυθμιστή της όρεξης και του μεταβολισμού ενώ αυξάνεται σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η λιπονεκτίνη (adiponectin) εκκρίνεται υπό φυσιολογικές συνθήκες επίσης αποκλειστικά από το ΛΛΙ. Επάγει τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων στους μυς και βελτιώνει το μεταβολισμό της γλυκόζης αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επιπρόσθετα εμποδίζει την εξέλιξη της φλεγμονής και ίσως της αθηρογένεσης. Η ρεζιστίνη (resistin) δεν παράγεται αποκλειστικά από το ΛΛΙ και φαίνεται να διατηρεί διαφορετικό ρόλο στην ανοχή στην ινσουλίνη, που παρατηρείται στους παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η συγκέντρωση της ρεζιστίνης στο πλάσμα μειώνεται στη νηστεία και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα με την πρόσληψη τροφής. Η γκρελίνη (ghrelin) αποτελεί το φυσικό ενδογενές υπόστρωμα των εκκριταγωγών υποδοχέων της αυξητικής ορμόνης (GHS-Rs). Ο ρόλος της περιλαμβάνει την επαγωγή της έκκρισης αυξητικής ορμόνης, προλακτίνης και αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης, την ορεξιογόνο δράση και τη συμμετοχή στην ενεργειακή ομοιόσταση. Ο ρόλος της λιπονεκτίνης, της ρεζιστίνης και της γκρελίνης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι άγνωστος.

Στην παρούσα διατριβή διερευνήθηκαν (α) η μεταβολή της συγκέντρωσης ορού της λεπτίνης, λιπονεκτίνης, ρεζιστίνης και γκρελίνης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με ΥΜ καθώς και η συσχέτιση της μεταβολής αυτής με τους δείκτες φλεγμονής και τις κλινικές παραμέτρους της νόσου, (β) η ύπαρξη σχέσης μεταξύ των λιποκινών με τις γνωστές διαταραχές στην όρεξη, τη θρέψη και το δείκτη μάζας σώματος και (γ) η μεταβολή της συγκέντρωσης ορού των υπό μελέτη λιποκινών σε ασθενείς με ΙΦΕΝ πριν και μετά την έναρξη αγωγής με infliximab (IFX).

Η συγκέντρωση λεπτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, κυρίως σε αυτούς με ελκώδη κολίτιδα, σε σύγκριση με τους ΥΜ. Η χορήγηση IFX δεν επηρέασε σημαντικά τη συγκέντρωση της λεπτίνης αν και υπήρξε μία σαφής αυξητική τάση. Η συγκέντρωση λιπονεκτίνης ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους ΥΜ με τη διαφορά να αγγίζει τα όρια στατιστικής σημαντικότητας. Η χορήγηση IFX είχε ως αποτέλεσμα τη μη σημαντική μεταβολή της συγκέντρωσης λιπονεκτίνης ορού αν και υπήρξε μία πτωτική τάση. Η συγκέντρωση ορού ρεζιστίνης ήταν σημαντικά πιο αυξημένη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους ΥΜ. Η χορήγηση IFX οδήγησε στη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης ορού ρεζιστίνης στη μελέτη μας. Η συγκέντρωση γκρελίνης ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους ΥΜ. Δε διαπιστώθηκε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υπό μελέτη λιποκινών και των δεικτών φλεγμονής και των κλινικών παραμέτρων της νόσου, υποδηλώνοντας τον πρωτογενή χαρακτήρα της μεταβολής της συγκέντρωσης ορού των ορμονών αυτών.

Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής περιγράφουν τις σημαντικές μεταβολές, που υφίστανται οι υπό μελέτη λιποκίνες στους ασθενείς με ΙΦΕΝ αλλά και τη σημαντική επίδραση, που ασκεί στα συγκεκριμένα μόρια η χορήγηση αντι-TNFα βιολογικών παραγόντων. Αναδεικνύεται λοιπόν ο σημαντικός ρόλος, που φαίνεται να παίζει ο ΛΛΙ στις ΙΦΕΝ προσφέροντας το επιστημονικό πεδίο για περαιτέρω έρευνα.

## **VI. SUMMARY**

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic relapsing diseases of the digestive system. Dr Burill B Crohn was the first, who observed the characteristic hypertrophic appearance of the mesenteric white adipose tissue (WAT) in the disease that bears his name (fat wrapping). During the last 10 years, a new role has been revealed for WAT and deals with the production, under certain circumstances, of highly active molecules, collectively known as “adipokines”, which participate in the inflammatory process. Among these products, four hormones, leptin, adiponectin, resistin and ghrelin seem to hold a pivotal role.

Leptin is exclusively produced by adipose tissue. It is a crucial regulator of appetite and metabolism. It is increased in various inflammatory conditions. Adiponectin is also secreted, under normal condition, from the adipose tissue. It induces  $\beta$ -oxidation of fatty acids in the muscles and improves glucose metabolism by increasing tissue sensitivity to insulin. It also prevents the evolution of inflammation and possibly atheromatosis. Resistin is not exclusively produced by WAT and seems to hold an ambiguous role in insuline resistance. Ghrelin is the endogenous substrate of growth hormone secretagogue receptors (GHS-Rs). Its role includes the induction of growth hormone, adrenocorticotropin hormone and prolactin secretion, the induction of appetite and the participation in energy homeostasis. The role of adiponectin, resistin and ghrelin in the IBD patients is unknown.

In the present study, we investigated (a) serum concentration of leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in IBD patients compared to healthy controls (HC) and its relationship with markers of inflammation and disease clinical parameters, (b) the existence of any relationship between measured adipokines and the appetite and body mass index disorders observed in IBD patients and (c) serum concentration of leptin, adiponectin and resistin in IBD patients before and after infliximab (IFX) treatment.

Leptin concentration was lower in the IBD patients, especially those with ulerative colitis, compared to HC. IFX therapy led to a non significant increase in leptin concentration. Adiponectin concentration was higher in the IBD patients. IFX therapy led to a non significant decrease in adiponectin concentration. Resistin and ghrelin concentration was particularly higher in the IBD patients compared to HC. IFX treatment resulted in a significant decrease in resistin concentration. No relationship was found between the above mentioned adipokines and the markers of

inflammation or the clinical parameters of the disease, indicating the primary nature of the alteration of their serum concentration.

The results of the present study describe the significant change that is observed in the serum concentration of leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in the IBD patients compared to HC and also the crucial impact that anti-TNF $\alpha$  agents exert on these molecules. So through these results, the important role of WAT in IBD is revealed offering an open scientific field for further investigation.

## **VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640.
2. Nguyen GC, Torres, EA, Regueiro M, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1012-1023.
3. Heresbach D, Gulwani-Akolkar B, Lesser M, et al. Anticipation in Crohn's disease may be influenced by gender and ethnicity of the transmitting parent. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2368-2372.
4. Gismera CS, Aladren BS. Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5491-5498.
5. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun* 2005; 6: 637-645.
6. Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1342-1352.
7. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 277-286.
8. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 40-46.
9. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588-1594.
10. Soderholm JD, Olaison G, Peterson KH, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 307-313.
11. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000; 68: 7010-7017.
12. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005; 129: 50-65.



13. Baumgart DC, Metzke D, Schmitz J, et al. Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells. *Gut* 2005; 54: 228–236.
14. Cruickshank SM, McVay LD, Baumgart DC, et al. Colonic epithelial cell mediated suppression of CD4 T cell activation. *Gut* 2004; 53: 678–684.
15. Nakazawa A, Dotan I, Brimnes J, et al. The expression and function of costimulatory molecules B7H and B7-H1 on colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2004; 126: 1347–1357.
16. Ina K, Itoh J, Fukushima K, et al. Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance. *J Immunol* 1999; 163: 1081–1090.
17. Martin B, Banz A, Bienvenu B, et al. Suppression of CD4+ T lymphocyte effector functions by CD4+CD25+ cells in vivo. *J Immunol* 2004; 172: 3391–3398.
18. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231–234.
19. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354: 610–621.
20. Keshavarzian A, Banan A, Farhadi A, et al. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 720–728.
21. Kirkegaard T, Hansen A, Bruun E, Brynskov J. Expression and localisation of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fistulae of patients with Crohn's disease. *Gut* 2004; 53: 701–709.
22. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behavior of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777-782.
23. Loftus EV Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 51-60.
24. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-250.
25. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100: 350-358.

26. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1137-1146.
27. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
28. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A.
29. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, and Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444.
30. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
31. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 27-32.
32. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30: 983-989.
33. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-963.
34. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262-267.
35. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2: 1041-1048.
36. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scan J Gastroenterol* 1978; 13: 833-837.
37. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. *BMJ* 1989; 298: 82-86.

38. Seo M, Okada M, Yao T, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 971-976.
39. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe active ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
40. Walmsey RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43: 29-32.
41. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the  $\alpha 4\beta 7$  integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499-2507.
42. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *BMJ* 1964; 1: 89-92.
43. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized trial. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-1629.
44. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476.
45. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1429-1435.
46. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Hurt RD. Transdermal nicotine for ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 491-493.
47. Sandborn WJ, Sands BE, Wolf DC, et al. Repifermin (keratinocyte growth factor-2) for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1355-1364.
48. Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Daclizumab, a humanized monoclonal antibody to the interleukin-2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Gut* 2006; 55: 1568-1574.
49. Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1894-1898.
50. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 512-530.

51. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786.
52. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657.
53. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl I): i16-i35.
54. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 24-62.
55. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000; 119: 1148-1157.
56. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-1197.
57. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-1035.
58. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
59. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549.
60. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885.
61. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-869.
62. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-873.
63. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 Crohn's disease patients: results from a single center cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500.

64. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476.
65. Frühbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol* 2008; 456: 1-22.
66. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-359.
67. Dani C. Embryonic stem cell-derived adipogenesis. *Cells Tissues Organs* 1999; 165: 173-180.
68. Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2002; 8: 442-447.
69. Urs S, Smith C, Campbell B, et al. Gene expression profiling in human preadipocytes and adipocytes by microarray analysis. *J Nutr* 2004; 134: 762-770.
70. Schäffler A, Müller-Lander U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006; 27: 449-467.
71. Schäffler A, Schölmerich J, Buechler C. The role of 'adipotropins' and the clinical importance of a potential hypothalamic-pituitary-adipose axis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 374-383.
72. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-2119.
73. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-850.
74. Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T, et al. Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1194-1199.
75. Juge-Aubry CE, Somm E, Giusti V, et al. Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes* 2003; 52: 1104-1110.
76. Maury E, Ehala-Aleksejev K, Guiot Y, et al. Adipokines over secreted by omental adipose tissue in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E656-665.

77. Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R. Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 2002; 169: 642-646.
78. Skurk T, Kolb H, Müller-Scholze S, et al. The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 863-868.
79. Herder C, Hauner H, Kempf K, et al. Constitutive and regulated expression and secretion of interferon-gamma-inducible protein 10 (IP-10/CXCL10) in human adipocytes. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 403-410.
80. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1267-1273.
81. Gerhardt CC, Romero IA, Canello R, et al. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 175: 81-92.
82. Hirokawa J, Sakaue S, Tagami S, et al. Identification of macrophage migration inhibitory factor in adipose tissue and its induction by tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 94-98.
83. Kilroy GE, Foster SJ, Wu X, et al. Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: expression of angiogenic, hematopoietic and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol* 2007; 212: 702-709.
84. Wabitsch M, Heinze E, Debatin KM, Blum WF. IGF-1 and IGFBP-3 expression in cultured human preadipocytes and adipocytes. *Horm Metab Res* 2000; 32: 555-559.
85. Levine JA, Jensen MD, Eberhardt NL, O'Brien T. Adipocyte macrophage colony-stimulating factor is a mediator of adipose tissue growth. *J Clin Invest* 1998; 101: 1557-1564.
86. Peeraully MR, Jenkins JR, Trayhurn P. NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E331-339.
87. Lolmède K, Durand de Saint Front V, Galitzky J. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1187-1195.
88. Schäffler A, Fürst A, Büchler C, et al. Vascular endothelial growth factor secretion from mesenteric adipose tissue and from creeping fat in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1419-1423.

89. Weigert J, Neumeier M, Schaffler A, et al. The adiponectin paralog CORS-26 has anti-inflammatory properties and is produced by human monocytic cells. *FEBS Lett* 2005; 579: 5565-5570.
90. Stephens JM, Butts MD, Pekala PH. Regulation of transcription factor mRNA accumulation during 3T3-L1 preadipocyte differentiation by tumour necrosis factor- $\alpha$ . *J Mol Endocrinol* 1992; 9: 61-72.
91. Cook KS, Min HY, Johnson D. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science* 1987; 237: 402-405.
92. Gabrielsson BG, Johansson JM, Lönn M, et al. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. *Obes Res* 2003; 11:699-708.
93. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1500: 88-96.
94. Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, et al. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 106-110.
95. Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, et al. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999; 17:555-560.
96. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3925-3929.
97. Johnson JR, Game PA, Head RJ, Frewin DB. The expression and localisation of the angiotensin-converting enzyme mRNA in human adipose tissue. *Blood Press* 1994; 3: 72-75.
98. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356-362.
99. Bao Y, Bing C, Hunter L, et al. Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (SGBS) adipocytes. *FEBS Lett* 2005; 579: 41-47.
100. Bellemare V, Laberge P, Noël S, et al. Differential estrogenic 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity and type 12 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase expression levels in preadipocytes and differentiated adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 114: 129-134.

