ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης και της συμμόρφωσης στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής σε ασθενείς με Νόσο Crohn

Πτυχιακή εργασία

Ραφαηλία Ανδρέου



Αθήνα, 2019

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ανδριάνα Καλιώρα (Επιβλέπουσα)
Επίκουρη καθηγήτρια

Γεώργιος Δεδούσης
Καθηγητής

Κωνσταντίνος Τσίγκος
Καθηγητής

Η Ραφαηλία Ανδρέου

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Κατ' αρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Ανδριάνα Καλιώρα για τη δυνατότητα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία. Επιπλέον, την ευχαριστώ για τη στήριξη και τη λεπτομερή καθοδήγησή της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας, για τις πολύτιμες συμβουλές της και φυσικά για την κατανόηση και συμπαράσταση της μέχρι το τέλος της εργασίας μου.

Ευχαριστίες επίσης θα ήθελα να εκφράσω και για τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον καθηγητή κ. Γεώργιο Δεδούση και τον καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Τσίγκο τόσο για τη συμμετοχή τους στην Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή της πτυχιακής μου εργασίας, καθώς και για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Θέλω να εκφράσω ένα τεράστιο ευχαριστώ στην κ. Χαραλαμπία Αμερικάνου και κ. Ευσταθία Παπαδά για τις πολύτιμες γνώσεις τους και τις στοχευμένες παρατηρήσεις τους, καθώς και για την αμέριστη συμπαράσταση, την κατανόηση, την υπομονή και το ενδιαφέρον τους κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας. Επιπρόσθετα, τις ευχαριστώ ιδιαίτερα και για την προθυμία τους να λύσουν οποιοδήποτε πρόβλημα ή απορία μου.

Τέλος, ιδιαίτερα ευχαριστώ μέσα από την καρδιά μου τους γονείς μου και τους φίλους μου που είναι πάντα δίπλα μου και με στηρίζουν σε κάθε μου βήμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Α' - ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Νόσος Crohn 9
1.1 Γενικά 9
1.2 Επιπολασμός 9
1.3 Παθοφυσιολογία 11
1.3.1 Γενετικοί παράγοντες 12
1.3.2 Μικροβίωμα 13
1.3.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες 15
1.3.4 Ανοσολογικοί παράγοντες 21
1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά 22
1.4.1 Συμπτωματολογία 22
1.4.2 Επιπλοκές 23
1.5 Διάγνωση 25
1.5.1 Φυσική εξέταση 25
1.5.2 Ιστορικό ασθενούς 25
1.5.3 Εργαστηριακές εξετάσεις 26
1.5.4 Ακτινογραφική Απεικόνιση και Ενδοσκόπηση 27
1.5.5 Εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου 28
1.6 Θεραπεία 30
1.6.1 Φαρμακευτική θεραπεία 31
1.6.2 Χειρουργική θεραπεία 33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Διατροφή και Νόσος Crohn 33
2.1 Διατροφική κατάσταση & ανεπάρκειες στη νόσο Crohn 33
2.2 Διατροφική παρέμβαση 37

ΜΕΡΟΣ Β' - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Πειραματική διαδικασία 40
3.1 Σκοπός της μελέτης 40
3.2 Μεθοδολογία – Σχεδιασμός της μελέτης 40
3.2.1 Αρχικό στάδιο – Στρατολόγηση ασθενών 41
3.2.2 Τελική επιλογή ασθενών 42
3.2.3 Στάδιο αξιολόγησης 43
3.3 Εργαστηριακές αναλύσεις 44
3.4 Διατροφική αξιολόγηση 45
3.4.1 MedDietScore 45
3.4.2 Ανάκληση 24ώρου 46
3.5 Στατιστική ανάλυση 47

ΜΕΡΟΣ Γ' - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Αποτελέσματα 49

ΜΕΡΟΣ Δ' - ΣΥΖΗΤΗΣΗ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Συζήτηση 56

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 59
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 66

Περίληψη

Η νόσος Crohn ανήκει στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου μαζί με την ελκώδη κολίτιδα, οι οποίες χαρακτηρίζονται από περιόδους ύφεσης και έξαρσης. Η νόσος Crohn είναι μία χρόνια παθολογική κατάσταση του γαστρεντερικού σωλήνα που προσβάλλει κυρίως το παχύ έντερο και τον τελικό ειλεό. Στην παθοφυσιολογία της φαίνεται να εμπλέκεται μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση γενετικών, ανοσιακών, μικροβιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει συντηρητικά μέτρα καθώς και χειρουργικές προσεγγίσεις σε όσους δεν ανταποκρίνονται στην ιατροφαρμακευτική περίθαλψη. Ωστόσο, έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων για να διερευνήσουν τη σχέση της διατροφικής πρόσληψης και της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής με τον βαθμό ενεργότητας της νόσου. Είναι γνωστό ότι το Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής μπορεί να προσφέρει ποικίλα οφέλη ενάντια σε διάφορες ασθένειες χάρη στις ευεργετικές του ιδιότητες.

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης της διατροφικής πρόσληψης και ειδικότερα της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής με τον βαθμό ενεργότητας των ασθενών με Νόσο Crohn.

Στη μελέτη ενσωματώθηκαν 86 ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο Crohn, 45 σε φάση ύφεσης και 41 σε φάση έξαρσης. Για την αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης και της συμμόρφωσης στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής πραγματοποιήθηκε λήψη διατροφικού ιστορικού, ανάκληση 24ώρου και υπολογισμός του Μεσογειακού Διατροφικού Σκορ (MedDietScore). Επιπλέον, για την εκτίμηση της κλινικής εικόνας των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν ο δείκτης ενεργότητας της νόσου Crohn (Harvey-Bradshaw), το ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ) καθώς και βιοχημικές εξετάσεις.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν ενθαρρυντικά. Συγκεκριμένα, συγκρίνοντας τους ασθενείς που ήταν σε ύφεση με τους ασθενείς που ήταν σε έξαρση, φάνηκε ότι οι ασθενείς σε ύφεση προσκολλώνται περισσότερο στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής συγκριτικά με τους ασθενείς σε έξαρση οι οποίοι ήταν λιγότερο προσκολλημένοι. Σε ότι αφορά το δείκτη ενεργότητας Harvey-Bradshaw στο σύνολο των ασθενών, βρέθηκε να έχει μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, όπως αποτυπώνεται μέσω του MedDietScore. Συμπερασματικά, η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή έχει ευεργετική δράση στη νόσο Crohn, βελτιώνοντας τόσο τη φλεγμονή όσο και την κλινική εικόνα των ασθενών με νόσο Crohn.

Abstract

Crohn's disease belongs to a group of diseases known as inflammatory bowel disease along with ulcerative colitis, characterized by periods of remission and relapse. Crohn's disease is a chronic inflammatory condition of the gastrointestinal tract that affects mainly the large intestine and the terminal ileum. Pathophysiology of the disease appears to involve a complex interaction of genetic, immune, microbial and environmental factors. Treatment of the disease includes conservative measures as well as surgical approaches to those who do not respond to medical treatment. However, scientists are interested to investigate the relationship between dietary intake and adherence to the Mediterranean Diet with the disease activity score. It is well known that the Mediterranean Diet is protective against several diseases due to its beneficial properties.

The aim of this study was to investigate the relationship between dietary intake and in particular adherence to the Mediterranean Diet with the disease activity score of patients with Crohn's disease.

The study included 86 adult patients with diagnosed Crohn's disease, 45 in remission and 41 in relapse. Dietary assessment and adherence to the Mediterranean Diet were based on nutritional history, 24-hour dietary recall and MedDietScore. In addition, the Harvey-Bradshaw index, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) and biochemical tests were used to assess the clinical picture of patients.

The results of the present study were encouraging. In particular, comparing the patients who were in remission with the patients who were in relapse, it appeared that patients in remission adhere more to the Mediterranean Diet compared with those who were in relapse. In terms of the Harvey-Bradshaw Activity Index in all patients, it was found that there is a statistically significant negative correlation with the adherence to the Mediterranean Diet, as shown by MedDietScore. In conclusion, adherence to the Mediterranean Diet has a beneficial effect on Crohn's disease, improving both the inflammation and the clinical picture of Crohn's disease patients.

Μέρος Α’: Θεωρητικό Μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Νόσος Crohn

1.1 Γενικά

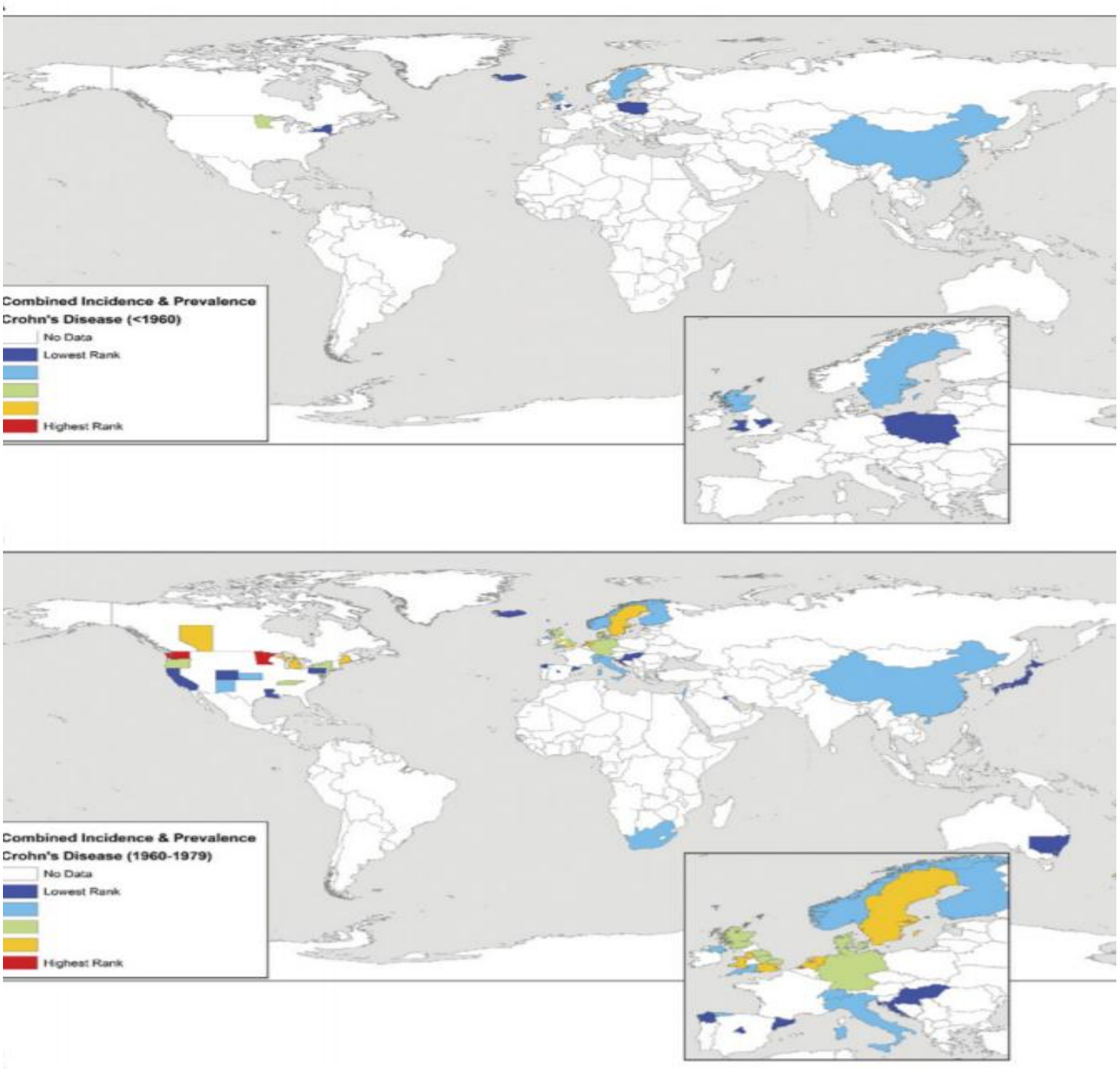
Η Νόσος Crohn μαζί με την Ελκώδη Κολίτιδα είναι οι κύριοι αντιπρόσωποι των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ), οι οποίοι έχουν αλληλεπικαλυπτόμενα και διακριτά κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά. Η νόσος Crohn είναι μία χρόνια παθολογική κατάσταση του γαστρεντερικού σωλήνα και χαρακτηριστικό της νόσου είναι ο τμηματικός και διατοιχωματικός χαρακτήρας εντόπισης της φλεγμονής, που μπορεί ουσιαστικά να αφορά οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, από τη στοματική κοιλότητα έως τον πρωκτό, αν και η περιοχή που προσβάλλει συχνότερα είναι το παχύ έντερο και ο τελικός ειλεός. Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη αλλά φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης τριών κύριων παραγόντων, της γενετικής προδιάθεσης, της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή, και των περιβαλλοντικών επιδράσεων. Ως μία χρόνια ασθένεια, η νόσος Crohn χαρακτηρίζεται από συχνές υποτροπές και σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία και στην ποιότητα ζωής. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει οριστική θεραπεία της νόσου, οι τρέχουσες θεραπείες αποσκοπούν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Bernstein et al., 2016; Dias et al., 2018).

