

溃疡性结肠炎复发相关营养代谢因素的研究进展

米拉木古丽·哈尔肯¹, 黄晓玲²

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院消化内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中常见的类型, 在我国, 它已成为消化系统常见的疾病之一, UC的主要临床特点是高复发率。然而, 关于溃疡性结肠炎复发的具体原因, 目前还不是很清楚, 但可能与免疫反应、环境因素、营养代谢等多个方面有关。本文将依据目前国内外的研究热点, 对临床常用的营养代谢指标, 例如同型半胱氨酸、血糖水平、血脂浓度、维生素D、叶酸、体重指数等与溃疡性结肠炎复发之间关系的研究作一综述。能够发现上述指标与UC的关系复杂, 营养代谢指标的改变与UC复发或其病情变化之间可能存在相互作用。因此, 探求营养相关的因素对UC发病的影响及作用机制可能为UC的治疗提供新思路。

关键词

溃疡性结肠炎, 复发, 营养代谢因素

Research Progress on Nutritional Metabolic Factors Related to Recurrence of Ulcerative Colitis

Milamuguli Haerken¹, Xiaoling Huang²

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Gastroenterology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a common type of inflammatory bowel disease (IBD). In China, it has become one of the common digestive system diseases, and the main clinical feature of UC is a high recurrence rate. However, the specific reasons for the recurrence of ulcerative colitis are not yet clear, but may be related to multiple aspects such as immune response, environmental factors, and nutritional metabolism. This article will review the research on the relationship between commonly used nutritional metabolism indicators in clinical practice, such as homocysteine, blood glucose levels, blood lipid concentrations, vitamin D, folic acid, body mass index, and recurrence of ulcerative colitis, based on current research hotspots both domestically and internationally. It can be found that the relationship between the above indicators and UC is complex, and there may be an interaction between changes in nutritional metabolism indicators and the recurrence of UC or changes in its condition. Therefore, exploring the impact and mechanism of nutrition related factors on the pathogenesis of UC may provide new ideas for the treatment of UC.

Keywords

Ulcerative Colitis, Recurrence, Nutritional and Metabolic Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种肠道慢性非特异性炎性疾病, 主要在结直肠引发长期的慢性炎症反应, 进而导致粘膜发红及变脆, 甚至可能产生糜烂或形成溃疡。UC 患者通常会出现腹部疼痛、腹泻、消化不良、便血等肠道症状, 以及部分患者可能出现肠道外的其他表现[1]。UC 病程较长、治愈难度大, 且容易复发[2], 其发病原因还尚未阐明。随着国内外学者的深入研究, 发现 UC 与脂代谢异常、氨基酸代谢异常、营养不良等多种因素密切相关[3]。受西方式饮食及生活习惯的影响, UC 在亚洲人中的患病率不断上升, 现已逐渐成为我国常见的消化道疾病。根据多国家多中心的流行病学研究结果, UC 患者在 10 年期间的复发率可达 67%~83% [4]。由此可见, 探究 UC 的复发因素、根据其病因进行预防显得尤为重要。因此, 本文旨在阐述同型半胱氨酸、血糖、血脂水平、维生素 D、叶酸和体重指数(BMI)与 UC 复发之间的关系以及可能的作用机制。期望为未来研究影响 UC 复发的因素以及降低 UC 复发的风险提供有益的建议。

2. 同型半胱氨酸与 UC 复发

近年来, 世界各地的学者们对于 UC 和氨基酸代谢的关系越发给予关注。同型半胱氨酸是一种含有巯基的非必需氨基酸, 它主要是通过去甲基化反应和能量代谢过程生成的。同型半胱氨酸水平的异常已被指出与多种自身免疫性疾病的发生相关。例如, 在一般人群中, 高同型半胱氨酸血症的发病率大约是 5%, 但在炎症性肠病患者的不同种族群体中, 这一比例介于 10%至 56%之间[5]。根据相关的研究可知[6], 在叶酸和维生素 B₁₂ 及其他代谢辅助因子缺乏时, 机体同型半胱氨酸含量显著增高。高同型半胱氨酸血症与炎症免疫反应关系密切。血同型半胱氨酸的浓度主要受到叶酸、维生素 B₁₂ 的含量以及在其代谢过