101. Tomlinson JW, Sinha B, Bujalska I, et al. Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue is not increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5630-5635.
102. Chiellini C, Santini F, Marsili A, et al. Serum haptoglobin: a novel marker of adiposity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2678-2683.
103. Brönnegård M, Arner P, Hellström L, et al. Glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in different regions of human adipose tissue. *Endocrinology* 1990; 127: 1689-1696.
104. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.
105. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-546.
106. Bekri S, Gual P, Anty R, et al. Increased adipose tissue expression of hepsidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006; 131: 788-796.
107. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E1253-1261.
108. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
109. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430.
110. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokines in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10610-10615.
111. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007; 282: 28175-28188.
112. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.



113. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapédesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004; 53: 1285-1292.
114. Charrière G, Cousin B, Arnaud E, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9850-9855.
116. Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. *Nat Med* 2004; 10: 126-127.
117. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1847-1856.
118. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355-365.
119. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006; 27: 762-778.
120. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology* 2007; 132: 2103-2115.
121. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 547-566.
122. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 313-325.
123. Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J, et al. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. *J Mol Endocrinol* 2009; 43: 11-18.
124. Walsh K. Adipokines, myokines and cardiovascular disease. *Circ J* 2009; 73: 13-18.
125. Ercin CN, Dogru T, Erdem G, et al. Adipocytokine levels in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 470-471.
126. Perrier S, Caldefie-Chezet F, Vasson MP. IL-1 family in breast cancer: potential interplay with leptin and other adipocytokines. *FEBS Lett* 2009; 583: 259-265.
127. Hursting SD, Lashinger LM, Wheatley KW, et al. Reducing the weight of cancer: mechanistic targets for breaking the obesity-carcinogenesis link. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 659-669.
128. Wang J, Brymora J, George J. Roles of adipokines in liver injury and fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 47-57.

129. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(Suppl 1): S64-73.
130. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14: 741-751.
131. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia and the endocrine and signalling role of white adipose tissue. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 267-276.
132. Axelsson J. The emerging biology of adipose tissue in chronic kidney disease: from fat to facts. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3041-3046.
133. Shuster EA. Hormonal influences in multiple sclerosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 318: 267-311.
134. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 185-192.
135. Matarese G, Mantzoros C, La Cava A. Leptin and adipocytokines: bridging the gap between immunity and atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 3676-3680.
136. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 716-724.
137. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783.
138. Schäffler A, Schölmerich J, Büchler C. Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue-emerging role in intestinal and mesenteric diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 273-280.
139. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 72-75.
140. Crohn BB, Ginzburg L, Openheimer GD. Regional ileitis: a clinical and pathological entity. *JAMA* 1932; 99: 1323-1329.
141. Weakley FL, Turnbull RB. Recognition of regional ileitis in the operating room. *Dis Colon Rectum* 1971; 14: 17-23.
142. Sheehan AL, Warren BF, Gear MW, et al. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg* 1992; 79: 955-958.
143. Peyrin-Biroulet L, Chamaillard M, Gonzalez F, et al. Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hall mark or an innocent bystander? *Gut* 2007; 56: 577-583.

144. Golder WA. The "creeping fat sign"-really diagnostic for Crohn's disease? *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 1-4.
145. Maccioni F, Bruni A, Viscido A, et al. MR imaging in patients with Crohn disease: value of T2- versus T1-weighted gadolinium-enhanced MR sequences with use of an oral superparamagnetic contrast agent. *Radiology* 2006; 238: 517-530.
146. Liu KH, Chan YL, Chan WB, et al. Sonographic measurement of mesenteric fat thickness is a good correlate with cardiovascular risk factors: comparison with subcutaneous and preperitoneal fat thickness, magnetic resonance imaging and anthropometric indexes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1267-1273.
147. Liu YB, Liang CH, Zhang ZL, et al. Crohn disease of small bowel: multidetector row CT with CT enteroclysis, dynamic contrast enhancement, CT angiography, and 3D imaging. *Abdom Imaging* 2006; 31: 668-674.
148. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 73-81.
149. Gonzalez F, Rousseaux C, Dubuquoy L, et al. Expression of C-reactive protein in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl. 2): A29.
150. Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by CT enterography: correlation with endoscopic severity and C-reactive protein. *Gut* 2006; 55: 1561-1567.
151. Dubuquoy L, Dharancy S, Nutten S, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid X receptor heterodimer in hepatogastroenterological diseases. *Lancet* 2002; 360: 1410-1418.
152. Gay J, Tachon M, Neut C, et al. Mesenteric adipose tissue is colonized by bacterial flora and expresses pathogen recognition receptors in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 2): A503.
153. Pond CM. Long-term changes in adipose tissue in human disease. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 365-374.
154. Gambero A, Marostica M, Abdalla Saad MJ, Pedrazzoli J. Mesenteric adipose tissue alterations resulting from experimental reactivated colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1357-1364.
155. Miller KK, Biller BM, Lipman JG, et al. Truncal adiposity, relative growth hormone deficiency and cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 768-774.

156. Farthing MJ, Campbell CA, Walker-Smith J, et al. Nocturnal growth hormone and gonadotrophin secretion in growth retarded children with Crohn's disease. *Gut* 1981; 22: 933-938.
157. Katznelson L, Fairfield WP, Zeizafoon N, et al. Effects of growth hormone secretion on body composition in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5468-5472.
158. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human analogue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
159. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282.
160. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004; 81: 223-241.
161. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407-1433.
162. Hill RA, Margetic S, Pegg GG, Gazzola C. Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 765-770.
163. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1023-1033.
164. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
165. Ballinger A. Divergency of leptin response in intestinal inflammation. *Gut* 1999; 44: 588-589.
166. Hellstrom P, Geliebter A, Naslund E, et al. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br J Nutr* 2004; 92, Suppl.1: S47-S57
167. Lago R, Gomez R, Lago F, et al. Leptin beyond body weight regulation – Current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol* 2008; 252: 139-145.
168. Matarese G, Leiter EH, La Cava A. Leptin in autoimmunity: many questions, some answers. *Tissue Antigens* 2007; 70: 87-95.
169. Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.

170. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
171. Dixit VD, Mielenz M, Taub DD, Parvizi N. Leptin induces growth hormone secretion from peripheral blood mononuclear cells via a protein kinase C- and nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology* 2003; 144: 5595-5603.
172. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates pro-inflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12: 57-65.
173. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001; 167: 4593-4599.
174. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, et al. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukoc Biol* 2001; 69: 414-418.
175. Tian Z, Sun R, Wei H, Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 297-302.
176. De Rosa V, Procaccini C, Cali G, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity* 2007; 26: 241-255.
177. Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, et al. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming. *J Immunol* 2005; 174: 6820-6828.
178. Lam QL, Liu S, Cao X, Lu L. Involvement of leptin signaling in the survival and maturation of bone marrow-derived dendritic cells. *Eur J Immunol* 2006; 36: 3118-3130.
179. Lam QL, Zheng BJ, Jin DY, et al. Leptin induces CD40 expression through the activation of Akt in murine dendritic cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 27587-27597.
180. Gabay C, Dreyer M, Pellegrinelli N, et al. Leptin directly induces the secretion of interleukin 1 receptor antagonist in human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 783-791.
181. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231-1238.
182. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinaemia. *Atherosclerosis* 2003; 170: 21-29.

183. Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, et al. A protective effect of adiponectin against oxidative stress in Japanese Americans: the association between adiponectin or leptin and urinary isoprostane. *Metabolism* 2005; 54: 194-199.
184. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, et al., Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002; 90: 711–718.
185. Grunfield C, Zhao C, Fuller J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996; 97: 2152-2157.
186. Janik JE, Curti BD, Considine RV et al. Interleukin 1 alpha increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3084-3086.
187. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4080-4082.
188. Wang B, Trayhurn P. Acute and prolonged effects of TNF-alpha on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Pflugers Arch* 2006; 452: 418-427.
189. Mykoniatis A, Anton PM, Wlk M, et al. Leptin mediates Clostridium difficile toxin-A induced enteritis in mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 683-691.
190. Barrenetxe J, Villaro AC, Guembe L, et al. Distribution of the long leptin receptor isoform in brush border, basolateral membrane, and cytoplasm of enterocytes. *Gut* 2002; 50: 797-802.
191. Siegmund B, Sennello JA, Jones-Carson J, et al. Leptin receptor expression on T lymphocytes modulates chronic intestinal inflammation in mice. *Gut* 2004; 53: 965-972.
192. Senello JA, Fayad R, Pini M, et al. Transplantation of wild-type white adipose tissue normalizes metabolic, immune and inflammatory alterations in leptin-deficient ob/ob mice. *Cytokine* 2006; 36: 261-266.
193. Barbier M, Cherbut C, Aube AC, et al. Elevated plasma leptin concentrations in early stages of experimental intestinal inflammation in rats. *Gut* 1998; 43: 783-790.
194. Hultgren OH, Ohman L, Hultgren Hornquist E. Decreased leptin production in mice after onset of ulcerative colitis-like disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1166-1167.
195. Cakir B, Bozkurt A, Ercan F, et al. The anti-inflammatory effect of leptin on experimental colitis: involvement of endogenous glucocorticoids. *Peptides* 2004; 25: 95-104.

196. Sitaraman S, Liu X, Charrier L, et al. Colonic leptin: source of a novel proinflammatory cytokine involved in IBD. *FASEB J* 2004; 18: 696-698.
197. Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, et al. Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 987-991.
198. Hoppin AG, Kaplan LM, Zurakowski D, et al. Serum leptin in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 500-505.
199. Ballinger A, Kelly P, Hallyburton E, et al. Plasma leptin in chronic inflammatory bowel disease and HIV: implications for the pathogenesis of anorexia and weight loss. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 479-483.
200. Tuzun A, Uygun A, Yesilova Z, et al. Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 429-432.
201. Nishi Y, Isomoto H, Ueno H, et al. Plasma leptin and ghrelin concentrations in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7314-7317.
202. Franchimont D, Roland S, Gustot T, et al. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3510-3516.
203. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749.
204. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-289.
205. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998; 8: 335-338.
206. Shetty S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 234-239.
207. Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J* 2008; 409: 623-633.
208. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett* 2008; 582: 74-80.

209. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5662-5667.
210. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, et al. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J* 2002; 367: 677-685.
211. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 1045-1050.
212. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 282-289.
213. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; 56: 1198–1209.
214. Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 11–18.
215. Combs TP, Berg AH, Obici S, et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875–1881.
216. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288–1295.
217. Semple RK, Soos MA, Luan J, et al. Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3219–3223.
218. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signalling pathway. *Exp Cell Res* 2005; 309: 99–109.
219. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 520–526.
220. Carrasco F, Ruz M, Rojas P, et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2008; 19: 41–46.



221. Peng XD, Xie H, Zhao Q, et al. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin Chim Acta* 2008; 387: 31–35.
222. Tentolouris N, Doulgerakis D, Moysakis I, et al. Plasma adiponectin concentrations in patients with chronic renal failure: relationship with metabolic risk factors and ischemic heart disease. *Horm Metab Res* 2004; 36: 721–727.
223. Yano W, Kubota N, Itoh S, et al. Molecular mechanism of moderate insulin resistance in adiponectin-knockout mice. *Endocr J* 2008; 55: 515–522.
224. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 281–287.
225. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 326-330.
226. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; 380: 24-30.
227. Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-121.
228. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF $\alpha$  in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004; 40: 177-184.
229. Sennello JA, Fayad R, Morris AM, et al. Regulation of T cell-mediated hepatic inflammation by adiponectin and leptin. *Endocrinology* 2005; 146: 2157-2164.
230. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. *Diabetes* 2003; 52: 1779-1785.
231. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 924-929.
232. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase 1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046-2049.
233. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E527-E533.