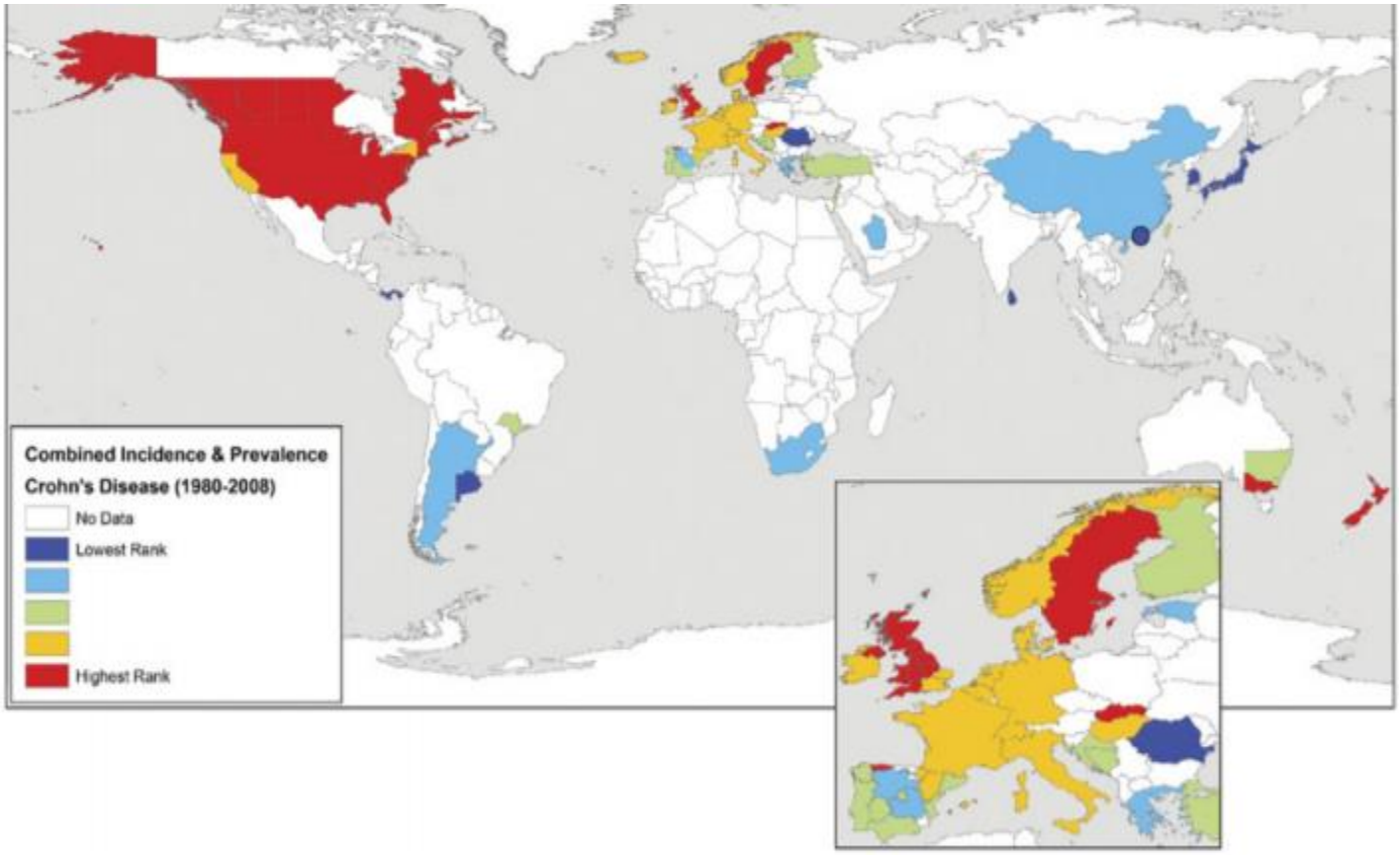
1.2 Επιπολασμός

Ο επιπολασμός και η επίπτωση της νόσου Crohn αυξάνονται ραγδαία στις πρόσφατα βιομηχανοποιημένες χώρες, καθιστώντας τη νόσο Crohn μια πραγματικά παγκόσμια ασθένεια. Εξάλλου είναι γνωστό ότι, οι ΙΦΝΕ αποκαλούνται και ως νόσοι των λευκών ανθρώπων, με τη νόσο Crohn να είναι πιο κοινή στους λευκούς παρά σε άλλους πληθυσμούς, στη βιομηχανοποιημένη περιοχή του δυτικού κόσμου. Η νόσος Crohn αναγνωρίστηκε επισήμως το 1932 ως «τοπική εντερίτιδα», η επίπτωση της οποίας έχει αυξηθεί στον Δυτικό κόσμο, συμπεριλαμβανομένης της Βόρειας Αμερικής, της Ευρώπης, της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας. Συγκεκριμένα, η επίπτωση της νόσου Crohn στη Δυτική περιοχή, κυμαίνεται από 10 έως 30 ανά 100,000 ανθρωποέτη. Επιπλέον, ο επιπολασμός της νόσου είναι υψηλότερος στην περιοχή αυτή, επηρεάζοντας μέχρι και το 0,5% του γενικού πληθυσμού (Aniwan, Park, & Loftus, 2017).

Πιο συγκεκριμένα, η ετήσια επίπτωση της νόσου εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 0.3 έως 12.7 ανά 100,000 στην Ευρώπη, 0.04 έως 5.0 ανά 100,000 στην Ασία και τη Μέση Ανατολή, και

0 έως 20.2 ανά 100,000 στη Βόρεια Αμερική. Παράλληλα, ο επιπολασμός της νόσου εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 0.6 έως 322 ανά 100,000 στην Ευρώπη, 0.88 έως 67.9 ανά 100,000 στην Ασία και τη Μέση Ανατολή, και 16.7 έως 318.5 ανά 100,000 στη Βόρεια Αμερική (Molodecky et al., 2012).





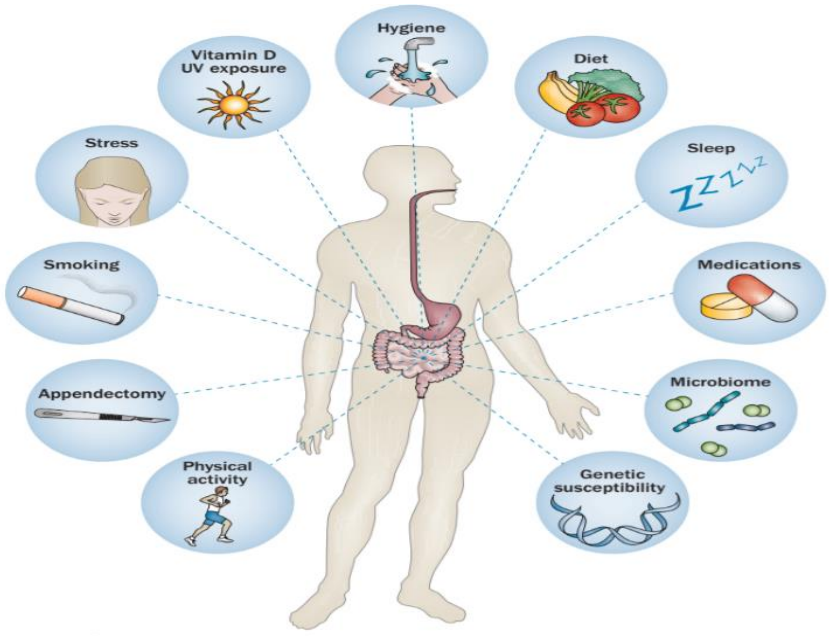
Εικόνα 1 *Η επίπτωση σε συνδυασμό με τον επιπολασμό της CD σε παγκόσμιο επίπεδο σύμφωνα με δεδομένα (Α) πριν από το 1960, (Β) από το 1960 έως το 1979, και (Γ) μετά το 1980. Οι τιμές της επίπτωσης και του επιπολασμού κατατάχθηκαν σε πεμπτημόρια που αντιπροσωπεύουν τη χαμηλή (σκούρο και ανοικτό μπλε) έως τη μέτρια (πράσινο) έως την υψηλή (κίτρινο και κόκκινο) εμφάνιση της νόσου (Molodecky et al., 2012).*

Είναι φανερό ότι, σε όλες τις δυτικές χώρες, όπως συμβαίνει και στην περίπτωση άλλων ανοσοδιαμεσολαβούμενων ασθενειών υπάρχουν γεωγραφικές διαφορές όσον αφορά την επίπτωση και τον επιπολασμό της νόσου. Συνεπώς, το νοσηρό αυτό φαινόμενο και των ΙΦΝΕ γενικότερα, εμφανίζει υψηλή επίπτωση στη Δυτική Ευρώπη, χαμηλή σε χώρες κοντά στη Μεσόγειο Θάλασσα και ποικίλλει από χαμηλή σε υψηλή σε ολόκληρη την Ανατολική Ευρώπη (Aniwan et al., 2017).

1.3 Παθοφυσιολογία

Η νόσος Crohn είναι ένα νόσημα άγνωστης μέχρι στιγμής αιτιολογίας. Μελέτες όμως υποδεικνύουν ότι στην παθοφυσιολογία της νόσου φαίνεται να εμπλέκεται μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης, που οδηγεί σε ανοσολογικές διαταραχές, του μικροβιώματος και των περιβαλλοντικών παραγόντων. Ωστόσο, κανένας από αυτούς τους

παράγοντες κινδύνου από μόνος του δεν επαρκεί για την ανάπτυξη της νόσου, αλλά η αλληλεπίδραση μεταξύ τους είναι αυτή που τελικά ενοχοποιείται (Ananthakrishnan, 2015).



Εικόνα 2 *Η αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης, της ανοσολογίας, του περιβάλλοντος και του μικροβιώματος (Ananthakrishnan, 2015).*

1.3.1 Γενετικοί παράγοντες

Η νόσος Crohn και γενικότερα οι ΙΦΝΕ έχουν την τάση να προσβάλλουν οικογένειες. Πιο συγκεκριμένα, εάν ένας ασθενής πάσχει από ΙΦΝΕ, ο δια βίου κίνδυνος ενός συγγενή πρώτου βαθμού να προσβληθεί είναι περίπου 10% ενώ στην περίπτωση που πάσχουν και οι δύο γονείς από ΙΦΝΕ, τότε το κάθε παιδί έχει 36% πιθανότητα να προσβληθεί. Μελέτες διδύμων έδειξαν ότι το 58% των μονοζυγωτικών διδύμων έχουν την ίδια πιθανότητα να προσβληθούν από τη νόσο Crohn, ενώ το 4% των διζυγωτικών έχει την ίδια πιθανότητα για τη νόσο. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου Crohn σε συγγενείς πρώτου βαθμού των Εβραίων ασθενών είναι σχεδόν τριπλάσιος σε σχέση με αυτόν των μη Εβραίων και συγκεκριμένα 4,5% έναντι 1,6% (Kasper et al.).

Εκτεταμένες έρευνες του γονιδιώματος έχουν δείξει πιθανούς τόπους που συσχετίζονται με τη νόσο Crohn σε πολλά χρωμοσώματα. Συγκεκριμένα, έχουν αναγνωριστεί τουλάχιστον 70 γενετικοί τόποι που ευθύνονται για την ανάπτυξη της νόσου Crohn (Franke et al., 2010).

Μελέτες γενετικής συσχέτισης στους λευκούς οδήγησαν στην ταυτοποίηση τριών μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) οι οποίοι παρουσιάζουν ανισορροπία γενετικής σύνδεσης με τη νόσο Crohn. Στη συνέχεια, μελέτες σε διαφορετικούς, ανεξάρτητους μεταξύ τους πληθυσμούς ασθενών με νόσο Crohn, επιβεβαίωσε ότι η παρουσία τριών

μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών που εντοπίζονται στην κωδική περιοχή του γονιδίου NOD2 (γνωστό επίσης και ως CARD15), το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16, εμφανίζουν αυξημένη συσχέτιση με τη νόσο. Η πρωτεΐνη NOD2 δεσμεύεται στο κυτταρικό τοίχωμα των gram-αρνητικών βακτηρίων και συμμετέχει στη φλεγμονώδη απάντηση στα βακτήρια ενεργοποιώντας το μεταγραφικό παράγοντα NF-κB στα μονοπύρηνα λευκοκύτταρα. Και οι τρεις πολυμορφισμοί μειώνουν την ικανότητα της πρωτεΐνης NOD2 να ενεργοποιεί τον NF-κB, υποδεικνύοντας ότι τα αντίστοιχα αλληλόμορφα τροποποιούν την ικανότητα των μονοκύτταρων στο εντερικό τοίχωμα να αποκρίνονται στα ενδημικά βακτήρια, προδιαθέτοντας έτσι σε μη φυσιολογική φλεγμονώδη απάντηση. Από όλα τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι αυτές οι παραλλαγές του NOD2 αποτελούν τους πολυμορφισμούς που φαίνεται ότι ευθύνονται για την αυξημένη προδιάθεση για εκδήλωση της νόσου Crohn στο γενετικό τόπο IBD1.