程中的关键酶作用的影响。最新的研究显示, 维生素 B₁₂ 的水平下降可能是 IBD 患者体内同型半胱氨酸水平上升的主要原因之一。

国内研究[7] [8] [9]报道, 当分别对病程小于 2 年, 小于半年及小于 1 年的 UC 患者治疗后是否复发与其同型半胱氨酸水平变化情况进行回顾性研究时, 发现无论是处于活动期还是缓解期, 都存在着高同型半胱氨酸血症, 且 UC 复发跟高同型半胱氨酸血症存在正相关关系。同型半胱氨酸在 UC 病理改变的过程中具有至关重要的作用, 其代谢异常可能对患者的结肠血管上皮细胞及内皮细胞产生损伤, 进一步加重肠道的炎症反应[10]。其主要原因有以下两个方面: 1) 同型半胱氨酸通过刺激巯基的氧化过程, 产生氧自由基, 从而对血管内皮细胞造成损害, 并引发炎症和免疫反应。2) 同型半胱氨酸能够刺激大量炎症相关因子的产生, 进一步促使血小板聚集和多种炎症介质的释放, 从而加剧炎症反应的严重性。

据 Hwang 等人的[11]研究结果发现, UC 患者由于肠道炎症迁延不愈, 腹泻等症状频繁复发, 营养物质摄入减少或丢失过多, 使血清同型半胱氨酸水平增高, 这一结果进一步加重肠道的炎症反应, 形成恶性循环。

3. 血糖与 UC 复发

研究表明, 炎症性肠病患者与糖尿病共病患者之间有着显著的疾病关联性, 这不仅增加了他们的住院和并发感染的风险, 而且也使得他们的预后状况不容乐观。糖尿病和 UC 在其发病过程和病理生理机制上有着紧密的关联, 大量的流行病学研究都指出 2 型糖尿病与 UC 之间有着潜在的相互作用[12]。同时患有这两种疾病的病人的临床症状往往比患单一疾病的人更为严重, 治疗效果并不理想, 预后也相对较差[13]。这可能与炎症反应、肠道屏障的功能失调以及肠道微生物群落的失衡有关。更有研究显示肠道屏障功能异常可打破肠道内环境平衡, 使微生物进入体内循环继而引发慢性炎症及代谢性疾病发展[14]。高血糖能够提高肠道屏障的通透性, 并对紧密连接的完整性产生影响[15], 与此相关的机制主要包括: 降低紧密连接蛋白、肠道微生物生态失衡, 肠道免疫系统失调。包括溃疡性结肠炎在内的许多慢性病与炎症因子水平的升高有关[16]。长期血糖过高的患者可出现肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素(IL)-1 β 及 IL-6 及其他炎症相关因子水平升高[17], 另外, 这些炎症因子还被视为 IBD 治疗中潜在的靶点[18]。研究表明, 当 IBD 患者同时伴有高血糖时, 他们的炎症标志物可能会呈现更高的水平, 这往往与 IBD 疾病的恶化程度密切相关, 意味着他们的炎症状况正在逐步恶化。当同时患有 IBD 和糖尿病时, 由于免疫系统的失调和炎症路径的重叠, 可能会加剧患者的疾病严重性, 提高并发症的风险, 并可能导致更为严重的临床结果。

4. 血脂水平与 UC 复发

血脂异常可以是先天因素引起, 也可能由后天因素如饮食方式、生活习惯、代谢疾病等多因素诱发。长期炎症和感染会干扰脂蛋白的代谢平衡, 从而使患者的血脂组成发生改变。血脂异常已被证明与多种自身免疫性疾病相关。有研究认为 IBD 病人的脂质谱变化源于营养失衡、炎症因素和由于肠道损伤或肠道手术后的吸收障碍[19]。目前对于 UC 复发病人的血脂情况的研究还相对缺乏, 多项研究以往证实了 UC 患者存在血脂异常, 但相关研究的结论并未统一。Romanato 等人的研究[20]发现, UC 病人的总胆固醇和低密度脂蛋白含量显著低于健康个体。我国也有研究指出, 活动期的 UC 病人的血脂水平(包括血清总胆固醇、三酸甘油酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)显著低于正常人群[21]。UC 病人常常伴有血脂异常, 这种代谢异常是很多因素联合作用的结果, 并且能够提示病情活动的状况。