234. Soares AF, Guichardant M, Cozzone D, et al. Effects of oxidative stress on adiponectin secretion and lactate production in 3T3-L1 adipocytes. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 882-889.
235. Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, et al. A protective effect of adiponectin against oxidative stress in Japanese Americans: the association between adiponectin or leptin and urinary isoprostane. *Metabolism* 2005; 54: 194-199.
236. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 630-635.
237. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defence collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-1732.
238. Kim KY, Kim JK, Han SH, et al. Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 2006; 176: 5958-5964.
239. Saijo S, Nagata K, Nakano Y, et al. Inhibition by adiponectin of IL-8 production by human macrophages upon coculturing with late apoptotic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1180-1183.
240. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, et al. Adiponectin induces TNF- $\alpha$  and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335: 1254-1263.
241. Masaie H, Oritani K, Yokota T, et al. Adiponectin binds to chemokines via the globular head and modulates interactions between chemokines and heparin sulfates. *Exp Hematol* 2007; 35: 947-956.
242. Lappas M, Permezel M, Rice GE. Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose tissue via nuclear factor-kappaB, peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma and extracellularly regulated kinase  $\frac{1}{2}$ . *Endocrinology* 2005; 146: 3334-3342.
243. DiMascio L, Voermans C, Uqoezwa M, et al. Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor. *J Immunol* 2007; 178: 3511-3520.
244. Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 803-808.
245. Ogunwobi OO, Beales IL. Adiponectin stimulates proliferation and cytokine secretion in colonic epithelial cells. *Regul Pept* 2006; 134: 105-113.

246. Nishihara T, Matsuda M, Araki H, et al. Effect of adiponectin on murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gastroenterology* 2006; 131: 853-861.
247. Fayad R, Pini M, Sennello JA, et al. Adiponectin deficiency protects mice from chemically-induced colonic inflammation. *Gastroenterology* 2007; 132: 601-614.
248. Bohn E, Bechtold O, Zahir N, et al. Host gene expression in the colon of gnotobiotic interleukin-2-deficient mice colonized with commensal colitogenic or noncolitogenic bacterial strains: common patterns and bacteria strain specific signatures. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 853-862.
249. Schäffler A, Schölmerich J. The role of adiponectin in inflammatory gastrointestinal diseases. *Gut* 2009; 58: 317-322.
250. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, et al. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 789-796.
251. Paul G, Schäffler A, Neumeier M, et al. Profiling adipocytokines secretion from creeping fat in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 471-477.
252. Richards JB, Valdes AM, Burling K, et al. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1517-1523.
253. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
254. Gerber M, Boettner A, Seidel B, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4503-4509.
255. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2407.
256. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 6098-6106.
257. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006; 49: 744-747.

258. Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, Smith U. Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes. *PLoS ONE* 2006; 1: e31.
259. Patel L, Buckels A, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-476.
260. Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 674-678.
261. Gabriely I, Ma XH, Yang XM. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes* 2002; 51: 2951-2958.
262. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2407.
263. Pang S, Le Y. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006; 3: 29-34.
264. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, et al. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1730-1736.
265. McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 170-175.
266. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, et al. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 286-290.
267. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004; 1: e45.
268. Kusminski CM, da Silva NF, Creely SJ, et al. The in vitro effects of resistin on the innate immune signaling pathway in isolated human subcutaneous adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 270-276.
269. Schaffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003; 290: 1709-1710.

270. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789-5795.
271. Senolt L, Housa D, Vernerová Z, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 458-463.
272. Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1092-1101.
273. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736-740.
274. Kunnari A, Ukkola O, Paivansalo M, Kesaniemi YA. High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2755-2760.
275. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
276. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
277. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 909-913.
278. Thompson NM, Gill DA, Davies R, et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004; 145: 232-242.
279. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut* 2005; 54: 18-24.
280. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-4261.
281. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-1630.
282. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, et al. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002; 23: 531-536.

283. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-4758.
284. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 398-410.
285. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-345.
286. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, et al. Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 281: 1220-1225.
287. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52: 947-952.
288. Haqq AM, Faroqi IS, O'Rahilly S, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 174-178.
289. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002; 34: 640-645.
290. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 27-68.
291. Kojima M, Kangawa K. Structure and function of ghrelin. *Results Probl Cell Differ* 2008; 46: 89-115.
292. Peeters TL. Ghrelin: a new player in the control of gastrointestinal functions. *Gut* 2005; 54: 1638-1649.
293. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: A young player in an old field. *Exp Gerontol* 2005; 40: 900-910.
294. Li WG, Gavrilu D, Liu X, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. *Circulation* 2004; 109: 2221-2226.
295. Hattori N, Saito T, Yagyu T, et al. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4284-4291.

296. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
297. Suzuki H, Masaoka T, Nomoto Y, et al. Increased levels of plasma ghrelin in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 4: 120-126.
298. Isomoto H, Ueno H, Nishi Y, et al. Circulating ghrelin levels in patients with various upper gastrointestinal diseases. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 833-838.
299. Peracchi M, Conte D, Terrani C, et al. Circulating ghrelin levels in celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2474-2478.
300. Capristo E, Farnetti S, Mingrone G, et al. Reduced plasma ghrelin concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 430-436.
301. Lanzini A, Magni P, Petroni ML, et al. Circulating ghrelin level is increased in coeliac disease as in functional dyspepsia and reverts to normal during gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 907-913.
302. De Smet B, Thijs T, Moechars D, et al. The role of endogenous ghrelin in acute and chronic DSS-induced colitis in mice. *Gastroenterology* 2006; 130:A229.
303. Zhao D, Zhan Y, Zeng H, et al. Ghrelin stimulates interleukin-8 gene expression through protein kinase C-mediated NF-kappaB pathway in human colonic epithelial cells. *J Cell Biochem* 2006; 97:1317-1327.
304. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1707-1720.
305. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, et al. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest* 1997; 100: 2777-2782.
306. Fawcett RL, Waechter AS, Williams LB, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits leptin production in subcutaneous and omental adipocytes from morbidly obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 530-535.
307. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, et al. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 190: 91-99.
308. van Crevel R, Karyadi E, Netea MG, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 758-763.

309. Kaser S, Moschen A, Kaser A, et al. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis. *J Intern Med* 2005; 258: 274-280.
310. Lu JY, Chuang LM, Yang WS, et al. Adiponectin levels among patients with chronic hepatitis B and C infections and in response to IFN-alpha therapy. *Liver Int* 2005; 25: 752-759.
311. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82-86.
312. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
313. Heid IM, Wagner SA, Gohlke H, et al. Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1.727 healthy Caucasians. *Diabetes* 2006; 55: 375-384.
314. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, et al. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004; 304: 1154-1158.
315. Cho YM, Youn BS, Chung SS, et al. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia* 2004; 47: 559-565.
316. Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, et al. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population. *Diabetes Care* 2007; 30: 1501-1506.
317. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, et al. Effect of the -420C/G variant of the resistin gene promoter on the metabolic syndrome, obesity, myocardial infarction and kidney dysfunction. *J Intern Med* 2007; 262: 104-112.



## **VIII. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αυτό είναι επιτέλους το τέλος μιας μακράς διαδρομής γεμάτης ευχάριστες κυρίως αναμνήσεις και εμπειρίες. Μιας διαδρομής μέσα από την οποία μου δόθηκε η δυνατότητα να αποκτήσω πολύ σημαντικές γνώσεις και εφόδια για το μέλλον μου αλλά και να συνεργαστώ με ιδιαίτερα αξιόλογους ανθρώπους-επιστήμονες.

Θα ήθελα λοιπόν στο σημείο αυτό να ευχαριστήσω:

- τον άνθρωπο που με ενέπνευσε ως φοιτητή με την προσωπικότητά του, την ευφύια και τις γνώσεις του και με ώθησε να αποφασίσω να ειδικευθώ στη Γαστρεντερολογία, Καθηγητή και Διευθυντή της Γαστρεντερολογικής Κλινικής Ηλία Κουρούμαλη. Αποτέλεσε έναν πολύ σημαντικό δάσκαλο και νοιώθω περήφανος, που μου δόθηκε η ευκαιρία να ειδικευθώ στην Κλινική, την οποία διεύθυνε και να αποκτήσω έτσι μία ολοκληρωμένη εκπαίδευση στη Γαστρεντερολογία.

- το δάσκαλό μου και Επίκουρο Καθηγητή της Γαστρεντερολογικής Κλινικής Ιωάννη Κουτρομπάκη, ο οποίος στάθηκε δίπλα μου σε όλη αυτή τη διαδρομή και του οποίου συνολικά η συμμετοχή, σε αυτό που είμαι σήμερα, σε ότι αφορά τη σχέση μου με τις ΙΦΕΝ, ήταν και είναι ιδιαίτερος σημαντική.

- τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κλινικής Φαρμακολογίας Γεώργιο Κολιό και τον Ομότιμο Καθηγητή Κλινικής Διατροφής Αντώνιο Καφάτο, οι οποίοι συν-επίβλεψαν το παρών έργο και πρόσφεραν αφειδώς τις γνώσεις τους και την εμπειρία τους, όπου αυτά κρίθηκαν απαραίτητα.

- το φίλο και συνεργάτη Κώστα Ξυδάκη, ο οποίος βοήθησε σημαντικά στο κομμάτι των εργαστηριακών δοκιμασιών.

Πάνω από όλους όμως θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στη σύζυγό μου και συνάδελφο νεογνολόγο Μαρία Πολυχρονάκη, η οποία επέδειξε μεγάλη υπομονή όλο το διάστημα, που η συγκεκριμένη μελέτη βρισκόταν σε εξέλιξη

και με στήριξε ψυχολογικά στις δύσκολες στιγμές ενώ ταυτόχρονα και η ίδια βρισκόταν σε μία δύσκολη καμπή της ειδικότητάς της. Αλλά και στην κόρη μου Αγγελική που άθελά της με στερήθηκε αρκετά σε μία τρυφερή ηλικία. Υπόσχομαι να αναπληρώσω το χαμένο χρόνο στο άμεσο μέλλον.

Τέλος θα ήθελα να αφιερώσω το συγκεκριμένο έργο στη μνήμη του πατέρα μου, ο οποίος είμαι σίγουρος ότι θα είναι ιδιαίτερα ευτυχής για την ολοκλήρωσή του. Σε αυτόν αλλά και στη μητέρα μου, την οποία επίσης ευχαριστώ πολύ, οφείλω σε μεγάλο βαθμό, αυτά που έχω καταφέρει μέχρι σήμερα ως άνθρωπος και ως επιστήμονας.

Αυτό λοιπόν είναι το τέλος της διαδρομής αυτής; Σίγουρα ναι. Εύχομαι όμως το τέλος αυτό να αποτελέσει την αφετηρία για μία ακόμη μεγαλύτερη διαδρομή. Αυτήν της επιτυχημένης επαγγελματικής και επιστημονικής σταδιοδρομίας με κεντρικό πάντα γνώμονα την αμέριστη προσφορά στον ασθενή συνάνθρωπο.

## **ΙΧ. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**  
**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ & ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ**  
**ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ**

Κωνσταντίνος Καρμίρης  
22 Ιουνίου, 1971, Κάτω Πετράλωνα, Αθήνα  
Έγγαμος με μία κόρη  
Οικίας → Ύδρας 13, 71304, Ηράκλειο Κρήτης  
Τηλ: 2810311982, 6944143789  
Εργασίας → Γαστρεντερολογικό Τμήμα  
Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο  
Λεωφ. Κνωσσού, ΤΘ 44, Ηράκλειο Κρήτης  
Τηλ: 2810368063, Fax: 2810368017

**E-mail**

[karmirhs@hol.gr](mailto:karmirhs@hol.gr)

---

### **1. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

1983 – 1989 Απόφοιτος Λεοντείου Λυκείου Πατησίων Αθηνών  
1990 – 1997 Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

### **2. ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ**

4/1997 Πτυχίο του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Κρήτης  
με βαθμό «λίαν καλώς»  
11/2006 Τίτλος ιατρικής ειδικότητας «Γαστρεντερολογία»

### **3. ΓΛΩΣΣΕΣ**

Ελληνική, Αγγλική, Γαλλική, Ολλανδική (βασική εκπαίδευση), Ιταλική (βασική εκπαίδευση)

### **4. ΕΙΔΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ**

A. Η/Υ

Internet, Office, SPSS, Adobe, Reference Manager

### **B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ**

1. ELISA
2. PCR
3. RNA & DNA extraction

### **5. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ**

5/1997 – 12/1998 Στρατιωτική θητεία 21 μηνών στην Πολεμική Αεροπορία ως ιατρός Μονάδος  
(124 ΠΒΕ Τρίπολης, 5<sup>η</sup> ΜΣΕΠ Μουστάκο Χανίων, 133ΣΜ Καστέλι Ηρακλείου)  
2/1999 – 5/1999 Έμμισθη τρίμηνη υποχρεωτική εκπαίδευση στο Βενιζέλειο – Πανάνειο Νοσοκομείο  
Ηρακλείου (ΒΠΓΝΗ) στις ειδικότητες Παθολογίας, Χειρουργικής & Καρδιολογίας  
6/1999 – 6/2000 Αγροτικός Ιατρός στο Π.Ι. Αμαργιανού του Κ.Υ. Καστελίου, Ηράκλειο Κρήτης  
8/2000 – 5/2002 Υποχρεωτική εκπαίδευση στη Β' Παθολογική Κλινική του ΒΠΓΝΗ  
8/2002 – 8/2006 Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογίας στη Γαστρεντερολογική Κλινική του

	Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ)
6/2007 – 6/2008	Συμμετοχή στο ενδοσκοπικό πρόγραμμα, Μονάδα Ενδοσκοπήσεων, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Λευεν, Βέλγιο
8/2008 -	Επικουρικός Επιμελητής, Γαστρεντερολογικό τμήμα, ΒΠΓΝΗ