Είναι απαραίτητο να επισημανθεί ότι τα εν λόγω αλληλόμορφα του NOD2 δεν είναι ούτε αναγκαία ούτε ικανά για να προκαλέσουν τη νόσο Crohn. Δεν είναι αναγκαία, διότι μόνο οι μισοί από τους λευκούς ασθενείς έχουν ένα ή δύο αντίγραφα ενός από τα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα του NOD2. Αναλυτικότερα, στους λευκούς εκτιμάται ότι αυτές οι παραλλαγές του NOD2 αποτελούν, κατά ανώτατο όριο, το 20% της γενετικής συνιστώσας της νόσου. Εκτός απ' αυτό, τα αλληλόμορφα που συσχετίζονται με κίνδυνο εμφάνισης της νόσου στην Ευρώπη δεν υπάρχουν στους ασιατικούς ή τους αφρικάνικους πληθυσμούς και επομένως έχει καταστεί σαφές ότι σε αυτούς τους πληθυσμούς η νόσος Crohn δε φαίνεται να συσχετίζεται με το γονίδιο NOD2. Η προφανής συσχέτιση μεταξύ της νόσου και των δομικών παραλλαγών της πρωτεΐνης NOD2, που αποτελεί ένα ρυθμιστή της φυσιολογικής αντιβακτηριακής φλεγμονώδους απάντησης, υποδεικνύει ότι το εντερικό μικροπεριβάλλον μπορεί να αποτελεί έναν ουσιαστικό περιβαλλοντικό παράγοντα ο οποίος συμβάλλει στην παθογένεια της νόσου (Sands, 2007).

1.3.2 Μικροβίωμα

Είναι γνωστό ότι ο κάθε άνθρωπος αρχίζει να αποκτά το μικροβίωμα του κατά τη στιγμή της γέννησης του, το οποίο είναι και μοναδικό για τον καθένα. Συστηματικές ανασκοπήσεις επισημαίνουν τη συσχέτιση μεταξύ του μικροβιώματος και της νόσου Crohn, αλλά μερικά βασικά ευρήματα επισημαίνουν και την επίδραση του περιβάλλοντος (Manichanh, Borruel, Casellas, & Guarner, 2012). Παράλληλα, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν τη

σημασία της διαφορετικής σύστασης του εντερικού μικροβιώματος που εντοπίζεται στους ασθενείς με νόσο Crohn συγκριτικά με τους υγιείς. Πολλοί είναι οι παράμετροι της πρώιμης ζωής του ανθρώπου, όπως είναι η έκθεση σε κατοικίδια ζώα, ο αριθμός των μελών της οικογένειας και ο θηλασμός, οι οποίοι είναι γνωστό ότι είναι καθοριστικοί παράγοντες της εντερικής μικροχλωρίδας κατά την ενηλικίωση. Στους ασθενείς με νόσο Crohn παρατηρείται δυσβίωση του εντέρου, η οποία χαρακτηρίζεται κυρίως από μείωση της ποικιλομορφίας των μικροβίων συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Επομένως, η διαταραγμένη μικροβιακή ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου Crohn (Gevers et al., 2014).

Παρόλο που δεν έχουν ταυτοποιηθεί παθογόνοι μικροοργανισμοί για όλα τα σενάρια της νόσου Crohn, ειδικοί φαινότυποι φαίνεται να σχετίζονται με ορισμένους παράγοντες ενεργοποίησης των μικροβίων. Ένα παθογόνο που ενδέχεται να είναι αιτιολογικός παράγοντας της νόσου είναι το προσκολλητικό-διηθητικό στέλεχος Escherichia Coli (Adherent-Invasive Escherichia Coli). Η Darfeuille-Michaud και οι συνεργάτες της ταυτοποίησαν στελέχη AIEC σε ποσοστό 22% των ασθενών με νόσο Crohn σε σύγκριση με μόνο το 6,2% των υγιών ατόμων, με εντοπισμό στον ειλεό (Darfeuille-Michaud et al., 2004). Το στέλεχος AIEC πιθανόν να έχει κάποιο ρόλο στη νόσο Crohn λόγω της ικανότητας του να εισβάλλει στο επιθήλιο και να παραμένει μέσα στα μακροφάγα. Αντίθετα, η παρουσία ορισμένων μικροβιακών υποπληθυσμών μπορεί να αποτελεί προστατευτικό παράγοντα έναντι της νόσου. Τα βακτήρια που ανήκουν στην οικογένεια Firmicutes συχνά είναι μειωμένα στα άτομα με νόσο Crohn. Συγκεκριμένα, το είδος Faecalibacterium prausnitzii, ένα βακτήριο που παράγει βουτυρικό και ανήκει στα Firmicutes, εμφανίζεται λιγότερο συχνά σε ασθενείς με νόσο Crohn συγκριτικά με τους υγιείς και σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη σοβαρότητα της υποτροπής μετά την εκτομή (Martin et al., 2014).

Το εξωτερικό περιβάλλον είναι ένας ισχυρός καθοριστικός παράγοντας του μικροβιώματος. Τόσο η μακροπρόθεσμη όσο και η βραχυπρόθεσμη δίαιτα επηρεάζουν τη μικροβιακή ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας και αυτές οι αλλαγές στη μικροβιακή σύνθεση θα μπορούσαν να μεσολαβήσουν στην επίδραση της δίαιτας στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (David et al., 2014). Η μακροπρόθεσμη δίαιτα συσσωρεύει το μικροβίωμα του εντέρου σε δύο εντεροτύπους, ο εντερότυπος 1 έχει μεγάλη αφθονία σε Bacteroides(gram αρνητικά αναερόβια βακτήρια) και συσχετίζεται με μία δίαιτα Δυτικού τύπου με υψηλή πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών και κορεσμένων λιπαρών οξέων, ενώ ο εντερότυπος 2 έχει μεγάλη αφθονία σε Prevotella(gram αρνητικά βακτήρια) και παρατηρείται σε άτομα που

ακολουθούν μια δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες και φυτικές ίνες (G. D. Wu et al., 2011). Επίσης, οι βραχυπρόθεσμες διαιτητικές αλλαγές μεταβάλλουν την ποικιλομορφία και τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, γεγονός που φανερώνει την επίδραση της δίαιτας στη νόσο Crohn, αλλά και στις ΙΦΝΕ γενικότερα (David et al., 2014). Η επίδραση του μικροβιώματος του εντέρου στις ΙΦΝΕ δεν περιορίζεται μόνο στη βακτηριακή δυσβίωση του εντέρου, αλλά πιθανόν να παίζουν σημαντικό ρόλο και οι ιοί, τα Αρχαία και οι μύκητες. Η νόσος Crohn αλλά και η Ελκώδης Κολίτιδα συσχετίστηκαν με επέκταση των βακτηριοφάγων που ανήκουν στην οικογένεια Caudovirales, ανεξάρτητα από τη βακτηριακή δυσβίωση (Norman et al., 2015).

1.3.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αποτελούν και αυτοί με τη σειρά τους ένα αναπόσπαστο κομμάτι της παθοφυσιολογίας της νόσου. Αναλυτικότερα, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες καλύπτουν το φάσμα της ζωής από τον τρόπο τοκετού και τις εκθέσεις της πρώιμης ζωής του ανθρώπου, συμπεριλαμβανομένου του θηλασμού και της έκθεσης σε αντιβιοτικά κατά την βρεφική ηλικία, μέχρι και τις εκθέσεις της μετέπειτα ζωής του ανθρώπου, δηλαδή κατά την ενηλικίωση, συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος, του στρες, της διατροφής και του τρόπου ζωής.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ένας περιβαλλοντικός παράγοντας ο οποίος ενοχοποιήθηκε από πολύ νωρίς για τη συσχέτιση του με τη νόσο Crohn σύμφωνα με πολλές μελέτες. Συγκεκριμένα, μία μετα-ανάλυση η οποία είχε ως σκοπό την ποσοτικοποίηση της αύξησης του κινδύνου εμφάνισης της νόσου Crohn ανάμεσα στους καπνιστές και στους μη καπνιστές κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι καπνιστές έχουν σχεδόν διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν τη νόσο Crohn σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν καπνίσει ποτέ (Mahid, Minor, Soto, Hornung, & Galandiuk, 2006). Σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στη νόσο Crohn, φαίνεται ότι το κάπνισμα συνδέεται με μια πιο επιθετική πορεία της νόσου (Lakatos, Szamosi, & Lakatos, 2007). Παράλληλα, στην περίπτωση των καπνιστών είναι πιο πιθανόν να απαιτείται ανοσοκαταστολή και χειρουργική επέμβαση, και υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής μετά από ειλεοκολική εκτομή. Αξίζει να σημειωθεί ότι το κάπνισμα επιδρά εντελώς διαφορετικά στην Ελκώδη Κολίτιδα απ' ότι στη νόσο Crohn. Το κάπνισμα φαίνεται να παίζει

προστατευτικό ρόλο στην Ελκώδη Κολίτιδα και η διακοπή του καπνίσματος συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της Ελκώδους Κολίτιδας. Επιπλέον, δεν ενοχοποιείται μόνο το κάπνισμα αλλά και η έκθεση στον καπνό και το παθητικό κάπνισμα στην πρώιμη ζωή έχουν παρόμοια αποτελέσματα στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Mahid, Minor, Stromberg, & Galandiuk, 2007).

Διάφορες υποθέσεις έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ του καπνίσματος και των ΙΦΝΕ, αν και καμία δεν έχει καταφέρει να αποδείξει πειστικά το λόγο πίσω από αυτή την άκρως αντίθετη επίδραση που επιφέρει το κάπνισμα ανάμεσα στη νόσο Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα. Παρ΄ όλα αυτά, η νικοτίνη πιστεύεται εδώ και καιρό ότι είναι αυτή που αποτελεί το έναυσμα, ωστόσο δοκιμές θεραπείας υποκατάστασης της νικοτίνης δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της νόσου Crohn, υποδηλώνοντας έτσι ότι άλλα συστατικά του καπνού μπορεί να είναι υπεύθυνα (Birrenbach & Bocker, 2004).

Σκωληκοειδεκτομή

Παρόμοια αποτελέσματα εντοπίζονται στην περίπτωση της σκωληκοειδεκτομής όπως και στην περίπτωση του καπνίσματος, με τη σκωληκοειδεκτομή να επιφέρει κι αυτή αποκλίνουσες επιδράσεις ανάμεσα στη νόσο Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα. Σε μια μελέτη, στην οποία μεγάλος αριθμός ασθενών είχε υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή πριν από την ηλικία των 50 ετών, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου Crohn μέχρι και 20 χρόνια μετά τη σκωληκοειδεκτομή. Ωστόσο, οι ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν και ήταν κάτω από την ηλικία των 10 ετών, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου ήταν μειωμένος (Andersson, Olaison, Tysk, & Ekbom, 2003).

Υγιεινή

Η υπόθεση της υγιεινής προτάθηκε για πρώτη φορά το 1989 από τον Strachan και τους συνεργάτες του, για να εξηγήσει τη συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης των αυτοάνοσων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης και της νόσου Crohn στον αναπτυγμένο κόσμο. Πράγματι, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση της υγιεινής στο πλαίσιο των ΙΦΝΕ. Ο αριθμός των αδελφών, το μεγαλύτερο μέγεθος της οικογένειας, η κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος, η ζωή σε αγρόκτημα και η έκθεση σε κατοικίδια ζώα, ιδιαίτερα από μικρή ηλικία, σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου Crohn (Timm et al., 2014). Το θέμα του θηλασμού και η σχέση του με τις ΙΦΝΕ έχει σχολιαστεί σε αρκετές μελέτες και έχει αποδειχθεί μία ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ τους, αλλά

φαίνεται ότι αυτή η συσχέτιση δεν είναι τόσο ισχυρή για τη νόσο Crohn συγκριτικά με την Ελκώδη Κολίτιδα (Barclay et al., 2009). Παρόλο που και ο τρόπος τοκετού έχει επίσης σημαντική επίδραση στο μικροβίωμα του εντέρου κατά την παιδική ηλικία, η συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn δεν είναι τόσο ισχυρή (Bager, Simonsen, Nielsen, & Frisch, 2012).

Παθογόνοι μικροοργανισμοί και αντιβιοτικά

Το ισχυρότερο ενδιαφέρον από τους παθογόνους μικροοργανισμούς φαίνεται να έχει το Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (MAP), το οποίο ευθύνεται για την ασθένεια Johne στα βοοειδή. Αρκετές μελέτες κατέληξαν σε μία υψηλή συχνότητα του MAP σε ασθενείς με νόσο Crohn και μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή δεν απέδειξε κανένα κλινικό όφελος από την αντιμυκοβακτηριδιακή θεραπεία (Selby et al., 2007). Μελέτες κοορτής από τη Δανία πρότειναν μία συσχέτιση των ΙΦΝΕ με τη Salmonella ή τη λοίμωξη από Campylobacter (Gradel et al., 2009), ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης των ΙΦΝΕ μετά από επεισόδια γαστρεντερίτιδας χωρίς όμως βακτηριακή ή ιική αιτιολογία. Πιο συγκεκριμένα, αυτός ο αυξημένος κίνδυνος είναι μεγαλύτερος το χρόνο αμέσως μετά τη διάγνωση της λοίμωξης (Jess et al., 2011).