5. 维生素 D 与 UC 复发

维生素 D 不仅在骨代谢和钙磷代谢过程中起到调节作用, 还具有多种生物学特性, 如调节免疫反应

和抗感染功能[22]。UC 的发病是由于免疫系统中辅助性 T 细胞(T helper, Th) 1 的主导作用导致的, 而 Th1 与 Th2 (这两者是相互抑制的 T 细胞)之间的比例不平衡是 UC 发病的核心因素之一。在维生素 D 含量降低或其受体功能受到抑制的情况下, 可刺激 Th1 细胞的活动, 同时限制 Th2 细胞及调节性 T 细胞的功能, 由此使 Th1 的免疫反应起主导作用, 从而快速地增加炎症因子的生成, 进一步加重 UC 的严重程度和发展速度[23] [24]。维生素 D 不足结合 UC 自身导致食欲下降, 摄入量减少以及肠道黏膜破损, 长此以往都会诱发低钙血症, 而成年后慢性钙质缺乏也会导致机体抵抗力下降, 从而进一步影响 UC 的康复[25]。

低维生素 D 状态逐渐被认为是自身免疫性疾病产生和进展的潜在风险。研究显示维生素 D 缺乏这一环境因素对 UC 病理生理过程有重要影响, 人体维生素 D 缺乏可引起肠道免疫系统紊乱, 加重 UC 发病[26]。一项前瞻性研究显示, 在一年的观察期内, UC 复发患者的平均血清维生素 D 浓度显著低于未复发患者, 并且, 如果处于临床缓解期的 UC 患者血清中的维生素 D 含量偏低, 则 UC 复发的风险将会增加。另外, 还有研究提出, 通过补充饮食中适量的维生素 D, 可以提高 IBD 患者血清中的维生素 D 含量, 提升患者的生活质量、降低疾病的复发的概率[27]。因此, 了解患者维生素 D 水平可能对预测 UC 复发提供一定的指导作用。

6. 叶酸与 UC 复发

叶酸作为 B 族维生素的一员, 属于水溶性维生素, 其富含于水果、蔬菜中, 只能依靠食物获取。叶酸在新细胞的生长和同型半胱氨酸的再甲基化等重要的代谢过程中起辅助因子的作用, 间接影响着核苷酸的合成[28]。现已知遗传因素可影响叶酸的浓度[29]。VitB₁₂ 的代谢与叶酸密切相关, 如果 VitB₁₂ 的含量过低, 就会导致功能性叶酸缺乏, 并且, 这些代谢途径的破坏可能会使同型半胱氨酸的积累。

UC 患者肠道吸收功能通常较普通人差, 加上服用某些药物包括免疫抑制剂、质子泵抑制剂、口服抗糖尿病药等会影响叶酸浓度, 导致叶酸不足。既往有研究表明[30], IBD 的发病可能与叶酸缺乏有关, 为 IBD 患者补充叶酸和维生素 B₁₂ 可以改善他们的营养条件。UC 患者的血清叶酸、维生素 B₁₂ 含量和血清同型半胱氨酸水平呈现出独立的负相关关系, 同时叶酸和维生素 B₁₂ 的缺乏也构成了 UC 的独立风险因素。最近一项研究表明[31], 摄入足够的维生素 C 和叶酸可以降低 UC 的风险, 显示高水平叶酸是 UC 的保护因素。基于上述的研究发现, 公共卫生的建议是: 我们应该强调, 在营养均衡的饮食中增加这些营养成分的摄入, 这对于预防 UC 具有至关重要的作用。

7. BMI 与 UC 复发

BMI 是监测肥胖的关键指标, BMI 异常是多种慢性疾病发生的重要影响因素。目前对于肥胖的认识主要集中于其对心血管系统、消化系统以及代谢性疾病相关方面。近年来, 由于亚洲人群的生活方式和饮食习惯逐渐走向西方化, 导致肥胖患者和肥胖患者的患病率都在逐年上升。因此, 肥胖和由此引发的各种代谢综合症已被广泛认可为全球性的普遍问题。以往的科学研究已经指出 UC 的发生和进展可能会造成患者的营养状况和体重的下降, 然而, 近几年来, 越来越多的国内和国际研究都证实了肥胖与 UC 之间有一定程度的相关性, 并且这两者可能会相互影响。有研究[32]指出, UC 的发病与 BMI 的异常升高是伴行的, BMI 异常对 UC 的疾病进程、严重程度、生活质量有着不利的影响。一项观察研究表明, 脂肪细胞生成的促炎因子介导了体内的慢性炎症反应, 这被认为是 BMI 异常增加与 UC 发病之间关系的关键机制之一[33]。也有研究指出 BMI 异常升高的患者和 UC 患者体内均存在肠道菌群失调, 这也致使二者之间有相关性[34], 目前关于二者是否会相互关联尚不明确。对于 BMI ≥ 35 kg/m² 或 BMI ≥ 40 kg/m² 的二级和三级肥胖与 UC 相关的结肠疾病可能存在关联, 但这一发现仍需进一步深入研究。Stabroth-Akil 等[35]的研究团队在针对 UC 患者(其中 13.4%是肥胖)的研究中发现, 肥胖的患者罹患全结肠炎的几率明