## 6. ΕΝΕΡΓΟ ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ - ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ

1. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)
2. Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία
3. Ένωση Γαστρεντερολόγων Βελγίου
4. Ελληνική Ομάδα Μελέτης Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Παθήσεων του Εντέρου (Ε.Ο.Μ.Ι.Φ.Ν.Ε.)
5. Ιατρικός Σύλλογος Ηρακλείου

## 7. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- |                 |  |
|-----------------|--|
| 1996            | Ως προπτυχιακός φοιτητής συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα του εργαστηρίου Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής Ηρακλείου   |
| 1997 – 2000     | Ως μεταπτυχιακός φοιτητής έρευνα για τη σχέση <i>Helicobacter pylori</i> & μακροφάγων του στομάχου στο εργαστήριο Γαστρεντερολογίας της Ιατρικής Σχολής Ηρακλείου  |
| 2002 - 2006     | Ως ειδικευόμενος συμμετοχή στις ερευνητικές δραστηριότητες της ομάδος ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων (ΙΦΕΝ) της Γαστρεντερολογικής κλινικής   |
| 2004 - 2009     | Έρευνα των μεταβολών του λιπώδους ιστού & της δράσης των λιποκυτταροκινών στις ΙΦΕΝ στο εργαστήριο Γαστρεντερολογίας της Ιατρικής Σχολής (εκπόνηση διδακτορικής διατριβής)   |
| 2/2007 – 6/2008 | Έρευνα γύρω από την επίδραση της ανοσογονικότητας στη δραστικότητα των αντι-TNFα παραγόντων & της αποτελεσματικότητας των παραγόντων αυτών στη σύγκλιση των συριγγίων σε ασθενείς με περιεδρική ΝC, ερευνητικό εργαστήριο ΙΦΕΝ, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λευεν, Belgium |

## 8. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

1. A 6-week randomised, double-blind, double-dummy placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of tegaserod 2mg t.i.d. and 6mg t.i.d., on dyspeptic symptoms in diabetic patients with symptoms of diabetic gastropathy. Novartis, Protocol No CHTF919G2203.
2. Double-blind, double-dummy, randomised, multicenter study to compare the efficacy and safety of oral budesonide (9mg) and oral mesalazine (4.5gr) in moderately active Crohn's disease patients. Dr Falk Pharma, Protocol BUC-52/CDA (mc320).
3. Διόρθωση αναιμίας οφειλόμενης σε φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου με τη χρήση ενδοφλεβίου σουκροζικού σιδήρου και δαρβεποετίνης άλφα, Genesis.
4. A 5 year non interventional registry study of Humira in subjects with moderately to severely active Crohn's disease, Abbott.

## 9. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ & ΜΕΙΖΟΝΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 1994: 1<sup>st</sup> Domestic Meeting of the European Hip Society, Ηράκλειο
- 1994: 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ηράκλειο
- 1994: 7<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ρέθυμνο
- 1996: 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ηράκλειο
- 1996: 2<sup>ο</sup> Ελληνο-Ιταλικό Συνέδριο Αγγειολογίας-Αγγειοχειρουργικής, Ηράκλειο
- 2000: 10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ρέθυμνο
- 2001: 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Ηράκλειο
- 2001: 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα
- 2001: 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αθήνα
- 2002: 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα
- 2002: 11<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Χανιά
- 2002: 2<sup>ο</sup> Ελληνικό Συνέδριο Ογκολογίας Πεπτικού, Αθήνα
- 2003: International Symposium “Inflammatory Bowel Disease from the Bench to Bedside”, Heraklion
- 2003: 13<sup>th</sup> World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists (IASG), Estoril, POR
- 2004: Investigators Meeting for Protocol CHTF919 G2203 (Novartis), Paris, FRA
- 2004: Falk Symposium No 140 “IBD: Translation from Basic Research to Clinical Practice”, Dubrovnik, CRO
- 2004: 12<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week (UEGW) Prague, CZE
- 2004: 12<sup>th</sup> International Postgraduate Course of the IASG, Αθήνα
- 2005: Falk Symposium No 147 “Colitis: Diagnosis and Therapeutic Strategies”, Birmingham, GBR
- 2005: 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Θεσσαλονίκη\*
- 2005: 23<sup>rd</sup> European Workshop on Gastroenterology and Endotherapy, Brussels, BEL
- 2005: Investigators Meeting for Protocol BUC-52/CDA (mc320), Berlin, GER
- 2005: Falk Symposium No 149 “Highlights in Gastrointestinal Oncology”, Berlin, GER
- 2006: 1<sup>st</sup> Congress of the European Crohn’s and Colitis Organization (ECCO), Amsterdam, NED
- 2006: 1<sup>η</sup> Εκπαιδευτική Ημερίδα Ελληνικού Ιδρύματος Γαστ/γίας (ΕΛ.Ι.ΓΑΣΤ.), Αθήνα
- 2006: 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Σύρος\*
- 2006: 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα
- 2007: 2<sup>nd</sup> Congress of ECCO, Innsbruck, AUT
- 2007: Falk Symposium No 159 “IBD 2007-achievements in research & clinical practice”, Istanbul, TUR
- 2007: 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Ηράκλειο\*
- 2007: 2<sup>nd</sup> Annual European Congress: Perspectives in Inflammatory Bowel Diseases, Brussels, BEL
- 2007: 15<sup>th</sup> UEGW, Paris, FRA
- 2008: 20<sup>th</sup> Belgian Week of Gastroenterology, Antwerp, BEL \*
- 2008: 3<sup>rd</sup> Congress of ECCO, Lyon, FRA\*
- 2008: 3<sup>rd</sup> ECCO Educational Workshop, Kaunas, LIT\*
- 2008: Digestive Disease Week (DDW), San Diego, USA\*
- 2008: 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Κέρκυρα\*
- 2008: 16<sup>th</sup> UEGW, Vienna, AUT\*

- 2008: 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα\*
- 2009: 4<sup>th</sup> Congress of ECCO, Hamburg, GER
- 2009: 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Ρόδος\*

**\*ομιλητής**

**10. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ**

- 2000: Σεμινάριο διαχείρισης λογιστικών φύλλων MS EXCEL 97 INTERNET Tools διάρκειας 30 ωρών υπό την αιγίδα του Ινστιτούτου Πληροφορικής του Ιδρύματος Τεχνολογίας & Έρευνας (ΙΤΕ)
- 2001: Μαθήματα καρδιοαναπνευστικής – εγκεφαλικής αναζωογόνησης, χρήσης του AED & προχωρημένης καρδιακής υποστήριξης της ζωής διάρκειας 15 ωρών υπό την αιγίδα του ΒΠΓΝΗ
- 2002: 4<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Γαστρεντερική Κινητικότητα (ενότητα: οισοφάγος) διάρκειας 24 ωρών, Ναύπλιο
- 2003: 5<sup>ο</sup> Σεμινάριο Κλινικής Ιατρικής (οργάνωση Γαστρεντερολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ), Ηράκλειο
- 2003: 5<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Γαστρεντερική Κινητικότητα (ενότητα: στόμαχος – λεπτό έντερο) διάρκειας 24 ωρών, Χανιά
- 2004: 2<sup>nd</sup> ECCO course on IBD for residents & junior gastroenterologists, Dubrovnik, CRO
- 2004: 6<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Γαστρεντερική Κινητικότητα (ενότητα: παχύ έντερο – ορθοπρωκτική περιοχή) διάρκειας 24 ωρών, Αλεξανδρούπολη
- 2005: Clinical observation programme hosted by Professor Paul Rutgeerts, Leuven, BEL
- 2006: 4<sup>th</sup> ECCO course on IBD for residents & junior gastroenterologists, Amsterdam, NED
- 2008: 1<sup>st</sup> YECCO workshop on presentation skills, Lyon, FRA

**11. ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ**

**A. ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. “Long-term efficacy & safety of ADA in a single-center cohort of CD patients who failed to IFX treatment”, short communications session, 20<sup>th</sup> Belgian Week of Gastroenterology, Antwerp 2008
2. “Efficacy & safety of ADA in a single-center cohort of CD patients who failed to IFX treatment: the influence of trough serum levels”, scientific session, 3<sup>rd</sup> Congress of ECCO, Lyon 2008
3. “Pouchitis” & “Fistulizing CD”, ECCO Consensus implementation, Kaunas 2008
4. “Adalimumab trough serum levels and clinical response in a single-center cohort of inflammatory bowel disease patients: can trough serum levels serve as a predictor for future loss of response?”, AGA institute research forum, DDW, San Diego 2008
5. “Baseline magnetic resonance imaging predicts surgery in perianal Crohn’s disease patients treated with infliximab: results from a long-term follow-up study”, oral presentation, 16<sup>th</sup> UEGW, Vienna 2008
6. “Efficacy and safety of adalimumab in ulcerative colitis patients who failed infliximab treatment”, oral presentation, 16<sup>th</sup> UEGW, Vienna 2008
7. “Antibodies against adalimumab in Crohn’s disease patients who failed infliximab treatment: correlation with clinical response and trough serum levels”, oral presentation, 16<sup>th</sup> UEGW, Vienna 2008

**B. ΣΕ ΕΘΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ & ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ**

1. «Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού – διάγνωση & θεραπεία το 2004», 6<sup>ο</sup> Σεμινάριο Γαστρεντερολογίας με θέμα « σύγχρονες απόψεις για τις παθήσεις του στομάχου» (οργάνωση Γαστ/κή Κλινική ΠΑΓΝΗ), Ηράκλειο, 2/2004
2. «Επιδημιολογία & Αίτια αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού σε μη κίρρωτικό ασθενή», Σεμινάριο με θέμα «αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού σε μη κίρρωτικό ασθενή» (οργάνωση Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας ΠΑΓΝΗ), Ηράκλειο, 12/2004
3. «Κορτικοστεροειδή – νεότερα δεδομένα», 8<sup>ο</sup> Σεμινάριο Γαστρεντερολογίας με θέμα «θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων» (οργάνωση Γαστ/κή Κλινική ΠΑΓΝΗ), Ηράκλειο, 4/2005
4. «Ασφάλεια βιολογικών θεραπειών στις ΙΦΕΝ», στρογγυλή τράπεζα με θέμα «βιολογικές θεραπείες στις ΙΦΕΝ», 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Θεσσαλονίκη, 5/2005
5. «Μηχανισμοί γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης», 9<sup>ο</sup> Σεμινάριο Γαστρεντερολογίας με θέμα «σύγχρονες απόψεις για τις παθήσεις ανωτέρου πεπτικού» (οργάνωση Γαστ/κή Κλινική ΠΑΓΝΗ), Ηράκλειο, 11/2005
6. «Η χρήση του infliximab στις εξω-εντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ», δορυφορικό συμπόσιο, 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Σύρος, 6/2006
7. «Συριγγοποιητική ΝC», στρογγυλή τράπεζα με θέμα «ειδικά προβλήματα στις ΙΦΕΝ», 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Ηράκλειο, 6/2007
8. «Μηχανισμοί καρκινογένεσης και πρώιμη διάγνωση», στρογγυλή τράπεζα με θέμα «IBD – RC», 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Κέρκυρα, 6/2008
9. «Ενδοσκόπηση στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου: πως μας καθοδηγεί στη λήψη σοβαρών θεραπευτικών αποφάσεων», πολυθεματική στρογγυλή τράπεζα, 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, 11/2008
10. «Η επίδραση των αντι-adalimumab αντισωμάτων στην κλινική ανταπόκριση και στη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό σε ασθενείς με νόσο Crohn», προφορική ανακοίνωση, 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, 11/2008
11. «Συσχέτιση της συγκέντρωσης του adalimumab στον ορό με την κλινική ανταπόκριση στο φάρμακο στους ασθενείς με νόσο Crohn», προφορική ανακοίνωση, 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, 11/2008
12. «Αντιμετώπιση παθήσεων του ανωτέρου πεπτικού συστήματος που σχετίζονται με το οξύ», επιστημονική Ημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Έρευνας & Εκπαίδευσης στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, Ρέθυμνο 5/2009
13. «Περιεδρική νόσος Crohn: μια ενδιαφέρουσα κλινική πρόκληση», δορυφορικό συμπόσιο, 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Ρόδος, 6/2009

## 12. ΛΟΙΠΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- 2002 – 2006: Βιβλιογραφική ενημέρωση (οργάνωση Γαστ/κή Κλινική ΠΑΓΝΗ)
- 2002 – 2006: Παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών (Γαστ/κή Κλινική ΠΑΓΝΗ)
- 2002 – 2006: Συμμετοχή στο πρόγραμμα μαθημάτων της Γαστ/κής κλινικής ΠΑΓΝΗ
- 2008 - Συμμετοχή στο πρόγραμμα μαθημάτων του Γαστ/κού τμήματος ΒΠΓΝΗ