Επιπλέον, το ενδιαφέρον για τον πιθανό ρόλο των ιών αρχικά ήταν επικεντρωμένο σε μία άμεση παθογόνο συσχέτιση με τον ιό της ιλαράς ή με τον εμβολιασμό, αν και αυστηρές μελέτες διαψεύδουν αυτή τη συσχέτιση. Χρειάζεται επίσης να σημειωθεί ότι οι ιοί θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως ενεργοποιητές στη ρύθμιση της γενετικής ευαισθησίας. Σε ζωικά μοντέλα, η μόλυνση από νοροϊό σε ποντίκια με προβλήματα στην αυτοφαγία οδήγησε σε ανωμαλίες των κυττάρων Paneth και σε φλεγμονώδη αντίδραση τύπου νόσου Crohn. Τελικά, υπεύθυνοι για αυτή την επίδραση ήταν ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων (TNF) και η Ιντερφερόνη γ (IFN-γ) και με θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος υπήρξε σημαντική βελτίωση. Από την άλλη πλευρά, δεν παρατηρήθηκε το ίδιο αποτέλεσμα σε ποντίκια χωρίς προβλήματα στην αυτοφαγία, γεγονός που υποδηλώνει μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των ιών, των βακτηρίων και της γενετικής προδιάθεσης στην παθογένεια της νόσου (Cadwell et al., 2010).

Μία λοίμωξη είναι γνωστό ότι συχνά μπορεί να προκαλέσει υποτροπή σε ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο. Η πιο συνηθισμένη λοίμωξη που σχετίζεται με τις υποτροπές της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, ιδιαίτερα στους νοσηλευόμενους ασθενείς, είναι η λοίμωξη από το Clostridium difficile. Η λοίμωξη από Clostridium difficile σχετίζεται με σημαντική επιβάρυνση

τόσο της θνησιμότητας όσο και της νοσηρότητας, με μια επίδραση που μπορεί να διαρκέσει για περισσότερο από ένα χρόνο μετά την αρχική λοίμωξη (Ananthakrishnan, Issa, & Binion, 2009).

Όσον αφορά το κομμάτι των αντιβιοτικών, θα αποτελούσε σοβαρή παράλειψη να μην τονίσουμε ότι η λήψη αντιβιοτικών μπορεί να μεταβάλει το μικροβίωμα του εντέρου. Έχει επανειλημμένα τονιστεί ότι μεταβολή του μικροβιώματος του εντέρου, ιδιαίτερα στα πρώτα χρόνια ζωής του ατόμου, σχετίζεται με μεταβολή της ευαισθησίας στη νόσο Crohn και γενικότερα στις ΙΦΝΕ. Σύμφωνα με μελέτη, το 58% των παιδιατρικών ασθενών με ΙΦΝΕ έλαβαν κάποιο αντιβιοτικό κατά το πρώτο έτος της ζωής τους συγκριτικά με το 39% των παιδιών που έλαβαν κάποιο αντιβιοτικό κατά το πρώτο έτος της ζωής τους και δεν έπασχαν από ΙΦΝΕ (Shaw, Blanchard, & Bernstein, 2010). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η συσχέτιση αυτή είναι μεγαλύτερη για τη νόσο Crohn από την Ελκώδη Κολίτιδα και είναι ισχυρότερη όταν η χρήση των αντιβιοτικών γίνεται κατά το πρώτο έτος της ζωής του ατόμου σε σύγκριση με τη χρήση σε μεγαλύτερη ηλικία. Επίσης, η συσχέτιση αυτή δεν αφορά μία συγκεκριμένη κατηγορία αντιβιοτικών αλλά παρατηρείται με διάφορες κατηγορίες αντιβιοτικών (Virta, Auvinen, Helenius, Huovinen, & Kolho, 2012).

Φάρμακα

Η ασπιρίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), τα από του στόματος αντισυλληπτικά και η μετεμμηνοπαυσιακή ορμονοθεραπεία είναι κάποια από τα φάρμακα που πιστεύεται πως σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ. Η συσχέτιση με τα ΜΣΑΦ ήταν ισχυρότερη στην περίπτωση των υψηλότερων δόσεων και της μεγαλύτερης διάρκειας της χρήσης τους, με παρόμοια αποτελέσματα τόσο για τη νόσο Crohn όσο και για την Ελκώδη Κολίτιδα. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσουν σε υποτροπές της νόσου μέχρι και στο ένα τρίτο των χρηστών. Η επίδραση τους πολύ πιθανόν να οφείλεται στη μη επιλεκτική αναστολή των ενζύμων της κυκλοοξυγενάσης (COX), καθώς οι επιλεκτικοί αναστολείς COX-2 συσχετίζονται με μειωμένο ρυθμό υποτροπών (Singh, Graff, & Bernstein, 2009). Όσον αφορά την περίπτωση της λήψης των αντισυλληπτικών από το στόμα φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn. (Khalili, Higuchi, et al., 2013).

Διατροφή

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες προσπάθησαν να ανιχνεύσουν κάποια συσχέτιση μεταξύ της διατροφής και της νόσου Crohn επικεντρώθηκαν σε μακροθρεπτικά συστατικά. Σύμφωνα με μελέτες και παρά την ετερογένεια μεταξύ των μελετών, φάνηκε ότι υπάρχει σταθερή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης διαιτητικών ινών και του κινδύνου εμφάνισης της νόσου Crohn. Οι νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικοί ασθενείς με νόσο Crohn είχαν σημαντικά χαμηλότερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών συγκριτικά με τους υγιείς (Amre et al., 2007). Μια προοπτική μελέτη κοόρτης έδειξε ότι γυναίκες με υψηλότερη μακροχρόνια πρόσληψη διαιτητικών ινών είχαν έως και 40% χαμηλότερες πιθανότητες να εμφανίσουν τη νόσο Crohn και αυτή η αντίστροφη συσχέτιση ήταν ισχυρότερη για τις διαιτητικές ίνες που προέρχονταν από τα φρούτα και τα λαχανικά συγκριτικά με τις ίνες από τα ολικής άλεσης ή τα δημητριακά (Khalili, Ananthakrishnan, et al., 2013). Πολλοί πιθανοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτή την αντίστροφη συσχέτιση με τις διαιτητικές ίνες. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ότι οι διαλυτές ίνες, από τα φρούτα και τα λαχανικά, μεταβολίζονται από τα εντεροβακτήρια σε λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου που αναστέλλουν τη μεταγραφή των προφλεγμονωδών μεσολαβητών (Galvez, Rodriguez-Cabezas, & Zarzuelo, 2005).

Αναφορικά με το διαιτητικό λίπος, ιδιαίτερα το κορεσμένο λίπος, είναι πολύ πιθανόν να εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου. Αν και τα κορεσμένα λίπη έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε μικρές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, προοπτικές μελέτες δεν έχουν εντοπίσει μια τέτοια συσχέτιση, υποστηρίζοντας μια πιο σύνθετη αλληλεπίδραση. Η υψηλή κατανάλωση ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με τη χαμηλή κατανάλωση ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Costea et al., 2014). Επιπλέον, δεν έχει φανεί κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης υδατανθράκων, εξευγενισμένων σακχάρων και ζωικών πρωτεϊνών και του κινδύνου εκδήλωσης της νόσου (Chan et al., 2014). Λίγες είναι οι μελέτες οι οποίες εξέτασαν το ρόλο της διατροφής στην εκδήλωση της νόσου και πιο συγκεκριμένα οι μελέτες που βασίστηκαν στην αυτοαναφερόμενη διατροφή φανέρωσαν ετερογένεια ανάμεσα στα «προστατευτικά» και «επιβλαβή» τρόφιμα (Zallot et al., 2013).

Ξεχωριστός λόγος, όμως, πρέπει να γίνει και για τη συσχέτιση των μικροθρεπτικών συστατικών και τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η βιταμίνη D στην παθογένεση καθώς και στην πορεία της νόσου. Είναι συνηθισμένη η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΙΦΝΕ και συχνότερη από ότι σε υγιή άτομα. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, οι γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα της

βιταμίνης D εμφάνισαν ένα σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn συγκριτικά με εκείνες που είχαν χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης (Ananthakrishnan et al., 2012). Επίσης, τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D και πιο συγκεκριμένα οι τιμές κάτω των 20 ng/ml συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο χειρουργικής επέμβασης και νοσηλείας στη νόσο Crohn, ενώ τα επίπεδα της βιταμίνης που κυμαίνονταν στις φυσιολογικές τιμές εξασθενούσαν τον κίνδυνο αυτό (Khalili, Ananthakrishnan, et al., 2013).

Σχετικά με την εμπλοκή του ψευδάργυρου στην παθογένεση της νόσου, είναι γνωστό ότι ο ψευδάργυρος έχει πολλαπλές επιδράσεις στην ανοσολογική λειτουργία του ατόμου και ρυθμίζει τη λειτουργία των εγγενών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, των ουδετερόφιλων και των NK κυττάρων (Lahiri & Abraham, 2014). Επίσης, ο ψευδάργυρος αναστέλλει τη μεταγραφή των φλεγμονοδών μεσολαβητών στο μονοπάτι του Πυρηνικού Παράγοντα-Κάππα Β (-NF-κB) και μειώνει τη δραστηριότητα της μυελοϋπεροξειδάσης. Συγκεκριμένα όμως, στο πλαίσιο της νόσου Crohn ο ενδοκυτταρικός ψευδάργυρος είναι σημαντικός για την αυτοφαγία και τη βακτηριακή κάθαρση, μειώνει την εντερική διαπερατότητα και επίσης φάνηκε ότι πιθανότατα να μειώνει και τις υποτροπές (Haase & Rink, 2014).

Σε σχέση με το διαιτητικό σίδηρο, αυτός μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή του παχέος εντέρου και να οδηγήσει σε αύξηση του οξειδωτικού στρες, αν και μελέτες με από του στόματος υποκατάστατα σιδήρου δεν έδειξαν να σχετίζεται με αυτές τις δυσμενείς επιδράσεις του διαιτητικού σιδήρου (Chua et al., 2013). Επίσης, μία επιδημιολογική μελέτη έδειξε μία συσχέτιση μεταξύ της υψηλής περιεκτικότητας σε σίδηρο στο πόσιμο νερό και του κινδύνου εμφάνισης της νόσου Crohn.

Τρόπος ζωής – Στρες, Ύπνος και Άσκηση

Οι ΙΦΝΕ, έχουν από καιρό συνδεθεί με ορισμένους τύπους προσωπικότητας, συμπεριλαμβανομένου του νευρωτισμού, της ιδεοψυχαναγκαστικής συμπεριφοράς, της εξάρτησης και της τελειομανίας, καθώς και των ψυχοκοινωνικών στρεσογόνων παραγόντων που είναι συχνοί σε αυτούς τους ασθενείς (Bernstein et al., 2010). Παράλληλα, το στρες μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή του εντέρου μέσω διαφόρων μηχανισμών μέσω του υποθαλάμου-τον άξονα των επινεφριδίων και το αυτόνομο νευρικό σύστημα, με αποτέλεσμα την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, την ενεργοποίηση μακροφάγων, και την αλλοίωση της εντερικής διαπερατότητας και του μικροβιώματος του εντέρου (Bonaz & Bernstein, 2013). Μελέτες παρατήρησης σε μεγάλες ομάδες υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ των σημαντικών

στρεσογόνων παραγόντων της ζωής, του άγχους και της κατάθλιψης και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης των ΙΦΝΕ. Τέλος, σε ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο, η κατάθλιψη αλλά και το άγχος σχετίζονται με υποτροπή, μειωμένη ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και διαταραγμένη ποιότητα ζωής.

Σύμφωνα με τους Sonnenberg et al. το 1990 υποστηρίχθηκε η συσχέτιση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και των ΙΦΝΕ. Συγκεκριμένα, από αυτή την ενδιαφέρουσα μελέτη τα καθιστικά επαγγέλματα χαρακτηρίστηκαν ως «υψηλού κινδύνου» για την ανάπτυξη της νόσου, ενώ η βαριά χειρωνακτική εργασία συσχετίστηκε με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Sonnenberg, 1990). Επίσης, μια προοπτική μελέτη κοόρτης έδειξε ότι η συστηματική σωματική δραστηριότητα συσχετίζεται με μείωση κατά 44% του κινδύνου εμφάνισης της νόσου Crohn (Khalili, Ananthakrishnan, et al., 2013).

Η διαταραγμένη ποιότητα ύπνου είναι κοινή πλέον στην κοινωνία, αλλά είναι περισσότερη συχνή σε ασθενείς με νόσο Crohn καθώς συσχετίζεται και με την ενεργότητα της νόσου. Βέβαια, αυτή η συσχέτιση μπορεί να χαρακτηριστεί και ως αμφίδρομη, εφόσον η αυξημένη ενεργότητα της νόσου μπορεί να διαταράξει τον ύπνο και η κακή ποιότητα ύπνου με τη σειρά της μπορεί να επιδεινώσει τη φλεγμονή (Ananthakrishnan, Long, Martin, Sandler, & Kappelman, 2013).

1.3.4 Ανοσολογικοί παράγοντες

Οι ανοσολογικές διαταραχές και αυτές με τη σειρά τους σχετίζονται με τη νόσο Crohn και την παθοφυσιολογία της νόσου. Οι έμφυτες ανοσολογικές ανωμαλίες των ΙΦΝΕ οδηγούν σε προσαρμοστικές ανοσολογικές διαταραχές, όπως είναι η ανισορροπία της ρύθμισης των Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th1/Th2) και η ανισορροπία του μετασχηματισμού Th17/Treg. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8 με τη σειρά τους αυξάνουν τις εγγενείς ανοσολογικές βλάβες (απόπτωση των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, μείωση της έκφρασης της πρωτεΐνης σύνδεσης, και μείωση των αντιβακτηριδιακών πεπτιδίων που εκκρίνονται από τα κύτταρα Paneth κλπ), μειώνουν τη λειτουργία του εντερικού φραγμού και επιδεινώνουν τη φλεγμονή. Επομένως, σχηματίζεται ένας φαύλος κύκλος μεταξύ των ανοσολογικών διαταραχών και της παθογένεσης της νόσου (Huang & Chen, 2016).