显高于 BMI 正常的患者。在肥胖的 UC 患者中间, 特别属于二级和三级肥胖的人, 他们的血清炎症标志物通常比正常体重的人要高, 并且他们的住院频率也相对更高。

经证实, 对于存在高血压、糖尿病等基础疾病并且体重过重的 UC 患者来说, 降低体重可以显著控制死亡率。目前的研究指出, 肥胖可能会对 UC 的进展和治疗产生影响, 但这种看法尚未得到实证, BMI 对疾病预后的影响还没有进行广泛的研究。因此, BMI 与 UC 之间的相互作用, 亦或是 BMI 对 UC 预后及复发的影响仍然是研究的热点领域, 有待临床进一步探索。

8. 小结

本文就临床中较为常见的营养代谢指标与 UC 复发的关系及可能的机制进行了综述, 能够发现营养代谢指标的改变与 UC 的复发紧密相连。一方面, UC 患者复杂的生理状态可能对其营养摄取和消耗产生影响。另一方面, 营养代谢因素的改变与 UC 复发或其病情变化之间可能是一个可以互为因果的循环。至今, 我们还不能确定营养代谢因子是如何具体影响 UC 复发的。未来需要对这一领域进行更为深入和系统的研究来加以验证, 这将为 UC 的治疗带来新的方向。

参考文献

- [1] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.
- [2] Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., *et al.* (2019) A Comprehensive Review and Update on Ulcerative Colitis. *Disease-a-Month*, **65**, Article ID: 100851. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004>
- [3] 王荣. 活动期溃疡性结肠炎患者血脂水平与营养指标的变化及意义[J]. 中国肛肠病杂志, 2020, 40(6): 40-42.
- [4] Fumery, M., Singh, S., Dulai, P.S., *et al.* (2018) Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-Based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 343-356.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016>
- [5] Alkabes, M., Vujosevic, S., Muraca, A., *et al.* (2022) Paracentral Acute Middle Maculopathy (PAMM) Associated with Ulcerative Colitis and Coexisting Hyperhomocysteinemia: A Case Report. *European Journal of Ophthalmology*, **32**, Np139-Np143. <https://doi.org/10.1177/1120672120962042>
- [6] 刘树利, 常桂琴, 郭丽琴. 血清同型半胱氨酸与抗中性粒细胞胞质抗体对溃疡性结肠炎的诊断意义[J]. 重庆医学, 2014, 43(23): 3069-3070.
- [7] 詹原泉, 张燕玲, 吕永慧. 同型半胱氨酸对两珠肠乐维持治疗溃疡性结肠炎复发的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 308-309.
- [8] 邵晓晓, 史睿昕, 朱浩奇, 等. 血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂水平与溃疡性结肠炎的关系[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(10): 52-55+38.
- [9] 谢凯程. 血清同型半胱氨酸水平与溃疡性结肠炎的相关性临床研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [10] 王卫卫, 邢文韬, 魏思忱. 血浆 Hcy、TNF- α 、叶酸、维生素 B₁₂ 联合检测在诊断溃疡性结肠炎中的应用价值[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(9): 69-70.
- [11] Hwang, C., Ross, V. and Mahadevan, U. (2012) Micronutrient Deficiencies in Inflammatory Bowel Disease: From A to Zinc. *Inflammatory Bowel Disease*, **18**, 1961-1981. <https://doi.org/10.1002/ibd.22906>
- [12] Kang, E.A., Han, K., Chun, J., *et al.* (2019) Increased Risk of Diabetes in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 343. <https://doi.org/10.3390/jcm8030343>
- [13] Massier, L., Blüher, M., Kovacs, P., *et al.* (2021) Impaired Intestinal Barrier and Tissue Bacteria: Pathomechanisms for Metabolic Diseases. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 616506. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.616506>
- [14] Kawanami, D. and Takashi, Y. (2020) GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article No. 967. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00967>
- [15] Brestoff, J.R. and Artis, D. (2015) Immune Regulation of Metabolic Homeostasis in Health and Disease. *Cell*, **161**, 146-160. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.022>