## 13. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Πλήρεις δημοσιεύσεις σε peer-reviewed περιοδικά	19
Αποδεκτές δημοσιεύσεις σε peer-reviewed περιοδικά	-
Υποβληθείσες δημοσιεύσεις σε peer-reviewed περιοδικά	-
Περιλήψεις δημοσιευμένες σε peer-reviewed περιοδικά	28
Αναρτημένες ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια	24
Δημοσιεύσεις σε ελληνικά περιοδικά	1
Περιλήψεις δημοσιευμένες σε ελληνικά περιοδικά	20
Αναρτημένες ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια	35
Κεφάλαια σε επιστημονικά βιβλία	1
Αναφορές	97

**(Α) ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ PEER-REVIEWED ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (δείκτης επιρροής, αναφορές)**

1. Koutroubakis IE, Malliaraki N, Dimoulios PD, Karmiris K, Castanas E, Kouroumalis EA. Decreased total and corrected antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49:1433-7 (ΔΕ 2003: 1.4, Αναφορές: 26).
2. Zacharioudakis G, Chrysos E, Athanasakis E, Tsioussis J, Karmoiris K, Xynos E. Is there any mediterranean diet not affecting bilitec assessment of bile reflux? *Digestion* 2004; 70:84-92 (ΔΕ 2003: 1.4, Αναφορές: 2).
3. Koutroubakis IE, Xidakis C, Karmiris K, Sfiridaki A, Kandidaki E, Kouroumalis EA. Serum angiogenin in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49:1758-62 (ΔΕ 2003: 1.4, Αναφορές: 10).
4. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. The emerging role of adipocytokines as inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:847-55 [Review] (ΔΕ 2004: 3.55, Αναφορές: 16).
5. Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Karmiris K, Drygiannakis I, Makreas S, Kouroumalis EA. Pancreatic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50:2330-4 (ΔΕ 2004: 1.45, Αναφορές: 3).
6. Koutroubakis IE, Xidakis C, Karmiris K, Sfiridaki A, Kandidaki E, Kouroumalis EA. Potential role of soluble angiotensin-2 and tie-2 in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36:127-32 (ΔΕ 2005: 2.7, Αναφορές: 9).
7. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:100-5 (ΔΕ 2005: 3, Αναφορές: 49).
8. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis C, Niniraki M, Kouroumalis EA. Effectiveness of darbepoetin alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:421-5 (ΔΕ 2005: 1.7, Αναφορές: 13).
9. Koutroubakis IE, Karmiris K, Kouroumalis EA. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1273-4 [Letter] (ΔΕ 2005: 3.45, Αναφορές: 2).
10. Koutroubakis IE, Tsiolakidou G, Karmiris K, Kouroumalis EA. Role of angiogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:515-23 [Review] (ΔΕ 2005: 3, Αναφορές: 23).
11. Koutroubakis IE, Karmiris K, Bourikas L, Drygiannakis D, Drygiannakis I, Kouroumalis EA. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in inflammatory bowel disease patients with or without arthritic manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:504-5 [Letter] (ΔΕ 2006: 3.9, Αναφορές: 1).



12. **Karmiris K, Roussomoustakaki M, Tzardi M, Romanos J, Grammatikakis J, Papadakis M, Polychronaki M, Kouroumalis EA.** Ileal malignant melanoma causing intussusception: report of a case. *Surg Today* 2007; 37:506-9 [Case Report] (**ΔΕ 2006: 0.7, Αναφορές: 4**).
13. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Kouroumalis EA.** The effect of Infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:789-94 (**ΔΕ 2006: 1.9, Αναφορές: 4**).
14. **Karmiris K, Koutroubakis IE.** Resistin: another rising biomarker in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:1035-7 [Editorial] (**ΔΕ 2006: 1.9, Αναφορές: 0**).
15. **Stathaki MI, Koutroubakis IE, Koukouraki SI, Karmiris KP, Moschandreas JA, Kouroumalis EA, Karkavitsas NS.** Active inflammatory bowel disease: head-to-head comparison between 99mTc-hexamethylpropylene amine oxime white blood cells and 99mTc(V)-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2008; 29:27-32 (**ΔΕ 2007: 1.3, Αναφορές: 1**).
16. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA.** Leptin, adiponectin, resistin and ghrelin; implications for inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:855-66 [Invited Review] (**ΔΕ 2007: 3.45, Αναφορές: 8**).
17. **Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Malliaraki N, Karmiris K, Chalkiadakis I, Ganotakis E, Karkavitsas N, Kouroumalis EA.** Effects of tumor necrosis factor alpha inhibition with infliximab on lipid levels and insulin resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 283-288 (**ΔΕ 2008: 2.1, Αναφορές: 2**).
18. **Theodoropoulou A, Konstantinidis K, Kteniadakis S, Tribonias G, Tzanoudakis G, Vardas E, Karmiris K, Psillakis K, Zois E, Tzortzakakis E, Paspatis GA.** Intussusception following enteroscopy and ileo-colonoscopy in an adult with acquired immune deficiency syndrome. *Endoscopy* 2009; 41 Suppl 2: E162-163 [Case Report] (**ΔΕ 2008: 6.1, Αναφορές: 0**).
19. **Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, Claes K, Coopman T, Van Schuerbeek N, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; in press. (**ΔΕ 2008: 12.6, Αναφορές: 0**).

**(B) ΑΠΟΔΕΚΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ PEER-REVIEWED ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

**(Γ) ΥΠΟΒΛΗΘΕΙΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ PEER-REVIEWED ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

**(Δ) ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΣΕ PEER-REVIEWED ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. **Koutroubakis IE, Xidakis C, Karmiris K, Sfiridaki A, Kandidaki E, Kouroumalis EA.** Serum angiogenin in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53 (Suppl. VI): A216
2. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Makreas S, Drygiannakis I, Kiagiadaki C, Kouroumalis EA.** Pancreatic autoantibodies are a specific marker for inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54 (Suppl. VII): A169
3. **Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis, Kouroumalis EA.** Effectiveness of darbepoetin alfa in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia. *Gut* 2005; 54 (Suppl. VII): A182

4. **Koutroubakis IE, Xidakis C, Karmiris K, Sfiridaki A, Kandidaki E, Kouroumalis EA.** A potential role of soluble angiopoietin-2 and angiopoietin receptor Tie-2 in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl. 2): A199
5. **Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis C, Tsiolakidou G, Kouroumalis EA.** Effectiveness of darbepoetin alfa, in combination with intravenous iron sucrose, in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl. 2): A202
6. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA.** Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl. 2): A545
7. **Stathaki M, Koutroubakis IE, Koukouraki S, Karmiris K, Kouroumalis EA, Karkavitsas N.** Active Inflammatory Bowel Disease: head-to-head comparison between <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC and <sup>99m</sup>Tc (V) DMSA Scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 33(Suppl. 14): S359
8. **Stathaki M, Koutroubakis IE, Koukouraki S, Karmiris K, Kouroumalis EA, Karkavitsas N.** Active inflammatory bowel disease: head-to-head comparison between <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC and <sup>99m</sup>Tc (V) DMSA scintigraphy. *Gut* 2006; 55 (Suppl V): A120
9. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA.** Effect of Infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55 (Suppl V): A139
10. **Koutroubakis IE, Karmiris K, Xidakis C, Polychronaki M, Kouroumalis E.** Effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *JCC* 2007; 1 (Suppl. 1): A13
11. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Kouroumalis E.** Effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl. 2): A670
12. **Stathaki M, Koutroubakis IE, Koukouraki S, Karmiris K, Kouroumalis EA, Karkavitsas N.** Active inflammatory bowel disease: head-to-head comparison between <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC and <sup>99m</sup>Tc (V) DMSA scintigraphy. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl. 2): A671
13. **Karmiris K, Noman M, Schnitzler F, Fidder H, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Long-term efficacy and safety of adalimumab treatment in a single-center cohort of Crohn's disease patients who failed to infliximab treatment. *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71(Suppl. 1): D34
14. **Karmiris K, Paintaud G, Degenne D, Ferrante M, Duveau A, Noman M, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** Adalimumab trough serum levels and clinical response in a single-center cohort of inflammatory bowel disease patients: can trough serum levels serve as a predictor for future loss of response? *JCC* 2008; 2 (Suppl. 1): A11
15. **Karmiris K, Noman M, Schnitzler F, Fidder H, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Long-term efficacy and safety of adalimumab treatment in a single-center cohort of Crohn's disease patients who failed to infliximab treatment. *JCC* 2008; 2 (Suppl. 1): A21
16. **Karmiris K, Noman M, Paintaud G, Ferrante M, Duveau A, Degenne D, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** A 3-week course of 80mg weekly administered adalimumab as a rescue therapy for patients with Crohn's disease who lost response to 40mg weekly: relationship with adalimumab trough serum levels. *JCC* 2008; 2 (Suppl. 1): A27

17. **Karmiris K, Paintaud G, Degenne D, Ferrante M, Duveau AC, Noman M, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** Adalimumab trough serum levels and clinical response in a single-center cohort of inflammatory bowel disease patients: can trough serum levels serve as a predictor for future loss of response? *Gastroenterology* 2008; 134 (Suppl. 1): A68
18. **Karmiris K, Noman M, Paintaud G, Ferrante M, Duveau AC, Degenne D, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** A 3-week course of 80mg weekly administered adalimumab as a rescue therapy for patients with Crohn's disease who lost response to 40mg weekly: relationship with adalimumab trough serum levels. *Gastroenterology* 2008; 134 (Suppl. 1): A640
19. **Karmiris K, Noman M, Schnitzler F, Fidder H, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Long-term efficacy and safety of adalimumab treatment in a single-center cohort of Crohn's disease patients who failed to infliximab treatment. *Gastroenterology* 2008; 134 (Suppl. 1): A658
20. **Karmiris K, Vanbeckevoort D, Bielen D, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G.** Baseline magnetic resonance imaging predicts surgery in perianal Crohn's disease patients treated with infliximab: results from a long-term follow-up study. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A45
21. **Karmiris K, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Efficacy and safety of adalimumab in ulcerative colitis patients who failed infliximab treatment. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A66
22. **Karmiris K, Paintaud G, Degenne D, Duveau AC, Noman M, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** Antibodies against adalimumab in Crohn's disease patients who failed infliximab treatment: correlation with clinical response and trough serum levels. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A67
23. **Oustamanolakis PI, Koutroubakis I, Malliaraki N, Karmiris K, Chalkiadakis I, Ganotakis E, Karkavitsas N, Kouroumalis E.** Effects of TNF-alpha inhibition with infliximab on lipid levels and insulin resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A68
24. **Brinar M, De Hertogh G, Karmiris K, Cleynen I, Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P, Vermeire S.** Allelic variations of autophagy-related 16-like 1 gene and immunity related guanosine phosphatase gene and granuloma formation in patients with Crohn's disease. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A91
25. **Karmiris K, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Efficacy of adalimumab on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A254
26. **Karmiris K, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Dose de-escalation in patients with inflammatory bowel disease treated long-term with adalimumab 40mg weekly. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A255
27. **Tribonias G, Konstantinidis K, Theodoropoulou A, Vardas E, Karmiris K, Chlouverakis G, Paspatis GA.** Comparison of standard versus high definition colonoscopy for polyp detection: a randomised controlled trial. *Gut* 2009; 58 (Suppl. I): A121.
28. **Tribonias G, Konstantinidis K, Vardas E, Theodoropoulou A, Zois E, Karmiris K, Chlouverakis G, Paspatis GA.** Comparison of standard versus high definition colonoscopy for polyp detection: a randomised controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: AB210.