1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά

1.4.1 Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα της νόσου Crohn κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά κατά τη διάρκεια των υποτροπών, και μπορεί να εξαφανιστούν ή να μειωθούν κατά τη διάρκεια της ύφεσης. Σε γενικές γραμμές, τα συμπτώματα εξαρτώνται από το τμήμα της εντερικής οδού.

Η νόσος Crohn είναι διατοιχωματική φλεγμονή που προσβάλλει κυρίως τον τελικό ειλεό και το δεξιό κόλον. Προσβάλλει χαρακτηριστικά τον τελικό ειλεό και στο 30% των περιπτώσεων, ο ειλεός είναι το μοναδικό τμήμα του εντέρου που προσβάλλεται. Εάν συμμετέχει και το παχύ έντερο, τότε η νόσος περιορίζεται συνήθως στο τυφλό. Στο 15-20% των ασθενών που εμφανίζουν βλάβες μόνο στο παχύ έντερο, η προσβολή είναι τμηματική, αφήνοντας μεταξύ των προσβληθέντων περιοχών, υγιή τμήματα εντέρου.

Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως με κοιλιακό άλγος, πυρετό και μη αιματηρές διάρροιες. Εξαιτίας της διατοιχωματικής φύσης της φλεγμονής, εκτείνεται μέχρι τον ορογόνο με αποτέλεσμα να προκαλείται πάχυνση του τοιχώματος, στένωση του αυλού και αλλοιώσεις του ορογόνου. Η φλεγμονή του ορογόνου με τη σειρά της προκαλεί συμφύσεις μεταξύ των εντερικών ελίκων που προδιαθέτουν στη δημιουργία συριγγίων. Οι συμφύσεις μπορεί να οδηγήσουν επίσης στο σχηματισμό ψηλαφητής μάζας στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο της κοιλιάς. Στην ενδοσκόπηση διαπιστώνονται βαθιές εξελκώσεις, οι οποίες προσδίδουν στο βλεννογόνο εικόνα λιθόστρωτου. Επίσης, κοκκιώματα ανευρίσκονται στη βιοψία σε ποσοστό 30% των ασθενών. Τέλος, γενικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο Crohn σε ορισμένες περιπτώσεις είναι η απώλεια της όρεξης, η απώλεια βάρους, η κούραση, οι νυχτερινές εφιδρώσεις, η επιβράδυνση της ανάπτυξης και η πρωτοπαθής αμηνόρροια (Bernstein et al., 2016).

Ένα ποσοστό 25% των ασθενών με νόσο Crohn μπορεί να αναπτύξουν εξωεντερικές εκδηλώσεις που προσβάλλουν διάφορα όργανα. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την αρθριτική προσβολή όπως μονοαρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων, τη δερματική προσβολή όπως οζώδες ερύθημα και γαγγραινώδες πυόδερμα, την οφθαλμική προσβολή όπως σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα και ραγοειδίτιδα, την προσβολή ήπατος-χοληφόρων όπως χολολιθίαση και σκληρυντική χολαγγειίτιδα καθώς και θρομβοεμβολικά επεισόδια (Bernstein et al., 2016).



Εικόνα 3 *Η Νόσος Crohn σε αρχικά στάδια: μικρές, διάτρητες εξελκώσεις που περιβάλλουν το φυσιολογικό βλεννογόνο (Fichera, Schlottmann, Krane, Bernier, & Lange, 2018).*



Εικόνα 4 *Η Νόσος Crohn σε προχωρημένο στάδιο: μεγάλα γραμμικά και βαθιά ελικοειδή έλκη (Fichera et al., 2018).*

1.4.2 Επιπλοκές

Εντερικές επιπλοκές

- Διάτρηση του εντέρου
- Ενδοκοιλιακά αποστήματα
- Στένωση και απόφραξη του εντέρου

  -Συγκεκριμένα οι στενώσεις μπορεί να οφείλονται σε οξεία φλεγμονή και οίδημα ή λόγω χρόνιας ίνωσης. Συνήθως πρόκειται για φλεγμονώδεις στενώσεις οι οποίες μπορούν να επιλυθούν με φαρμακευτική θεραπεία

- Συρίγγια

  -Αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου Crohn. Απαιτούν χειρουργική επέμβαση μόνο σε περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακοθεραπεία ή

όταν έχουν αναπτυχθεί αποστήματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις η χειρουργική επέμβαση πρέπει να ακολουθείται ταυτόχρονα με την φαρμακοθεραπεία, ειδικά σε περιπτώσεις σύνθετων συριγγίων

- Αιμορραγία

  -Είναι σπάνια στη νόσο Crohn και μόνο το 5-10% των ασθενών μπορεί να εμφανίσει εξέλκωση στομάχου ή δωδεκαδακτύλου

- Τοξικό μεγάκολο

- Κακοήθεια

  -Υπάρχει κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου σε περιπτώσεις ασθενών όμως που εμπλέκεται σημαντική περιοχή του παχέος εντέρου. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε σχέση με τη διάρκεια της νόσου, την έναρξη της νόσου και εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου (Jess et al., 2012) (Bernstein et al., 2016).

Εξωεντερικές επιπλοκές

Οι εξωεντερικές επιπλοκές πρέπει να διαφοροποιούνται από τις εξωεντερικές εκδηλώσεις, και αυτές μπορεί να σχετίζονται είτε με την ασθένεια είτε με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο. Στις εξωεντερικές επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται:

- Αρθροπάθειες προκαλούμενες από φάρμακα (πχ κορτικοστεροειδή)
- Οφθαλμολογικές επιπλοκές, όπως γλαύκωμα που προκαλείται από κορτικοστεροειδή ή καταρράκτες
- Ηπατοχολικές επιπλοκές, όπως χολολιθίαση ή λιπώδες ήπαρ
- Νεφρικές επιπλοκές, όπως νεφρίτιδα προκαλούμενη από φάρμακα
- Αναιμία, λόγω ανεπάρκειας σιδήρου ή βιταμίνης Β12
- Οστικές επιπλοκές, όπως οστεοπόρωση και κατάγματα
- Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος
- Διαταραχές διάθεσης και άγχους

Οι εξωεντερικές επιπλοκές επηρεάζουν έως και το 25% των ασθενών, αν και το 15-20% έχει αρθραλγίες, ενώ το υπόλοιπο έχει φλεγμονώδη νόσο σε άλλα οργανικά συστήματα. Ορισμένες επιπλοκές μπορεί να προηγηθούν της διάγνωσης και μερικές ενδέχεται να ακολουθήσουν μια ανεξάρτητη πορεία από αυτή της νόσου Crohn (Bernstein et al., 2016).

1.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου σε ενήλικες απαιτεί μία λεπτομερή φυσική εξέταση καθώς και μία λεπτομερή λήψη ιστορικού του ασθενούς. Επίσης, διάφορες εξετάσεις όπως, αιματολογικές εξετάσεις, εξετάσεις κοπράνων, ενδοσκοπικός έλεγχος και βιοψίες βοηθούν στο να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες και να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

1.5.1 Φυσική εξέταση

Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει *γενικά στοιχεία* όπως είναι το βάρος και ύψος, η καχεξία, η διατροφική κατάσταση, η ωχρότητα, ο ρυθμός παλμών, η αρτηριακή πίεση και η θερμοκρασία του σώματος. Ταυτόχρονα εξετάζει την *κοιλιακή περιοχή* και συγκεκριμένα εάν υπάρχουν μάζες, διατάσεις, αυξημένοι εντερικοί ήχοι, ηπατομεγαλία και χειρουργικές ούλες. Επίσης, εξετάζεται η *περιπρωκτική περιοχή* η οποία περιλαμβάνει την ανίχνευση τυχόν ρωγμών, συριγγίων, αποστημάτων καθώς και τη ψηφιακή εξέταση ορθού. Συμπληρωματικά γίνεται και *εξωεντερική επιθεώρηση*, δηλαδή εξέταση του στόματος, των ματιών, του δέρματος και των αρθρώσεων (Bernstein et al., 2016).

1.5.2 Ιστορικό ασθενούς

Το ιστορικό του ασθενούς περιλαμβάνει ερωτήσεις για τυχόν συμπτώματα όπως διάρροια, κοιλιακό άλγος, έμετος, πυρετός, απώλεια βάρους, εξωεντερικές εκδηλώσεις και συρίγγια καθώς και τη χρονική διάρκεια αυτών των συμπτωμάτων. Περιλαμβάνει επίσης και ερωτήσεις σχετικά με το αν υπάρχουν διαταραχές διάθεσης ή καταστάσεις άγχους που είναι γνωστό ότι καταβάλλουν τις ΙΦΝΕ. Καθώς και πρόσφατα και παρελθοντικά ιατρικά προβλήματα, εντερικές λοιμώξεις, ιστορικό φυματίωσης, φάρμακα, οικογενειακό ιστορικό και κάπνισμα (Bernstein et al., 2016).

1.5.3 Εργαστηριακές εξετάσεις

Εξετάσεις κοπράνων

Πρέπει να διεξάγονται τακτικές εξετάσεις κοπράνων και καλλιέργειες για την εξάλειψη των βακτηριακών, ιογενών ή παρασιτικών αιτίων της διάρροιας που πιθανόν να παρουσιάζεται. Η δοκιμή για το Clostridium difficile θα πρέπει να διεξάγεται εντός 2 ωρών από τη διέλευση των κοπράνων. Ένας άλλος έλεγχος είναι για την παρουσία αίματος ή λευκοκυττάρων στα κόπρανα που πρέπει να διεξάγεται εάν ο ασθενής παρουσιάζεται χωρίς ιστορικό αίματος στα κόπρανα. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιείται ο έλεγχος της λακτοφερρίνης και της α-αντιθρυψίνης περισσότερο για τον αποκλεισμό της εντερικής φλεγμονής παρά ως θετικό διαγνωστικό τεστ. Αυτός ο έλεγχος μπορεί να μην είναι διαθέσιμος σε αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά μπορεί να πραγματοποιηθεί σχετικά ανέξοδα και εύκολα με δοκιμασίες ανοσοπροσδιορισμού (ELISA). Τέλος, αξιολογείται η καλπροτεκτίνη των κοπράνων (FC) η οποία αποτελεί μια εύκολη, αξιόπιστη και μη επεμβατική μέθοδο. Η καλπροτεκτίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή διαγνωστική ακρίβεια στην εκτίμηση της επούλωσης του βλεννογόνου καθώς και στη δραστηριότητα της νόσου στους ασθενείς αυτούς (Lin et al., 2014).

Εξετάσεις αίματος

Είναι σημαντικό στην αρχή να γίνει μία πλήρης γενική εξέταση αίματος. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη συσχετίζονται με τη φλεγμονή και την ενεργότητα της νόσου. Επίσης σημαντική είναι και η εξέταση των ηλεκτρολυτών, της λευκωματίνης, της φερριτίνης (μπορεί να υποδηλώνουν προβλήματα απορρόφησης ή απώλειας), καθώς και του ασβεστίου, του μαγνησίου και της βιταμίνης Β12. Συγκεκριμένα, η φερριτίνη ορού μπορεί να είναι αυξημένη στην ενεργό νόσο και μπορεί να βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα ακόμη και εν όψει σοβαρής ανεπάρκειας σιδήρου. Ο κορεσμός της τρανσφερίνης μπορεί επίσης να εκτιμηθεί για την αξιολόγηση της αναιμίας. Ο προσδιορισμός του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης (sTFR) είναι ένα καλό μέτρο για την εκτίμηση των αποθεμάτων του σιδήρου, αν και είναι ακριβό και είναι σπάνια διαθέσιμο. Ο έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και της λειτουργίας του ήπατος γίνεται μέσω της μέτρησης του INR, της χολερυθρίνης και της λευκωματίνης. Επιπροσθέτως, στους συνηθέστερους βιοδείκτες συγκαταλέγονται και τα περιπυρηνικά αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (p-ANCA) καθώς και τα αντισώματα έναντι Saccharomyces cerevisiae (ASCA), τα οποία βέβαια χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις ασθενών με μη ταξινομημένη ΙΦΝΕ. Πιο συγκεκριμένα, η ανίχνευση των αντισωμάτων ASCA διευκολύνει την διαφορική διάγνωση της νόσου του Crohn από την

Ελκώδη Κολίτιδα, ιδιαίτερα στα πρώτα στάδια της νόσου. Με άλλα λόγια, αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμής p-ANCA και θετικό της ASCA υποδηλώνουν νόσο Crohn (Bernstein et al., 2016).