- [16] Johansen, M.Y., Macdonald, C.S., Hansen, K.B., *et al.* (2017) Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American Medical Association*, **318**, 637-646. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10169>
- [17] Din, H., Anderson, A.J., Ramos Rivers, C., *et al.* (2020) Disease Characteristics and Severity in Patients with Inflammatory Bowel Disease with Coexistent Diabetes Mellitus. *Inflammatory Bowel Disease*, **26**, 1436-1442. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz305>
- [18] Robertson, J., Peters, M.J., McInnes, I.B., *et al.* (2013) Changes in Lipid Levels with Inflammation and Therapy in RA: A Maturing Paradigm. *Nature Reviews Rheumatology*, **9**, 513-523. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.91>
- [19] Montgomery, S.C., Williams, C.M. and Maxwell, P.J. (2015) Nutritional Support of Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clinics of North America*, **95**, 1271-1279. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.08.006>
- [20] Romanato, G., Scarpa, M., Angriman, I., *et al.* (2009) Plasma Lipids and Inflammation in Active Inflammatory Bowel Diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **29**, 298-307. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03886.x>
- [21] 刘通, 张飞越, 高攀, 等. 活动期溃疡性结肠炎患者血脂与蛋白质变化[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(9): 756-758.
- [22] Sharifi, A., Vahedi, H., Nedjat, S., *et al.* (2019) Effect of Single-Dose Injection of Vitamin D on Immune Cytokines in Ulcerative Colitis Patients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *APMIS*, **127**, 681-687. <https://doi.org/10.1111/apm.12982>
- [23] Ulitsky, A., Ananthakrishnan, A.N., Naik, A., *et al.* (2011) Vitamin D Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Association with Disease Activity and Quality of Life. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **35**, 308-316. <https://doi.org/10.1177/0148607110381267>
- [24] 王文静, 张婷婷, 刘如旭. 溃疡性结肠炎肠外营养治疗后继发低钙血症的危险因素分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(3): 261-264.
- [25] De Martinis, M., Sirufo, M.M., Nocelli, C., *et al.* (2020) Hyperhomocysteinemia Is Associated with Inflammation, Bone Resorption, Vitamin B12 and Folate Deficiency and MTHFR C677T Polymorphism in Postmenopausal Women with Decreased Bone Mineral Density. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, 4260. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124260>
- [26] Fletcher, J., Cooper, S.C., Ghosh, S., *et al.* (2019) The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients*, **11**, Article No. 1019. <https://doi.org/10.3390/nu11051019>
- [27] 余梦丽, 虞朝辉. 维生素 D3/维生素 D 受体与炎症性肠病相关机制研究及临床应用[J]. 西南医科大学学报, 2022, 45(1): 7-12.
- [28] Enderami, A., Zarghami, M. and Darvishi-Khezri, H. (2018) The Effects and Potential Mechanisms of Folic Acid on Cognitive Function: A Comprehensive Review. *Neurological Sciences*, **39**, 1667-1675. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3473-4>
- [29] Allen, L.H. (2008) Causes of Vitamin B12 and Folate Deficiency. *Food and Nutrition Bulletin*, **29**, S20-S34. <https://doi.org/10.1177/15648265080292S105>
- [30] Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., *et al.* (2019) Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Gastroenterology*, **157**, 647-659.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016>
- [31] Vahid, F., Rashvand, S., Sadeghi, M., *et al.* (2018) The Association between Index of Nutritional Quality and Ulcerative Colitis: A Case-Control Study. *Journal of Research in Medical Sciences*, **23**, 67. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_555_17
- [32] Carlucci, C., Petrof, E.O. and Allen-Vercoe, E. (2016) Fecal Microbiota-Based Therapeutics for Recurrent *Clostridium difficile* Infection, Ulcerative Colitis and Obesity. *EBioMedicine*, **13**, 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.09.029>
- [33] Ramírez Alvarado, M.M. and Sánchez Roitz, C. (2012) Tumor Necrosis Factor- α , Insulin Resistance, the Lipoprotein Metabolism and Obesity in Humans. *Nutrición Hospitalaria*, **27**, 1751-1757.
- [34] Kaplan, G.G. (2017) Colon Cancer in Asian Patients with Ulcerative Colitis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **2**, 238-239. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30032-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30032-8)
- [35] Stabroth-Akil, D., Leifeld, L., Pfitzer, R., *et al.* (2015) The Effect of Body Weight on the Severity and Clinical Course of Ulcerative Colitis. *International Journal of Colorectal Disease*, **30**, 237-242. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-2051-3>