**(E) ANAPTHMENEΣ ANAKOINΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. **Koutroubakis IE, Xidakis C, Karmiris K, Sfiridaki A, Kandidaki E, Kouroumalis EA.** Serum angiogenin in inflammatory bowel disease. *12<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week (UEGW), Prague 2004*

2. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Makreas S, Drygiannakis I, Kiagiadaki C, Kouroumalis EA.** Pancreatic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Falk Symposium No 147, Birmingham 2005*
3. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Makreas S, Drygiannakis I, Kiagiadaki C, Kouroumalis EA.** Pancreatic autoantibodies are a specific marker for inflammatory bowel disease. *13<sup>th</sup> UEGW, Copenhagen 2005*
4. **Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis, Kouroumalis EA.** Effectiveness of darbepoetin alfa in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia. *13<sup>th</sup> UEGW, Copenhagen 2005*
5. **Koutroubakis IE, Xidakis C, Karmiris K, Sfiridaki A, Kandidaki E, Kouroumalis EA.** A potential role of soluble angiopoietin-2 and angiopoietin receptor Tie-2 in inflammatory bowel disease. *DDW, Los Angeles 2006*
6. **Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis C, Tsiolakidou G, Kouroumalis EA.** Effectiveness of darbepoetin alfa, in combination with intravenous iron sucrose, in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia. *DDW, Los Angeles 2006*
7. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA.** Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in inflammatory bowel diseases. *DDW, Los Angeles 2006*
8. **Stathaki M, Koutroubakis I, Koukouraki S, Karmiris K, Kouroumalis E, Karkavitsas N.** Active inflammatory bowel disease: head-to-head comparison between <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC and <sup>99m</sup>Tc (V) DMSA scintigraphy. *Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Athens 2006*
9. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA.** Effect of Infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *14<sup>th</sup> UEGW, Berlin 2006*
10. **Stathaki M, Koutroubakis IE, Koukouraki S, Karmiris K, Kouroumalis EA, Karkavitsas N.** Active inflammatory bowel disease: head-to-head comparison between <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC and <sup>99m</sup>Tc (V) DMSA scintigraphy. *14<sup>th</sup> UEGW, Berlin 2006*
11. **Koutroubakis IE, Karmiris K, Xidakis C, Polychronaki M, Kouroumalis E.** Effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *2<sup>nd</sup> ECCO Congress, Innsbruck 2007*
12. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Moschandreas J, Kouroumalis EA.** Prospective registration and validation of possible risk factors of relapse in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Falk Symposium No 159, Istanbul 2007*
13. **Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Kouroumalis EA.** Effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in inflammatory bowel disease. *DDW, Washington DC 2007*
14. **Stathaki M, Koutroubakis IE, Koukouraki S, Karmiris K, Kouroumalis EA, Karkavitsas N.** Active inflammatory bowel disease: head-to-head comparison between <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC and <sup>99m</sup>Tc (V) DMSA scintigraphy. *DDW, Washington DC 2007*
15. **Karmiris K, Noman M, Schnitzler F, Fidder H, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Long-term efficacy and safety of adalimumab treatment in a single-center cohort of Crohn's disease patients who failed to infliximab treatment. *20<sup>th</sup> Belgian Week of Gastroenterology, Antwerp 2008*
16. **Karmiris K, Paintaud G, Degenne D, Ferrante M, Duveau A, Noman M, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** Adalimumab trough serum levels and clinical response in a single-center cohort of inflammatory

bowel disease patients: can trough serum levels serve as a predictor for future loss of response? *3<sup>rd</sup> Congress of ECCO, Lyon 2008*

17. **Karmiris K, Noman M, Schnitzler F, Fidder H, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Long-term efficacy and safety of adalimumab treatment in a single-center cohort of Crohn's disease patients who failed to infliximab treatment. *3<sup>rd</sup> Congress of ECCO, Lyon 2008*

18. **Karmiris K, Noman M, Paintaud G, Ferrante M, Duveau A, Degenne D, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** A 3-week course of 80mg weekly administered adalimumab as a rescue therapy for patients with Crohn's disease who lost response to 40mg weekly: relationship with adalimumab trough serum levels. *3<sup>rd</sup> Congress of ECCO, Lyon 2008*

19. **Karmiris K, Noman M, Paintaud G, Ferrante M, Duveau AC, Degenne D, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** A 3-week course of 80mg weekly administered adalimumab as a rescue therapy for patients with Crohn's disease who lost response to 40mg weekly: relationship with adalimumab trough serum levels. *DDW, San Diego 2008*

20. **Karmiris K, Noman M, Schnitzler F, Fidder H, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Long-term efficacy and safety of adalimumab treatment in a single-center cohort of Crohn's disease patients who failed to infliximab treatment. *DDW, San Diego 2008*

21. **Karmiris K, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Efficacy of adalimumab on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *16<sup>th</sup> UEGW, Vienna 2008*

22. **Karmiris K, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Dose de-escalation in patients with inflammatory bowel disease treated long-term with adalimumab 40mg weekly. *16<sup>th</sup> UEGW, Vienna 2008*

23. **Tribonias G, Konstantinidis K, Theodoropoulou A, Vardas E, Karmiris K, Chlouverakis G, Paspatis GA.** Comparison of standard versus high definition colonoscopy for polyp detection: a randomised controlled trial. *BSG Annual Meeting, Glasgow 2009*

24. **Tribonias G, Konstantinidis K, Vardas E, Theodoropoulou A, Zois E, Karmiris K, Chlouverakis G, Paspatis GA.** Comparison of standard versus high definition colonoscopy for polyp detection: a randomised controlled trial. *DDW, Chicago 2009.*

#### **(ΣΤ) ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. **Karmiris K, Koutroubakis IE.** Role of infliximab in the treatment of fistulizing Crohn's disease [Invited review]. *Annals of Gastroenterology 2005; 18(3): 297-302.*

#### **(Ζ) ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. **Λυδάκης Χ, Σφυριδάκη Α, Καρμίρης Κ, Μαραγκάκη Σ, Σφακιανάκη Μ, Παναγιωτάκης Σ, Κισσαμπάκη Β, Καράλης Ι, Λειβαδιωτάκη Α, Καντιδάκη Ε, Αποστολάκης Θ.** Διαταραχές μηχανισμού αιμόστασης και ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. *Haema 2001; 4 (suppl.1): A224*

2. **Καρμίρης Κ, Κουτρομπάκης Ι, Μαλλιαράκη Ν, Δημουλιός Φ, Καστανάς Η, Κουρούμαλης Η.** Ο ρόλος της ολικής και διορθωμένης αντιοξειδωτικής ικανότητας στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες. *Annals of Gastroenterology 2004; 17 (Suppl): AA073*

3. **Ξυδάκης Κ, Κουτρομπάκης Ι, Καρμίρης Κ, Σφυριδάκη Α, Καντιδάκη Ε, Κουρούμαλης Η.** Ο ρόλος της αγγειογενίνης ορού σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους. *Annals of Gastroenterology 2004; 17 (Suppl): AA075*
4. **Σκορδίλης Π, Βάρδας Ε, Μαντατζής Μ, Βουμβουράκη Α, Σπανουδάκης Σ, Καρμίρης Κ, Δημουλιός Φ, Μουζάς Ι, Κουρούμαλης Η.** Η σωματοστατίνη στην πρόληψη της μετα-ERCP παγκρεατίτιδας (πρόδρομη ανακρίση). *Annals of Gastroenterology 2004; 17 (Suppl): AA187*
5. **Σκορδίλης Π, Μαντατζής Μ, Βάρδας Ε, Σπανουδάκης Σ, Καρμίρης Κ, Τσιολακίδου Γ, Μπαριτάκη Χ, Μουζάς Ι, Κουρούμαλης Η.** Η θεραπευτική ενδοσκοπική χολάγγειο-παγκρεατογραφία (ERCP) στη χρόνια παγκρεατίτιδα. *Annals of Gastroenterology 2004; 17 (Suppl): AA188*
6. **Μπουρίκας Λ, Κουτρομπάκης ΙΕ, Δρυγιαννάκης Δ, Καρμίρης Κ, Δρυγιαννάκης Ι, Κουρούμαλης ΗΑ.** Αντισώματα έναντι συνθετικών πεπτιδίων της κιτρολίνης (αντι-CCP) σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ). *Annals of Gastroenterology 2006; 19 (Suppl):71*
7. **Σταθάκη Μ, Κουτρομπάκης Ι, Καρμίρης Κ, Κουκουράκη Σ, Κουρούμαλης Η, Καρκαβίτσας Ν.** Συγκριτική μελέτη μεταξύ <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC και <sup>99m</sup>Tc (V) DMSA στη διάγνωση, εντόπιση και εκτίμηση της δραστηριότητας των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων (ΙΦΕΝ). *Annals of Gastroenterology 2006; 19 (Suppl):72*
8. **Κουτρομπάκης Ι, Καρμίρης Κ, Κουρούμαλης Η.** Προτυποποιημένη προοπτική μελέτη καταγραφής και αξιολόγησης παραγόντων κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (ΙΦΕΝ). *Annals of Gastroenterology 2006; 19 (Suppl):72*
9. **Καρμίρης Κ, Κουτρομπάκης Ι, Ξυδάκης Κ, Πολυχρονάκη Μ, Βουδούρη Θ, Κουρούμαλης Η.** Η επίδραση του infliximab στα επίπεδα λεπτίνης, λιπονεκτίνης και ρεζιστίνης ορού στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ). *Annals of Gastroenterology 2006; 19 (Suppl):74*
10. **Καρμίρης Κ, Paintaud G, Degenne D, Duveau AC, Noman M, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** Η επίδραση των αντι-adalimumab αντισωμάτων στην κλινική ανταπόκριση και στη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό σε ασθενείς με νόσο Crohn. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):13*
11. **Καρμίρης Κ, Paintaud G, Ferrante M, Duveau AC, Noman M, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** Συσχέτιση της συγκέντρωσης του adalimumab στον ορό με την κλινική ανταπόκριση στο φάρμακο στους ασθενείς με νόσο Crohn. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):14*
12. **Καρμίρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Αποτελεσματικότητα του adalimumab σε ασθενείς με νόσο Crohn μετά την απώλεια κλινικής ανταπόκρισης στο infliximab. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):33*
13. **Ουσταμανωλάκης Π, Κουτρομπάκης Ι, Μαλλιαράκη Ν, Καρμίρης Κ, Χαλκιαδάκης Ι, Μπουρίκας Λ, Καρκαβίτσας Ν, Κουρούμαλης Η.** Επίδραση της αναστολής του TNF-alpha με infliximab, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στα επίπεδα λιπιδίων, σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντεροπάθεια. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):33*
14. **Καρμίρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Επαναφορά της δόσης του adalimumab στα 40mg ανά 15 ημέρες από 40mg εβδομαδιαίως σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο σε ύφεση. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):34*
15. **Καρμίρης Κ, Vanbeckvoort D, Bielen D, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G.** Η μαγνητική τομογραφία αναφοράς ως προγνωστικός δείκτης χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με περιεδρική νόσο Crohn υπό infliximab. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):35*

16. **Καρμύρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του adalimumab σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα μετά την απώλεια κλινικής ανταπόκρισης στο infliximab. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):35*
17. **Καρμύρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Αποτελεσματικότητα του adalimumab στις εξωεντερικές εκδηλώσεις των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):36*
18. **Καρμύρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Χορήγηση 80mg adalimumab εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες σε ασθενείς με νόσο Crohn που υποτροπίασαν υπό 40mg εβδομαδιαίως: συσχέτιση με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):38*
19. **Καρμύρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Ασφάλεια του adalimumab σε ασθενείς με νόσο Crohn μετά την απώλεια κλινικής ανταπόκρισης στο infliximab. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):38*
20. **Καρμύρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Αποτελεσματικότητα του adalimumab σε ασθενείς με περιεδρική νόσο Crohn μετά την απώλεια κλινικής ανταπόκρισης στο infliximab. *Annals of Gastroenterology 2008; 21 (Suppl):39*

#### **(H) ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. **Λυδάκης Χ, Μαραγκάκη Σ, Καρμύρης Κ, Σφακιανάκη Μ, Παναγιωτάκης Σ, Καράλης Ι, Αποστολάκης Θ.** Δευτερογενής πρόληψη ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου: λαμβάνουν οι ασθενείς την ενδεικνυόμενη αγωγή; 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Αθήνα 2001
2. **Ανδρουλακάκης Ζ, Λυδάκης Χ, Μαραγκάκη Σ, Καρμύρης Κ, Σφακιανάκη Μ, Παναγιωτάκης Σ, Καράλης Ι.** Η καρωτιδική νόσος δεν αναζητείται αρκετά συχνά σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Αθήνα 2001
3. **Λυδάκης Χ, Σφουριδάκη Α, Καρμύρης Κ, Μαραγκάκη Σ, Σφακιανάκη Μ, Παναγιωτάκης Σ, Κισσαμιτάκη Β, Καράλης Ι, Λειβαδιωτάκη Α, Καντιδάκη Ε, Αποστολάκης Θ.** Διαταραχές μηχανισμού αιμόστασης και ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2001
4. **Καράλης Ι, Ανυφαντάκης Κ, Λυδάκης Χ, Τζωρτζακάκης Ε, Καρμύρης Κ, Κόμης Γ, Αποστολάκης Θ.** Η υπερασβεστιαμία οφειλόμενη σε λέμφωμα ως πρώτη εκδήλωση συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS). 28<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2002
5. **Λυδάκης Χ, Καρμύρης Κ, Μαραγκάκη Σ, Σφακιανάκη Μ, Καράλης Ι, Καρβουνάρης Σ, Ανυφαντάκης Κ, Αποστολάκης Θ.** Συσχέτιση επιδημιολογικών και κλινικών παραμέτρων με την εξαμηνιαία κλινική έκβαση σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. 11<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Χανιά 2002
6. **Λυδάκης Χ, Καρμύρης Κ, Μαραγκάκη Σ, Σφακιανάκη Μ, Καράλης Ι, Καρβουνάρης Σ, Παπαγιαννάκη Α, Λυδατάκη Ν, Αθουσάκη Φ, Λιάκου Β, Σφουριδάκη Α, Αποστολάκης Θ.** Συσχέτιση αιμοστατικών, φλεγμονωδών παραμέτρων και λιποπρωτεϊνών με την εξαμηνιαία κλινική έκβαση σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. 11<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Χανιά 2002
7. **Καράλης Ι, Λυδάκης Χ, Σφακιανάκη Μ, Καρμύρης Κ, Καρβουνάρης Σ, Ανυφαντάκης Κ, Τζωρτζακάκης Ε, Αποστολάκης Θ.** Η επίσχεση ούρων και η διόγκωση της ουροδόχου κύστης ως αίτιο ετερόπλευρης απόφραξης της λαγονίου φλέβας και οιδήματος του κάτω άκρου. 11<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Χανιά 2002