Ιστοπαθολογικές εξετάσεις

Οι βιοψίες λαμβάνονται συνήθως κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης. Μερικοί από τους σημαντικούς λόγους λήψης βιοψιών είναι η αξιολόγηση των μη ευνουχιστικών κοκκιωμάτων τα οποία αποτελούν ένδειξη της νόσου Crohn, ο εντοπισμός ιστολογικών αλλαγών σε περιοχές που δεν εντοπίζονται κατά την ενδοσκόπηση σε πλήρη έκταση της νόσου, ο κυτταρομεγαλοϊός μπορεί να αναζητηθεί σε περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή χρόνια κορτικοστεροειδή, και τέλος η αναζήτηση δυσπλασίας μπορεί να πραγματοποιηθεί εάν λαμβάνονται βιοψίες ρουτίνας για επιτήρηση δυσπλασίας (Bernstein et al., 2016).

1.5.4 Ακτινογραφική Απεικόνιση και Ενδοσκόπηση

Εξίσου σημαντική σε επίπεδο διάγνωσης της νόσου φαίνεται να είναι η ακτινογραφική απεικόνιση καθώς και η ενδοσκόπηση. Συγκεκριμένα, σε αυτές περιλαμβάνονται η απλή ακτινογραφία κοιλιάς που συνήθως χρησιμοποιείται όταν αναμένεται απόφραξη ή διάτρηση του εντέρου, ο βαριούχος υποκλυσμός που μπορεί να είναι χρήσιμος για τον εντοπισμό στενώσεων ή συριγγίων σε αυτούς τους ασθενείς, η σιγμοειδοσκόπηση και η κολονοσκόπηση που εξετάζουν για έλκη, φλεγμονή, αιμορραγία και στενώσεις. Βέβαια, η κολονοσκόπηση σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να περιοριστεί σε έκταση, λόγω του αυξημένου κίνδυνου διάτρησης. Επιπλέον, συμπεριλαμβάνεται η ενδοσκόπηση του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος προπάντων σε περιπτώσεις συμπτωμάτων του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος όπως είναι η ναυτία, ο έμετος και ο επιγαστρικός πόνος. Αξίζει επιπλέον να αναφερθούμε στην ενδοσκόπηση με την χρήση κάψουλας, η οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με υποψία για νόσο Crohn και με αρνητικό αποτέλεσμα στην αρχική εξέταση καθώς επιτρέπει την αξιολόγηση ολόκληρου του λεπτού εντέρου, βελτιώνοντας έτσι τη διάγνωση της νόσου καθώς και τη διαφορική διάγνωση (Tontini, Vecchi, Neurath, & Neumann, 2014). Ένα άλλο είδος ενδοσκόπησης, είναι η εντεροσκόπηση μονού ή διπλού μπαλονιού ή ελικοειδής εντεροσκόπηση, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των στενώσεων του λεπτού εντέρου καθώς και για την αξιολόγηση της σκοτεινής αιμορραγίας στη νόσο Crohn. Τέλος, η αξονική

τομογραφία, το υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμες μέθοδοι για τον προσδιορισμό της έκτασης και της σοβαρότητας της νόσου και για την εκτίμηση των διατρήσεων. Ωστόσο, το υπερηχογράφημα έχει υψηλό επίπεδο διαγνωστικής ακρίβειας για την ανίχνευση της νόσου, ειδικά στο λεπτό έντερο και στην περιπρωκτική περιοχή, με σχετικά χαμηλό κόστος και χωρίς έκθεση σε ακτινοβολία (Dong et al., 2014). Από την άλλη, η μαγνητική τομογραφία έχει υψηλά επίπεδα ευαισθησίας και ειδικότητας για τη διάγνωση της νόσου στο λεπτό έντερο και μπορεί να αποτελεί εναλλακτική λύση στην ενδοσκόπηση (L. M. Wu, Xu, Gu, Hua, & Hu, 2013).

1.5.5 Εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου

Οι περισσότεροι αλγόριθμοι για τη θεραπεία της νόσου αρχίζουν με την ταξινόμηση των ασθενών σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου, παρόλο που σήμερα δεν υπάρχουν επίσημα επικυρωμένοι ορισμοί για την ήπια, μέτρια ή σοβαρή νόσο. Ωστόσο, υπάρχουν 3 κύριοι τομείς που σχετίζονται με την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου: οι επιπτώσεις της νόσου στον ασθενή, η επιβάρυνση της νόσου (φλεγμονώδες φορτίο) και η πορεία της νόσου (Peyrin-Biroulet et al., 2016).

Συγκεκριμένα, για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου Crohn έχει αναπτυχθεί ο δείκτης ενεργότητας **CDAI** (Crohn's Disease Activity Index), ο οποίος αποτελεί το πρότυπο μέσο για την αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου. Με βάση τον δείκτη αυτό, τιμές κάτω του 150 υποδηλώνουν ύφεση της νόσου, τιμές μεταξύ του 150-219 δείχνουν ενεργό νόσο ήπιας σοβαρότητας, τιμές μεταξύ του 220-450 δείχνουν ενεργό νόσο μέτριας σοβαρότητας και τιμές μεγαλύτερες του 450 υποδηλώνουν σοβαρή κατάσταση. Επίσης, περιλαμβάνει οκτώ στοιχεία και πιο συγκεκριμένα τη συχνότητα των κενώσεων, το κοιλιακό άλγος, τη γενική κατάσταση υγείας, την παρουσία επιπλοκών και κοιλιακής μάζας, τη χρήση αντιδιαρροϊκών, τον αιματοκρίτη και τέλος την απώλεια βάρους. Είναι αλήθεια ότι, στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιείται ο δείκτης CDAI, αλλά οι περισσότεροι γιατροί τον θεωρούν ένα περίπλοκο εργαλείο για την κλινική πρακτική (Laass, Roggenbuck, & Conrad, 2014).

Σε αντίθεση με το δείκτη CDAI, ο δείκτης Harvey-Bradshaw (**HBI** - Harvey-Bradshaw Index) αποτελείται μόνο από κλινικές παραμέτρους: τη γενική κατάσταση υγείας, το κοιλιακό άλγος, τον αριθμό των υδαρών κενώσεων ανά ημέρα, την κοιλιακή μάζα και τις επιπλοκές και επιπλέον απαιτεί μόνο μία ημέρα καταχωρήσεων ημερολογίου του ασθενούς. Αυτό έχει ως

αποτέλεσμα, ο δείκτης Harvey-Bradshaw να θεωρείται πιο εύχρηστος δείκτης για τη νόσο Crohn συγκριτικά με το δείκτη CDAI. Σύμφωνα με τον δείκτη Harvey-Bradshaw, συνολικό σκορ πάνω από 4 υποδηλώνει ενεργό νόσο ενώ συνολικό σκορ πάνω από 12 υποδηλώνει σοβαρή νόσο (Laass et al., 2014).

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

HARVEY - BRADSHAW ACTIVITY INDEX

Α. **Γενική κατάσταση υγείας**

(0= πολύ καλή, 1= καλή, 2= μέτρια, 3= κακή, 4= πολύ κακή)

Β. **Κοιλιακό άλγος**

(0=απουσία, 1= ήπιο, 2= μέτριο, 3=σοβαρό)

Γ. **Αριθμός υδαρών κενώσεων ανά ημέρα**

Δ. **Κοιλιακή μάζα**

(0= απούσα, 1= αμφίβολη, 2= βέβαιη, 3= βέβαιη + ευαίσθητη)

Ε. **Επιπλοκές**

(1 πόντος για κάθε μία): αρθραλγίας, στοματικά έλκη, ραγοειδίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η νόσος Crohn χαρακτηρίζεται από περιόδους ύφεσης των συμπτωμάτων της νόσου αλλά και υποτροπής. Έτσι, η διάγνωση και η αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου βασίζονται στην κλινική αξιολόγηση, στους δείκτες ορού, στις ακτινογραφίες και στην ενδοσκόπηση. Επιπλέον, οι δείκτες κοπράνων, όπως η καλπροτεκτίνη ή η λακτοφερρίνη, έχουν εμφανιστεί ως νέα διαγνωστικά εργαλεία ανίχνευσης και παρακολούθησης της φλεγμονής του εντέρου (Lehmann, Burri, & Beglinger, 2015).

Η καλπροτεκτίνη είναι μία πρωτεΐνη που δεσμεύει το ασβέστιο και αποτελείται από μια ελαφριά και δύο βαριές πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα και συγκεκριμένα σε ποσοστό 60% στο κυτοσόλιο, καθώς επίσης υπάρχει και σε μονοκύτταρα και μακροφάγα (Lamb & Mansfield, 2011). Η καλπροτεκτίνη είναι μια εξαιρετικά σταθερή πρωτεΐνη και μπορεί να μετρηθεί στα κόπρανα αναλλοίωτη έως και 7 ημέρες από τη λήψη του δείγματος. Επίσης, έχει βακτηριοστατικές ιδιότητες και για αυτό το λόγο όταν βρίσκεται σε αφθονία στα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα και σε συνδυασμό με την

αντιμικροβιακή της δράση, υποδηλώνει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού. Σε ενεργό νόσο, παρατηρείται αυξημένη μετανάστευση των πολυμορφοπύρηνων ουδετεροφίλων από την κυκλοφορία του αίματος προς το βλεννογόνο του εντέρου που φλεγμαίνει. Επομένως, σε τέτοιες περιπτώσεις παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση της καλπροτεκτίνης στα κόπρανα. Όπως προκύπτει, η καλπροτεκτίνη έχει καλή διαγνωστική ακρίβεια στην εκτίμηση της επούλωσης του βλεννογόνου και είναι ικανή να διακρίνει την ύφεση της νόσου από την ήπια, τη μέτρια ή τη σοβαρά ενεργό νόσο (von Roon et al., 2007).

Παράλληλα, η λακτοφερρίνη είναι μία πρωτεΐνη που δεσμεύει το σίδηρο, η οποία προέρχεται κυρίως από ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, αλλά μπορεί επίσης να εκκρίνεται και από διάφορους τύπους επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου. Τα επίπεδα της λακτοφερρίνης αυξάνονται σημαντικά στην γαστρεντερική οδό κατά τη διάρκεια φλεγμονής. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι, τα επίπεδα της λακτοφερρίνης στα κόπρανα είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ενεργό νόσο από εκείνους με ανενεργό νόσο (Iskandar & Ciorba, 2012). Η λακτοφερρίνη έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται σημαντικά με την κλινική, ενδοσκοπική και ιστολογική ταξινόμηση της δραστηριότητας της νόσου. Τέλος, η λακτοφερρίνη μπορεί να παραμείνει στα κόπρανα αναλλοίωτη για τουλάχιστον 48 ώρες και μπορεί να μετρηθεί ποσοτικά με ELISA (Lehmann et al., 2015).

Το πεδίο των βιολογικών δεικτών έχει σημειώσει μεγάλη πρόοδο την τελευταία δεκαετία. Ωστόσο, ο ιδανικός βιοδείκτης παραμένει ακόμη ένα αίνιγμα. Οι διαθέσιμοι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται σήμερα δεν έχουν πολλές επιθυμητές ιδιότητες. Με την έλευση της νέας τεχνολογίας και με περισσότερες έρευνες, το μέλλον των βιολογικών δεικτών στη διαχείριση των ασθενών με νόσο Crohn είναι πολύ ελπιδοφόρο (Kochhar & Lashner, 2017). Ο κύριος στόχος είναι η εύρεση νέων βιοδεικτών προκειμένου να υπάρξει διάκριση ανάμεσα στη νόσο Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα και επίσης να υπάρξει πρόωρη πρόγνωση της ενεργότητας της νόσου, δηλαδή πολύ πριν την κλινική εικόνα να υπάρξει ένας βιοδείκτης ιδανικά στον ορό ή στα κόπρανα, σε ένα δείγμα το όποιο εύκολα λαμβάνεις από τον άνθρωπο, ο οποίος θα προειδοποιήσει για μία ενδεχόμενη έξαρση.

1.6 Θεραπεία

Οι διάφορες θεραπευτικές εξελίξεις οδήγησαν σε μία μεταβολή της κλινικής διαχείρισης των ασθενών αυτών. Η θεραπεία περιλαμβάνει συντηρητικά μέτρα καθώς και χειρουργικές προσεγγίσεις σε εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στην ιατροφαρμακευτική περίθαλψη. Οι

πρωταρχικοί θεραπευτικοί στόχοι σχετίζονται με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με την πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου, την πρόβλεψη, την πρόληψη και τη θεραπεία των επιπλοκών, την αποκατάσταση των διατροφικών ελλείψεων, την παροχή της κατάλληλης ψυχοκοινωνικής στήριξης και την τροποποίηση της πορείας σε άτομα με επιθετική νόσο.