8. **Λυδάκης Χ, Καρμίρης Κ, Μαραγκάκη Σ, Σφακιανάκη Μ, Καράλης Ι, Ανυφαντάκης Κ, Κόμης Γ, Παπαγιαννάκη Α, Αθουσάκη Φ, Λιάκου Β, Αποστολάκης Θ.** Επίπεδα CRP, CRP-MB και τροπονίνης I σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. *11<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Χανιά 2002*
9. **Λυδάκης Χ, Καρμίρης Κ, Καράλης Ι, Καρβουνάρης Σ, Ανυφαντάκης Κ, Σεληνιωτάκη Ε, Αποστολάκης Θ.** Η εμπειρία από το αντιϋπερτασικό ιατρείο του Βενιζελείου Νοσοκομείου κατά το πρώτο διάστημα της λειτουργίας του. *11<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Χανιά 2002*
10. **Καρμίρης Κ, Κουτρομπάκης Ι, Μαλλιάρη Ν, Δημουλιός Φ, Καστανάς Η, Κουρούμαλης Η.** Ο ρόλος της ολικής και διορθωμένης αντιοξειδωτικής ικανότητας στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες. *24<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2004*
11. **Ξυδάκης Κ, Κουτρομπάκης Ι, Καρμίρης Κ, Σφυριδάκη Α, Καντιδάκη Ε, Κουρούμαλης Η.** Ο ρόλος της αγγειογενίνης ορού σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους. *24<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2004*
12. **Σκορδίλης Π, Βάρδας Ε, Μαντατζής Μ, Βουμβουράκη Α, Σπανουδάκης Σ, Καρμίρης Κ, Δημουλιός Φ, Μουζάς Ι, Κουρούμαλης Η.** Η σωματοστατίνη στην πρόληψη της μετα-ERCP παγκρεατίτιδας (πρόδρομη ανακρίση). *24<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2004*
13. **Σκορδίλης Π, Μαντατζής Μ, Βάρδας Ε, Σπανουδάκης Σ, Καρμίρης Κ, Τσιολακίδου Γ, Μπαριτάκη Χ, Μουζάς Ι, Κουρούμαλης Η.** Η θεραπευτική ενδοσκοπική χολάγγειο-παγκρεατογραφία (ERCP) στη χρόνια παγκρεατίτιδα. *24<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2004*
14. **Καρμίρης Κ, Κουτρομπάκης Ι, Δρυγιαννάκης Δ, Δρυγιαννάκης Ι, Μακρέας Σ, Κιαγιάδακη Χ, Κουρούμαλης Η.** Τα παγκρεατικά αυτοαντισώματα ως ειδικός δείκτης στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους. *25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Θεσσαλονίκη 2005*
15. **Κουτρομπάκης Ι, Καρμίρης Κ, Μακρέας Σ, Ξυδάκης Κ, Κουρούμαλης Η.** Αποτελεσματικότητα της δαρβεποετίνης άλφα σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο και ανθεκτική αναιμία. *25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Θεσσαλονίκη 2005*
16. **Μπουρίκας Α, Κουτρομπάκης ΙΕ, Δρυγιαννάκης Δ, Καρμίρης Κ, Δρυγιαννάκης Ι, Κουρούμαλης ΗΑ.** Αντισώματα έναντι συνθετικών πεπτιδίων της κιτρολίνης (αντι-CCP) σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ). *26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2006*
17. **Σταθάκη Μ, Κουτρομπάκης Ι, Καρμίρης Κ, Κουκουράκη Σ, Κουρούμαλης Η, Καρκαβίτσας Ν.** Συγκριτική μελέτη μεταξύ <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC και <sup>99m</sup>Tc (V) DMSA στη διάγνωση, εντόπιση και εκτίμηση της δραστηριότητας των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων (ΙΦΕΝ). *26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2006*
18. **Κουτρομπάκης Ι, Καρμίρης Κ, Κουρούμαλης Η.** Προτυποποιημένη προοπτική μελέτη καταγραφής και αξιολόγησης παραγόντων κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (ΙΦΕΝ). *26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2006*
19. **Καρμίρης Κ, Κουτρομπάκης Ι, Ξυδάκης Κ, Πολυχρονάκη Μ, Βουδούρη Θ, Κουρούμαλης Η.** Η επίδραση του infliximab στα επίπεδα λεπτίνης, λιπονεκτίνης και ρεζιστίνης ορού στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ). *26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2006*
20. **Καρμίρης Κ, Κουτρομπάκης ΙΕ, Ουσταμανωλάκης Π, Μοσχανδρέα Ι, Κουρούμαλης Η.** Προτυποποιημένη προοπτική μελέτη καταγραφής και αξιολόγησης παραγόντων κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (ΙΦΕΝ). *6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Ηράκλειο 2007*



21. **Σταθάκη Μ, Κουτρομπάκης Ι, Κουκουράκη Σ, Καρμίρης Κ, Κουρούμαλης Η, Καρκαβίτσας Ν.** Η συμβολή των ραδιοϊσοτοπικών τεχνικών απεικόνισης με τη χρήση ουσιών επισημασμένων με Tc-99m στη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ). 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Ηράκλειο 2007
22. **Παπανικολάου Ν, Καρμίρης Κ, Γραμματικάκης Ι, Γκουρτσογιάννη Σ, Μπουρίκας Λ, Ρουσσομουστακάκη Μ, Κουρούμαλης Η, Γκουρτσογιάννης Ν.** Μαγνητική εντερόκλυση με χορήγηση ισοοσμωτικού υδατικού διαλύματος και χρήση της ακολουθίας true fisp. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Ηράκλειο 2007
23. **Karmiris K, Paintaud G, Degenne D, Ferrante M, DuvEAU A, Noman M, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** Adalimumab trough serum levels and clinical response in a single-center cohort of inflammatory bowel disease patients: can trough serum levels serve as a predictor for future loss of response? 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Κέρκυρα 2008
24. **Karmiris K, Noman M, Schnitzler F, Fidder H, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Long-term efficacy and safety of adalimumab treatment in a single-center cohort of Crohn's disease patients who failed to infliximab treatment. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Κέρκυρα 2008
25. **Karmiris K, Noman M, Paintaud G, DuvEAU AC, Degenne D, Ferrante M, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** A 3-week course of 80mg weekly administered adalimumab as a rescue therapy for patients with Crohn's disease who lost response to 40mg weekly: relationship with adalimumab trough serum levels. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Κέρκυρα 2008
26. **Ουσταμανωλάκης Π, Κουτρομπάκης Ι, Μαλλιαράκη Ν, Καρμίρης Κ, Χαλκιαδάκης Ι, Μπουρίκας Λ, Καρκαβίτσας Ν, Κουρούμαλης Η.** Επίδραση της αναστολής του TNFα με infliximab στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στα επίπεδα λιπιδίων σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντεροπάθεια. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΙΦΕΝ, Κέρκυρα 2008
27. **Καρμίρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Αποτελεσματικότητα του adalimumab σε ασθενείς με νόσο Crohn μετά την απώλεια κλινικής ανταπόκρισης στο infliximab. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2008
28. **Ουσταμανωλάκης Π, Κουτρομπάκης Ι, Μαλλιαράκη Ν, Καρμίρης Κ, Χαλκιαδάκης Ι, Μπουρίκας Λ, Καρκαβίτσας Ν, Κουρούμαλης Η.** Επίδραση της αναστολής του TNF-α με infliximab, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στα επίπεδα λιπιδίων, σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντεροπάθεια. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2008
29. **Καρμίρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Επαναφορά της δόσης του adalimumab στα 40mg ανά 15 ημέρες από 40mg εβδομαδιαίως σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο σε ύφεση. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2008
30. **Καρμίρης Κ, Vanbeckevoort D, Bielen D, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G.** Η μαγνητική τομογραφία αναφοράς ως προγνωστικός δείκτης χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με περιεδρική νόσο Crohn υπό infliximab. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2008
31. **Καρμίρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του adalimumab σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα μετά την απώλεια κλινικής ανταπόκρισης στο infliximab. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2008

32. **Καρμίρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Αποτελεσματικότητα του adalimumab στις εξωεντερικές εκδηλώσεις των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2008

33. **Καρμίρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Χορήγηση 80mg adalimumab εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες σε ασθενείς με νόσο Crohn που υποτροπίασαν υπό 40mg εβδομαδιαίως: συσχέτιση με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2008

34. **Καρμίρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Ασφάλεια του adalimumab σε ασθενείς με νόσο Crohn μετά την απώλεια κλινικής ανταπόκρισης στο infliximab. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2008

35. **Καρμίρης Κ, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Αποτελεσματικότητα του adalimumab σε ασθενείς με περιεδρική νόσο Crohn μετά την απώλεια κλινικής ανταπόκρισης στο infliximab. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 2008

### **(Θ) ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ**

1. Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης «Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος», Αθήνα 2006

Κεφάλαιο 6, Ενότητα: «Κορτικοειδή» Καρμίρης Κ, Κουτρομπάκης Ι

### **(Ι) ΑΝΑΦΟΡΕΣ (δείκτης επιρροής)**

- [A1] 1. Dembitsky VM, Lipids 2005; 40:535-557 (1.7)  
2. Dryden Jr GW, Curr Gastroenterol Rep 2005; 7:308-316 (ND)  
3. Ghafari H, Hum Exp Toxicol 2006; 25:325-332 (1.2)  
4. Panglossi HV, Frontiers in Antioxidants Research, Nova Science 2006, p.199  
5. Theiss AL, FASEB J 2007; 21:197-206 (6.7)  
6. Nakhai LA, Evid Based Complement Alternat Med 2007; 4:43-50 (ND)  
7. Peyrin-Biroulet L, Hepato-Gastroenterol 2007; 14:149-156 (0.75)  
8. Peyrin-Biroulet L, Am J Gastroenterol 2007; 102:1108-1115 (5.6)  
9. Khoshakhlagh P, Toxicol Mech Method 2007; 17:281-288 (0.4)  
10. Triantafyllidis JK, Ann Gastroenterol 2007; 20:164-173 (ND)  
11. Kwon KH, Life Sci 2007; 81:362-371 (2.4)  
12. Toyokuni S, Pathol Int 2007; 57:461-473 (1.1)  
13. Rezaie A, Dig Dis Sci 2007; 52:2015-2021 (1.45)  
14. Miwa S, Oxidative Stress in Aging, Springer 2008, p.289  
15. Roessner A, Pathol Res Pract 2008; 204:511-524 (1.1)  
16. Roggenbruck C, e-SPEN 2008; 3:e246-e253 (ND)  
17. Krzesiek E, Pol Merkur Lekarski 2008; 25:455-459 (ND)  
18. Kusano C, J Cell Mol Biol 2008; 7:1-15 (ND)  
19. Peyrin-Biroulet L, PhD project Dept of Medicine University of Nancy France 2008; p.98  
20. Thomas N, PhD project Dept of Medicine University of Nancy France 2009;  
21. El Muhtaseb MS, Colorectal Dis 2009; 11:67-72 (2.3)  
21. Kambayashi Y, J Clin Biochem Nutr 2009; 44:46-51 (0.6)  
22. Breganó JW, Dig Dis Sci 2009; 54:751-757 (1.6)  
23. Cummings JE, J Vet Emerg Crit Care 2009; 19:215-240 (0.6)  
24. Arsalani-Zadeh R, Colorectal Dis 2009; 11:789 (2.3)  
25. Kosaka T, DNA Cell Biol 2009; (in press) (2.0)  
26. Harris A, Colorectal Dis 2009; 11:788-789 (2.3)

- [A2] 1. Hoffman I, J Pediatr 2007; 151:307-311 (4.0)  
2. Gasiorowska A, Am J Gastroenterol 2009; 104:2005-2013 (6.45)

- [A3] 1. Tello-Montoliu A, J Thromb Haemost 2006; 4:1864-1874 (5.25)  
2. Pousa ID, Gastroenterol Hepatol 2006; 29:414-421 (ND)  
3. Dyer KD, Mol Divers 2006; 10:585-597 (ND)  
4. Johnson LR, Physiology of the Gastrointestinal Tract 4<sup>th</sup> ed 2006, p.1065  
5. Tao X, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103:661-669 (1.2)  
6. Triantafyllidis JK, Ann Gastroenterol 2007; 20:164-173 (ND)  
7. Del Vecovo R, Abdom Imaging 2008; 33:417-424 (1.2)  
8. Pousa ID, Eur J Clin Invest 2008; 38:73-81 (2.7)  
9. Meuwis MA, Expert Rev Mol Diagn 2008; 8:327-337 (3.1)

10. Gao XW, *Acta Biochim Biophys Sin* 2008; 40:619-624 (1.0)
- [A4] 1. Chaldakov GN, *Biomed Rev* 2005; 16:83-88 (ND)  
 2. Pang SS, *Cell Mol Immunol* 2006; 3:29-34 (ND)  
 3. Schäffler A, *Endocr Rev* 2006; 27:449-467 (22.5)  
 4. Cammisotto PG, *Histol Histopathol* 2007; 22:199-210 (2.2)  
 5. Schäffler A, *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6:3 (ND)  
 6. Tore F, *Immunol Endocr Metabol Agents Med Chem* 2007; 7:149-155 (ND)  
 7. Drew JE, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293:G682-G691 (3.7)  
 8. Gaillard S, *Obe Metab* 2007; 3:191-205 (ND)  
 9. Mizoguchi F, *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2008; 21:14-23 (ND)  
 10. Koch TCL, *Eur J Nutr* 2008; 47:161-170 (2.1)  
 11. Kokkotou E, *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:10613-10618  
 12. Boström EA, *J Rheumatol* 2008; 35:2005-2011 (3.1)  
 13. Li H, *Metabolism* 2008; 57:1704-1710 (2.6)  
 14. Schaffler A, *Gut* 2009; 58:317-322 (9.8)  
 15. Koch TC, *Mol Nutr Food Res* 2009; 53:1289-1302 (3.3)  
 16. Alexandridis E, *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1557-1561 (5.0)
- [A5] 1. Triantafyllidis JK, *Ann Gastroenterol* 2007; 20:164-173 (ND)  
 2. Weersma RK, *JOP* 2008; 9:283-289 (ND)  
 3. Erzin Y, *Cerrahpaşa Tip Derg* 2008; 39:27-32 (ND)
- [A6] 1. Danese S, *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:384-389 (3.05)  
 2. Walsh DA, *Adv Clin Chem* 2007; 44:187-221 (2.45)  
 3. Scholz A, *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2471-2481 (5.6)  
 4. Pousa ID, *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30:518-524 (ND)  
 5. Pousa ID, *Eur J Clin Invest* 2008; 38:73-81 (2.7)  
 6. Pousa ID, *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:61-67 (4.7)  
 7. Meuwis MA, *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8:327-337 (3.1)  
 8. Deban L, *Am J Pathol* 2008; 172:1457-1466 (5.5)  
 9. Rehm VA, PhD project Dept of Medicine University of Berlin Germany 2009; p. 90
- [A7] 1. Pang SS, *Cell Mol Immunol* 2006; 3:29-34 (ND)  
 2. Pilz S, *Labor Med* 2006; 30:187-191 (ND)  
 3. Liakopoulos V, *Kidney Int* 2006; 70:1371-1372 (4.9)  
 4. Walker WA, *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:641-643 (0.7)  
 5. McVay LD, *J Clin Invest* 2006; 116:2914-2923 (15.05)  
 6. Pilz S, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:380-386 (3.35)  
 7. Fayad R, *Gastroenterology* 2007; 132:601-614 (12.45)  
 8. Rathmann W, *Horm Metab Res* 2007; 39:1-2 (2.0)  
 9. Schäffler A, *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6:3 (ND)  
 10. Fantuzzi G, *Immunol Endocr Metabol Agents Med Chem* 2007; 7:129-136 (ND)  
 11. Robertson MD, *Proc Nutr Soc* 2007; 66:351-361 (ND)  
 12. Karagiannides I, *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:661-666 (3.05)  
 13. Drew JE, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293:G682-G691 (3.7)  
 14. Kugathasan S, *J Pediatr* 2007; 151:523-527 (4.0)  
 15. Konrad A, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:1070-74 (1.9)  
 16. Zhao DZ, *J Cell Biochem* 2007; 102:1245-1255 (3.5)  
 17. Gambero A, *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1357-1364 (3.9)  
 18. Almehed K, *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R15 (4.05)  
 19. Motilva V, *Curr Pharm Des* 2008; 14:71-95 (4.9)  
 20. Kümpers P, *Rheumatology (Oxf)* 2008; 47:484-487 (4.05)  
 21. Martin AI, *J Endocrinol* 2008; 197:111-119 (2.65)  
 22. Matsumoto M, *Metabolism* 2008; 57:811-818 (2.65)  
 23. Hosomi S, *Inflamm Bowel Dis* 2008; 1205-1213 (4.7)  
 24. Ates Y, *Dig Dis Sci* 2008; 53:2215-2221 (1.3)  
 25. Forsblad d'Elia H, *Rheumatology (Oxf)* 2008; 47:1082-1087 (4.05)  
 26. Yalcindag FN, *Can J Ophthalmol* 2008; 43:473-475 (1.0)  
 27. Sieminska L, *J Endocrinol Invest* 2008; 31:745-749 (2.0)  
 28. Boström E, *J Rheumatol* 2008; 35:2005-2011 (3.1)  
 29. Kunnari A, PhD project Dept of Medicine University of Oulu Finland 2008; p.96  
 30. Almehed K, PhD project Dept of Medicine University of Göteborg Sweden 2008; p.51  
 30. Kumor A, *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 275-281 (1.75)  
 31. Munitz A, *J Immunol* 2009; 182:2357-2363 (6.0)  
 32. Adrych K, *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:63-68 (2.8)  
 33. De Smet B, *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:59-70 (3.5)  
 34. Valentini L, *Nutrition* 2009; 25:172-181 (2.3)  
 35. Yin XF, *Acta Biochim Biophys Sin* 2009; 41:188-197 (1.1)  
 36. Hattori N, *Growth Horm IGF Res* 2009; 19:187-197 (2.0)  
 37. Konturek PC, *J Physiol Pharmacol* 2009; 60:41-47 (2.6)  
 38. Hartman C, *World J Gastroenterol* 2009; 15:2570-2578 (2.1)  
 39. Hatano Y, *J Epidemiol* 2009; 19:49-55 (1.65)  
 40. Azuma YT, *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2009; 133:199-202 (ND)  
 41. El-Salhy M, *Int J Mol Med* 2009; 23:703-707 (1.9)

42. Gove ME, *Cytokine* 2009; 47:119-125 (2.2)
43. Laurberg TB, *J Rheumatol* 2009; 36:1885-1891 (3.3)
44. Filkova M, *Clin Immunol* 2009; 133:157-170 (3.6)
45. Weigert J, *Inflamm Bowel Dis* 2009; (in press) (5.0)
46. Alexandridis E, *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1557-1561 (5.0)
47. Holtmann MH, *Dig Dis Sci* 2009; (in press) (1.6)
48. Polyzos SA, *J Clin Gastroenterol* 2009; (in press) (2.8)
49. Bradford PG, *Adipose tissue and inflammation*, Taylor and Francis 2009; p.93
- [A8] 1. *Inpharma Weekly* 2006; 1536:17
2. Kulnigg S, *Aliment Pharmacol Therap* 2006; 24:1507-1523 (3.45)
3. Gasche C, *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1545-1553 (3.9)
4. Katsanos K, *J Crohn's Colitis* 2007; 2:97-105 (ND)
5. Vecsei A, *Monatsschr Kinderh* 2007; 155:1143-1149 (0.15)
6. Gisbert JP, *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1299-1307 (6.1)
7. De la Morena Lopez F, *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100:285-293 (1.1)
8. Gisbert JP, *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1299-1307 (6.1)
9. Flossadóttir E, *Acta Derm Venereol* 2008; 88:540-541 (1.9)
10. Stein JM, *Z Gastroenterol* 2009; 47:228-236 (0.9)
11. Kulnigg S, *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1460-1467 (6.45)
12. Gomollón F, *World J Gastroenterol* 2009; 15:4659-4665 (2.1)
13. Lopez RM, *World J Gastroenterol* 2009; 15:4675-4685 (2.1)
- [A9] 1. Mamula P, *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*, Springer 2008; p.191
2. De la Morena F, *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100:285-293 (1.1)
- [A10] 1. Lazerini M, *Aliment Pharmacol Therap* 2007; 25:419-27 (3.3)
2. Azzam N, *Saudi J Gastroenterol* 2007; 13:37-38 (ND)
3. Danese S, *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:384-389 (0.7)
4. Chidlow Jr JH, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293:G5-G18 (3.7)
5. Danese S, *Gut* 2007; 56:1248-1256 (9.0)
6. Denizot Y, *J Cardiothorac Surg* 2007; 2:38 (ND)
7. Cao Q, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1832-1842 (4.05)
8. Cane G, *PLoS ONE* 2007; 2: e1359 (ND)
9. Mezquita Pla S, *Fisiologia dels sistemes circulatori, respiratori i renal:liçons i exercicis* 2007; p.305
10. Charrier-Hisamuddin L, *FASEB J* 2008; 22:641-653 (6.8)
11. Roy S, *Free Radic Biol Med* 2008; 44:180-192 (4.8)
12. Pousa ID, *Eur J Clin Invest* 2008; 38:73-81 (2.7)
13. Pousa ID, *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:61-67 (4.7)
14. Deban L, *Am J Pathol* 2008; 172:1457-1466 (5.5)
15. Rekk EA, *Chemistry and Molecular Aspects of Drug Design and Action*, Taylor & Francis 2008; p.72
16. Cheppudira BP, *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295:F826-F836 (4.4)
17. Kim KT, *World J Gastroenterol* 2008; 14:4779-4783 (ND)
18. Scaldaferrri F, *Gastroenterology* 2009; 136:585-595 (12.6)
19. Tolstanova G, *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328:749-757 (4.3)
20. Sinha R, *Clin Radiol* 2009; 64:341-352 (1.6)
21. Thapa D, *Arch Pharm Res* 2009; 32:593-603 (1.1)
22. Belmiro CLR, *J Biol Chem* 2009; 284:11267-11278 (5.5)
23. Lucas N, *Curr Pharm Des* 2009; 15:2311-2318 (4.4)
- [A11] 1. Papamichael K, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; (in press) (2.1)
- [A12] 1. Papavasiliou C, *Surg Chronicles* 2009; 14:144-150 (ND)
2. Lens M, *Lancet Oncol* 2009; 10:516-521 (13.3)
3. Elemen L, *Surg Today* 2009; 39:444-447 (0.8)
4. Katsourakis A, *Acta Chir Belg* 2009; 109:405-407 (0.45)
- [A13] 1. Sunden-Cullberg J, *phD project Dept of Medicine Karolinska Institutet* 2008; p.44
2. Kunnari A, *phD project Dept of Medicine University of Oulu Finland* 2008; p.96
3. Tatlican S, *Arch Turk Dermatol Venerol* 2009; 43:100-103 (ND)
4. Filkova M, *Clin Immunol* 2009; 133:157-170 (3.6)
- [A14] –
- [A15] 1. Pan LL, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21:1008-1015 (2.1)
- [A16] 1. Padidar S, *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782:532-541 (ND)
2. Chen H, *BMC Genomics* 2009; 10:64 (3.9)
3. Gove ME, *Cytokine* 2009; 47:119-125 (2.2)
4. Laurberg TB, *J Rheumatol* 2009; 36:1885-1891 (3.3)
5. Thomaz MA, *Pharmacol Res* 2009; 60:341-346 (3.3)
6. Tatlican S, *Arch Turk Dermatol Venerol* 2009; 43:100-103 (ND)
7. Peterlin BL, *J Am Osteopath Assoc* 2009; 109:314-317 (ND)
8. Holtmann MH, *Dig Dis Sci* 2009; (in press) (1.6)
- [A17] 1. Douglas MW, *World J Gastroenterol* 2009; 15:4356-4364 (2.1)

2. Chen X, Cell Biochem Funct 2009; 27:407-416 (1.3)

#### **14. ΚΡΙΤΗΣ ΣΕ PEER-REVIEWED ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. European Journal of Gastroenterology & Hepatology
2. Digestive Diseases and Sciences
3. ECCO fellowships/grants

#### **15. ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ & ΒΡΑΒΕΙΑ**

1. Βραβείο αναρτημένης ανακοίνωσης [No 19 στην ενότητα 12(H)] (500€), Αθήνα 2006
2. Υποτροφία διάρκειας 12 μηνών (2007 - 14.250€) από την Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία για μετεκπαίδευση στον τομέα των ΙΦΕΝ στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Leuven, Belgium (Prof. Paul Rutgeerts, Severine Vermeire, Gert Van Assche)
3. Υποτροφία διάρκειας 12 μηνών (2008 – 30.000€) από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό ECCO για μετεκπαίδευση στον τομέα των ΙΦΕΝ στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Leuven
4. Βραβείο αναρτημένης ανακοίνωσης [No 28 στην ενότητα 12(H)], Αθήνα 2008