1.6.1 Φαρμακευτική θεραπεία

Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει πέντε κύριες κατηγορίες, και συγκεκριμένα τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα ανοσοκατασταλτικά, τους βιολογικούς παράγοντες, τα αντιβιοτικά και τα φάρμακα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Στα αντιφλεγμονώδη φάρμακα ανήκει η μεσαλαζίνη (5-αμινοσαλικυλικό οξύ), το ενεργό τμήμα της σουλφασαλαζίνης. Η μεσαλαζίνη διατίθεται σε ειδικά διαμορφωμένες μορφές οι οποίες λαμβάνονται από το στόμα και από τον πρωκτό για τη θεραπεία κυρίως της ενεργού Ελκώδους Κολίτιδας ήπιας μέχρι και μέτριας σοβαρότητας και για τη θεραπεία συντήρησης κατά τη διάρκεια της ύφεσης της νόσου. Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν ελάχιστη ή καθόλου αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των κλινικών συμπτωμάτων και της φλεγμονής στους ασθενείς με νόσο Crohn (Lim, Wang, MacDonald, & Hanauer, 2016). Εκτός από τη μεσαλαζίνη, έχουν χρησιμοποιηθεί και τα κορτικοστεροειδή, τα οποία καταστέλλουν τη φλεγμονή παρεμποδίζοντας τις πρώιμες εκδηλώσεις της φλεγμονής καθώς και τις μεταγενέστερες συνέπειες της. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα κορτικοστεροειδή είναι η πρεδνιζολόνη, η μεθυλπρεδνιζολόνη και η βουδεσονίδη. Επίσης, τα κορτικοστεροειδή μειώνουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και παρεμποδίζουν την παραγωγή του πυρηνικού παράγοντα NF-κB, με αποτέλεσμα να μειώνεται η φλεγμονώδης απόκριση. Το κυριότερο όμως είναι ότι, πρόκειται για εξαιρετικά αποτελεσματικά φάρμακα για την πρόκληση της ύφεσης σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn. Τα διάφορα σκευάσματα των κορτικοστεροειδών μπορούν να οδηγήσουν γρήγορα στην ύφεση της νόσου, βελτιώνοντας τα περισσότερα από τα συμπτώματα μέσα σε μερικές ημέρες, παρόλο που δεν μπορούν να επιτύχουν την επούλωση του βλεννογόνου και έχουν πολλές παρενέργειες. Παρ΄ όλα αυτά, δε συμβαίνει το ίδιο στην θεραπεία συντήρησης της νόσου όπου φαίνεται ότι δεν είναι κατάλληλα (Baumgart & Sandborn, 2012; Triantafillidis, Merikas, & Georgopoulos, 2011).

Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο Crohn, είναι αυτά που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, τα λεγόμενα ανοσοκατασταλτικά. Αυτά που δίνονται συνήθως είναι

η αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη, η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους. Σύμφωνα με μελέτες, τα συγκεκριμένα αυτά φάρμακα είναι χρήσιμα για την επαγωγή της ύφεσης, συγκεκριμένα η μεθοτρεξάτη έχει χρησιμοποιηθεί τόσο για την επαγωγή όσο και για τη διατήρηση της ύφεσης στη νόσο Crohn. Επίσης, συχνά χρησιμοποιείται και η αζαθειοπρίνη για τη διατήρηση της ύφεσης τόσο στη νόσο Crohn όσο και στην Ελκώδη Κολίτιδα (Atreya et al., 2016). Δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς με νόσο Crohn ήταν είτε ανθεκτικοί είτε δυσανεκτικοί στη θεραπεία με τη χρήση των φαρμάκων που προαναφέρθηκαν, υπήρξε επείγουσα ανάγκη για την ανάπτυξη νέων εξειδικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Στο πλαίσιο αυτό, οι βιολογικοί παράγοντες με δράση εναντίον του TNF (anti-TNF) έχουν εισαχθεί στην κλινική θεραπεία της νόσου. Οι διαθέσιμοι anti-TNF παράγοντες περιλαμβάνουν τους infliximab, adalimumab, golimumab και certolizumab pegol. Για παράδειγμα, το infliximab αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματικό για την επαγωγή και τη διατήρηση της ύφεσης τόσο στη νόσο Crohn όσο και στην Ελκώδη Κολίτιδα, καθώς και για τη θεραπεία των συριγγίων στη νόσο Crohn, υπογραμμίζοντας έτσι τη μεγάλη σημασία της χρήση των anti-TNF παραγόντων στη θεραπεία. Οι anti-TNF παράγοντες όπως το infliximab μπορούν να συνδυαστούν με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως η αζαθειοπρίνη και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μειώνεται σημαντικά η ανάγκη για χρήση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία. Είναι αλήθεια ότι, αρκετές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία που συνδυάζει το infliximab και την αζαθειοπρίνη είναι μακράν καλύτερη για την επαγωγή ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή από ότι η μονοθεραπεία με οποιοδήποτε από τους δύο παράγοντες ξεχωριστά (Colombel et al., 2010).

Επίσης, οι ανταγωνιστές των μορίων προσκόλλησης φαίνεται να συμβάλλουν στη θεραπεία της νόσου. Ακριβέστερα, το vedolizumab (ένα αντίσωμα έναντι της α4-β7 ιντεγκρίνης) έχει πρόσφατα εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου Crohn και είναι αποτελεσματικό τόσο στην επαγωγή όσο και στη διατήρηση της ύφεσης. Έχει λίγες παρενέργειες και δεν υπάρχει γνωστός κίνδυνος για κακοήθεια (Bernstein et al., 2016).

Η καθημερινή κλινική εμπειρία και πράξη αποδεικνύουν ότι μερικά αντιβιοτικά όπως η μετρονιδαζόλη, η ορνιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη (ειδικά εφόσον χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά), παρέχουν ευνοϊκά αποτελέσματα σε ασθενείς με φλεγμονώδη ή συριγγοποιό τύπο της νόσου Crohn, μέσω είτε της αντιμικροβιακής δράσης, είτε δρώντας ως «μη ειδικά προστατευτικά φάρμακα». Τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στη νόσο Crohn είναι η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη και κυρίως χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση επιπλοκών όπως η περιπρωκτική νόσος, τα συρίγγια

και η υπερανάπτυξη των βακτηρίων στο λεπτό έντερο που προκαλείται από στενώσεις (Bernstein et al., 2016).

1.6.2 Χειρουργική θεραπεία

Είναι γεγονός ότι το 70-75% των ασθενών απαιτούν κάποιου είδους χειρουργική επέμβαση για την ανακούφιση των συμπτωμάτων εφόσον βέβαια είτε ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην φαρμακευτική θεραπεία είτε απαιτείται διόρθωση τυχόν επιπλοκών. Η χειρουργική επέμβαση είναι σπάνια θεραπευτική στη νόσο Crohn, καθώς η κατάσταση των ασθενών επανέρχεται συχνά μετά το χειρουργείο. Εντούτοις, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ύφεση της νόσου σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με νόσο Crohn. Ακόμη, μετά από τη χειρουργική επέμβαση η αζαθειοπρίνη και η μετρονιδαζόλη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τουλάχιστον 3 μήνες, καθώς αυτό έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την υποτροπή. Οι συνηθέστερες ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης στη νόσο Crohn είναι η «ανθεκτική» στη συντηρητική θεραπεία νόσος Crohn, η «εξάρτηση» από τα κορτικοστεροειδή και οι επιπλοκές της νόσου όπως για παράδειγμα ο αποφρακτικός ειλεός, τα συρίγγια και τα αποστήματα (Lichtenstein, Hanauer, Sandborn, & Practice Parameters Committee of American College of, 2009). Τέλος, οι χειρουργικές επιλογές είναι η αποστράγγιση αποστημάτων, η τμηματική εκτομή, η ειλεοπρωκτική ή ειλεοκολική αναστόμωση, η ειλεοκολική εκτομή, η προσωρινή ειλεοστομία/κολοστομία σε σοβαρό περιπρωκτικό συρίγγιο και η λαπαροσκοπική ειλεοτυφλική εκτομή (Bernstein et al., 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Διατροφή και Νόσος Crohn

2.1 Διατροφική κατάσταση & ανεπάρκειες στη νόσο Crohn

Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της διατροφής και της νόσου Crohn, τόσο για την πρόληψη της νόσου όσο και για την υποστήριξη της θεραπείας της νόσου, έχει ενθαρρυνθεί από την εμπλοκή του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η δυσθρεψία μπορεί να παρουσιαστεί στη νόσο Crohn συνιστώντας ένα αρκετά σημαντικό πρόβλημα και το γεγονός ότι σε ασθενείς με νόσο Crohn μπορεί να επηρεαστεί οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα δυσχεραίνει ολοένα και περισσότερο την κατάσταση. Είναι

γεγονός ότι, η δυσθρεψία είναι συχνή σε ασθενείς με νόσο Crohn και συνήθως αφορά πρωτεϊνο-ενεργειακό υποσιτισμό, διαταραγμένη σύσταση σώματος και ανεπάρκειες μικροθρεπτικών συστατικών. Η δυσθρεψία μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη, στις αυξημένες θρεπτικές ανάγκες, στις αυξημένες γαστρεντερικές απώλειες θρεπτικών συστατικών και περιστασιακά σε αλληλεπιδράσεις θρεπτικών συστατικών και φαρμάκων (Goh & O'Morain, 2003). Η σοβαρότητα της δυσθρεψίας επηρεάζεται από την ενεργότητα, τη διάρκεια και την έκταση της νόσου, και ιδιαίτερα από το μέγεθος της φλεγμονώδους απόκρισης που οδηγεί σε καταβολισμό. Οι ασθενείς με νόσο Crohn παραμένουν σε κίνδυνο ακόμη και όταν η ασθένεια τους εμφανίζεται ως ανενεργή (Han, Burke, Baldassano, Rombeau, & Lichtenstein, 1999). Η δυσθρεψία είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που συνδέονται με κακή έκβαση στους ασθενείς αυτούς.

Ως γνωστόν, το βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος αποτελούν σημαντικά εργαλεία στην ανάλυση της διατροφικής κατάστασης αλλά αυτό που πραγματικά μας βοηθάει στην εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης είναι η σύσταση του σώματος. Η ισχνή μάζα σώματος στους ασθενείς αυτούς είναι χαμηλότερη συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι παρατηρήθηκε μείωση της ισχνής μάζας σώματος στο 21% των ενηλίκων ασθενών (Bryant et al., 2015). Από την άλλη, η λιπώδης μάζα σώματος σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε να μην είναι στατιστικά διαφορετική στο 66% των ασθενών με νόσο Crohn σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Bryant, Trott, Bartholomeusz, & Andrews, 2013), ενώ σε άλλη μελέτη το 31% των ασθενών έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της λιπώδους μάζας σώματος (Jahnsen, Falch, Mowinckel, & Aadland, 2003). Μια άλλη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σωματική δραστηριότητα των ενηλίκων ασθενών είναι χαμηλή και συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη λιπώδη μάζα σώματος (Zaltman, Braulio, Outeiral, Nunes, & de Castro, 2014). Επίσης, η μείωση της οστικής πυκνότητας είναι μία συχνή επιπλοκή της νόσου που συμβαίνει σε ποσοστό περίπου 20-50% των ασθενών με ΙΦΝΕ και μπορεί να προκληθεί από τη δυσαπορρόφηση του ασβεστίου και της βιταμίνης D, τη χρήση κορτικοστεροειδών, τη δυσθρεψία και μία μη ισορροπημένη διατροφή (Cosnes, Gower-Rousseau, Seksik, & Cortot, 2011). Μία άλλη μελέτη ανάφερε ότι οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF), η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) προκαλούν ανωμαλίες στο ρυθμό αναγέννησης των οστών, οι οποίες τελικά οδηγούν σε μείωση της οστικής πυκνότητας (Ghishan & Kiela, 2011).

Η έλλειψη βιταμινών και μικροθρεπτικών συστατικών συσχετίζεται συχνά με τη νόσο Crohn και η παθογένεση της είναι πολυπαραγοντική. Οι ασθενείς με νόσο Crohn συχνά

αποφεύγουν τρόφιμα εξαιτίας της επιδείνωσης του κοιλιακού άλγους που τους προκαλούν. Η μείωση της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου, εξαιτίας της παρουσίας ελκών ή εκτομής του λεπτού εντέρου, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα βιταμινών. Τέλος, η έλλειψη βιταμινών μπορεί να προκληθεί από υπερβολική απώλεια του εντέρου, επίδραση της ιατρικής θεραπείας ή της ολικής παρεντερικής διατροφής χωρίς την κατάλληλη χορήγηση συμπληρωμάτων. Συγκεκριμένα, κάποιες από τις ελλείψεις που εμφανίζονται στη νόσο Crohn περιγράφονται στη συνέχεια.

Έλλειψη σιδήρου

Η αναιμία εμφανίζεται συχνά σε αυτούς τους ασθενείς και σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση φάνηκε ότι το 57% των αναιμικών ασθενών παρουσίασαν αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου (Filmann et al., 2014). Η αναιμία στη νόσο Crohn μπορεί να οφείλεται σε λειτουργική ή απόλυτη έλλειψη σιδήρου. Επίσης, η έλλειψη σιδήρου έχει πολλαπλές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής, σαφέστερα επηρεάζει τις ιδιότητες του νευρικού συστήματος, όπως είναι η κόπωση και η κατάθλιψη, έχει πολλές επιδράσεις στους μυς, στο αγγειακό σύστημα και επίσης καρδιοπνευμονικές διαταραχές (Stein, Hartmann, & Dignass, 2010).

Έλλειψη ψευδαργύρου

Ο ψευδάργυρος είναι ένα βασικό μέταλλο και χρησιμεύει ως συνένζυμο για περισσότερα από 100 ένζυμα. Συνεπώς, ο ψευδάργυρος είναι σημαντικός για πολλές λειτουργίες, όπως η ανάπτυξη, οι ανοσολογικές λειτουργίες, η σύνθεση πρωτεϊνών και κολλαγόνου και η επούλωση πληγών. Η απορρόφηση ψευδαργύρου μπορεί να συμβεί σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου. Σύμφωνα με έρευνα, σε ασθενείς με νόσο Crohn οι οποίοι ήταν σε ύφεση περιεγράφηκε ένα ποσοστό 65% με επίπεδα ψευδαργύρου εντός των φυσιολογικών τιμών (Filippi, Al-Jaouni, Wiroth, Hebuterne, & Schneider, 2006). Μια πιο λεπτομερής έρευνα έδειξε έλλειψη ψευδαργύρου (<20 μg/l) σε 20,5% των ασθενών με νόσο Crohn, ενώ η ενεργότητα της νόσου είχε κάποια επίδραση στην έλλειψη ψευδαργύρου και πιο συγκεκριμένα 18,5% των ασθενών με ενεργό νόσο και 12,7% των ασθενών με ανενεργό νόσο εμφάνισαν έλλειψη ψευδαργύρου (Vagianos, Bector, McConnell, & Bernstein, 2007).

Έλλειψη μαγνησίου

Το μαγνήσιο (Mg^{2+}) είναι ένα βασικό ιόν στο ανθρώπινο σώμα. Ως το δεύτερο σε αφθονία ενδοκυτταρικό κατιόν μετά το κάλιο, εμπλέκεται σε περισσότερες από 600 ενζυμικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του ενεργειακού μεταβολισμού και της πρωτεϊνοσύνθεσης (de Baaij, Hoenderop, & Bindels, 2015). Η μέτρηση του μαγνησίου είναι ένα

σημαντικό εμπόδιο, καθώς οι τιμές του μαγνησίου στον ορό είναι μια μη ευαίσθητη μέτρηση των αποθεμάτων μαγνησίου, επειδή περίπου το μισό μαγνήσιο βρίσκεται στον σκελετό, το μισό στον μαλακό ιστό και στους μυς και λιγότερο από 1% στο αίμα. Μια πιο ευαίσθητη μέτρηση είναι η μέτρηση μαγνησίου σε ούρα 24 ωρών. Η έλλειψη μαγνησίου είναι συχνή στη νόσο Crohn και γενικότερα στις ΙΦΝΕ. Έχει εντοπιστεί σε ποσοστό 13-88% των ασθενών με ΙΦΝΕ. Πρόσφατα, στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΙΦΝΕ, τα επίπεδα μαγνησίου ήταν χαμηλότερα από ό, τι στον υγιή πληθυσμό (Geerling, Badart-Smook, Stockbrugger, & Brummer, 2000). Τα συμπτώματα της έλλειψης μαγνησίου περιλαμβάνουν κράμπες, οστικούς πόνους, παραλήρημα, τετανικές κρίσεις, κόπωση, κατάθλιψη, καρδιακές ανωμαλίες, ουρολιθίαση, διαταραχές επούλωσης και διαταραχές της κινητικότητας του παχέος εντέρου.

Έλλειψη βιταμίνης Β12

Η νόσος Crohn είναι μία φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει συχνά τον ειλεό και επειδή η απορρόφηση της βιταμίνης Β12 απαιτεί άθικτο και λειτουργικό ειλεό, έχει υποτεθεί ότι οι ασθενείς με νόσο Crohn διατρέχουν υψηλό κίνδυνο έλλειψης Β12. Σύμφωνα με μελέτη, η μέση συγκέντρωση Β12 σε ομάδα ασθενών με νόσο Crohn ήταν 332 (53-1500), ενώ ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της Β12 ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με νόσο Crohn σε σύγκριση με τους ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα (Headstrom, Rulyak, & Lee, 2008). Βέβαια, πρόσφατη ανασκόπηση υποστηρίζει ότι δεν παρουσιάζεται σε όλους τους ασθενείς με νόσο Crohn αυξημένος κίνδυνος ανεπάρκειας Β12 αλλά μόνο στους ασθενείς με εκτομή ειλεού μεγαλύτερη των 20cm (Battat et al., 2014).

Έλλειψη βιταμίνης D

Η βιταμίνη D προέρχεται από 2 πηγές, από την ενδογενή παραγωγή και από τη διατροφή. Είναι γνωστό ότι, η βιταμίνη D βοηθά στη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου και επομένως ανεπάρκεια αυτής οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο καθώς και των επιπέδων του στο αίμα. Επίσης, ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε οστεοπενία και οστεοπόρωση, με τον επιπολασμό της οστεοπενίας να κυμαίνεται από 23 έως 67% και της οστεοπόρωσης από 7 έως 35% σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (Mouli & Ananthakrishnan, 2014). Μελέτη έδειξε ότι, το 28% των ασθενών με νόσο Crohn είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D (20-30 ng/ml) και 32% είχαν έλλειψη (<20 ng/ml) (Ananthakrishnan, Cagan, et al., 2013).

Επίσης, οι ασθενείς με νόσο Crohn εμφανίζουν διατροφική ανεπάρκεια και σε άλλα μικροθρεπτικά συστατικά όπως είναι το φυλλικό οξύ, το κάλιο, το ασβέστιο, η βιταμίνη Α και το σελήνιο.

2.2 Διατροφική παρέμβαση

Η διατροφική παρέμβαση σε ασθενείς με νόσο Crohn στοχεύει στην επίτευξη και τη διατήρηση μίας καλής κατάστασης θρέψης, στον περιορισμό των συμπτωμάτων της νόσου καθώς και στον περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής, αλλά και στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Γίνεται, επομένως, εύκολα αντιληπτό ότι ως ένδειξη υποστήριξης θρέψης σε ασθενείς με νόσο Crohn αποτελεί η πρόληψη και αντιμετώπιση θρεπτικών ανεπαρκειών ή κακής θρέψης αλλά και η περιεγχειρητική υποστήριξη του ασθενούς.

Τα συμπληρώματα διατροφής που λαμβάνονται από το στόμα (Oral Nutrition Supplements – ONS) είναι το πρώτο βήμα, αλλά γενικά τα πόσιμα διαλύματα θεωρούνται ως μία υποστηρικτική θεραπεία που χρησιμοποιείται συμπληρωματικά των κανονικών τροφίμων. Με τη χρήση των πόσιμων διαλυμάτων μπορεί να επιτευχθεί συμπληρωματική πρόσληψη έως 600 kcal/ημέρα χωρίς να διακόπτεται η φυσιολογική πρόσληψη τροφής από το στόμα.

Σε περιπτώσεις ασθενών όπου η σίτιση από το στόμα δεν είναι εφικτή, τότε πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εντερικής σίτισης, δηλαδή σίτισης του ασθενούς μέσω ρινογαστρικού ή ρινοεντερικού καθετήρα. Πιο συγκεκριμένα, η εντερική σίτιση συνιστάται σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα οι οποίοι όμως δεν μπορούν να καταπιούν με ασφάλεια. Η εντερική σίτιση θα πρέπει να προτιμάται έναντι της παρεντερικής σίτισης, εκτός και αν η εντερική σίτιση αντενδείκνυται πλήρως (Carter, Lobo, Travis, & Ibd Section, 2004; Valentini et al., 2008). Με άλλα λόγια, η εντερική σίτιση αντενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου το έντερο δυσλειτουργεί και δεν μπορεί να απορροφήσει όλα τα θρεπτικά συστατικά και τότε είναι απαραίτητη η χορήγηση συμπληρωματικής ή και ολικής παρεντερικής διατροφής (Van Limbergen et al., 2015).

Η παρεντερική σίτιση ενδείκνυται όταν το λεπτό έντερο παρουσιάζει απόφραξη όπου δεν υπάρχει δυνατότητα τοποθέτησης ενός καθετήρα σίτισης και επομένως η εντερική σίτιση δεν είναι ανεκτή. Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η υδρική ή στοιχειακή δίαιτα μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα απόφραξης. Επίσης, η παρεντερική διατροφή στη νόσο Crohn ενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις: σε σύνδρομο βραχέος εντέρου, εκτεταμένη εκτομή λεπτού και παχέος εντέρου, σε ενδοκοιλιακή σήψη ή διάτρηση, επί συριγγίων πολύ υψηλής παροχής ή διαφυγών ως μετεγχειρητική επιπλοκή, σε σοβαρό υποσιτισμό και τέλος σε εκτεταμένη στενωτική νόσο για να περιοριστεί η έκταση της εκτομής ή για την παροχή θρεπτικής υποστήριξης έως ότου η φαρμακευτική θεραπεία ελέγξει αποτελεσματικά τη νόσο (G. C. Nguyen, Laveist, & Brant, 2007). Ωστόσο, είναι αλήθεια ότι αυτοί οι ασθενείς που τελικά

καταλήγουν σε παρεντερική σίτιση είναι εκείνοι με σοβαρή μορφή της ασθένειας (D. L. Nguyen, Parekh, Bechtold, & Jamal, 2016).

Η αποκλειστική εντερική σίτιση είναι αποτελεσματική και προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής κατά την οξεία φάση της νόσου Crohn, ιδίως όταν η αγωγή με κορτικοστεροειδή δεν είναι εφικτή (Li et al., 2014). Η εντερική σίτιση προτιμάται έναντι της παρεντερικής, επειδή δεν έχει αποδειχθεί ότι η παρεντερική σίτιση επιφέρει οφέλη στη νόσο Crohn και προτείνεται να χρησιμοποιείται μόνο για τη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών για τη χειρουργική επέμβαση και όταν δεν είναι εφικτοί οι υπόλοιποι τρόποι σίτισης (Smith, Smith, & Trebble, 2012). Επιπλέον, είναι σημαντική η μετάβαση σε μία κανονική δίαιτα μετά από 8 εβδομάδες αποκλειστικής εντερικής σίτισης. Η μετάβαση πρέπει να διαρκέσει 7-10 ημέρες με προσθήκη ενός γεύματος κάθε 3-4 ημέρες.

Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει την αποτελεσματικότητα διαφόρων τύπων διαλυμάτων που είναι διαθέσιμα για εντερική σίτιση στη διαχείριση της ενεργού νόσου Crohn. Σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN), τα standard διαλύματα εντερικής διατροφής (πολυμερή, μέτριας περιεκτικότητας σε λίπος, χωρίς συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά) μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ως πρωταρχική θεραπεία είτε ως υποστηρικτική θεραπεία σε ενεργό νόσο (Forbes et al., 2017). Όσον αφορά τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα η συμπληρωματική χορήγηση διαλυμάτων στοιχειακών ή πολυμερών μπορεί να είναι αποτελεσματικά στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου Crohn όταν καλύπτει το 50% των απαιτούμενων θερμίδων.

Οι ασθενείς πιστεύουν ότι η κατανάλωση κάποιων τροφίμων (σιτάρι, γαλακτοκομικά, λαχανικά όπως ντομάτα, καλαμπόκι, ζύμη, αυγά, εσπεριδοειδή, καφές) μπορεί να πυροδοτήσει μία περίοδο έξαρσης, χωρίς όμως να υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν αυτή τη θέση. Παράλληλα, όταν προτείνεται στον ασθενή η αποφυγή διαφόρων τροφίμων, συχνά οδηγείται στον αποκλεισμό ολόκληρων ομάδων τροφίμων. Είναι σημαντικό να γίνει πλήρως κατανοητό ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει μία ειδική δίαιτα η οποία επάγει γρηγορότερα την ύφεση της νόσου ή γενικότερα μία ειδική δίαιτα που να συστήνεται στους ασθενείς με νόσο Crohn. Επομένως, κατά τη διάρκεια της ύφεσης αυτό που παίζει ουσιαστικό ρόλο είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων, και ανάλογα τα συμπτώματα που εμφανίζει ο κάθε ασθενής, η διατροφική παρέμβαση στοχεύει σε μία όσο το δυνατόν καλύτερη κατάσταση θρέψης (Forbes et al., 2017).

Μέρος Β’: Πειραματικό Μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Πειραματική διαδικασία

3.1 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης της διατροφικής πρόσληψης και ειδικότερα της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής με τον βαθμό ενεργότητας των ασθενών με Νόσο Crohn.

Βασισμένοι στην παρουσία πληθώρας βιβλιογραφικών αναφορών που αναδεικνύουν τις ευεργετικές δράσεις του Μεσογειακού προτύπου Διατροφής, η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή μπορεί να προσφέρει ποικίλα οφέλη ενάντια στην εμφάνιση διαφόρων ασθενειών χάρη στα συστατικά που την απαρτίζουν και τις ευεργετικές τους ιδιότητες. Ωστόσο, αν και η βιβλιογραφία περιέχει πληθώρα μελετών σχετικά με τον ρόλο της μεσογειακής διατροφής στην προστασία από διάφορες ασθένειες και τους παράγοντες κινδύνου αυτών, δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες που να έχουν ασχοληθεί με την επίδρασή της σε ασθενείς με Νόσο Crohn.

Για την εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης και της συμμόρφωσης στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής πραγματοποιήθηκε λήψη διατροφικού ιστορικού, ανάκληση 24ώρου και υπολογισμός του Μεσογειακού Διατροφικού Σκορ (MedDietScore). Επιπλέον, για την εκτίμηση της κλινικής εικόνας των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν ο δείκτης ενεργότητας της νόσου Crohn (Harvey-Bradshaw), το ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ) καθώς και βιοχημικές εξετάσεις.

3.2 Μεθοδολογία – Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (1989). Πριν τη συλλογή οποιασδήποτε πληροφορίας οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους σκοπούς και τη διαδικασία της μελέτης και παρείχαν έγγραφη συναίνεση για τη συμμετοχή τους.

3.2.1 Αρχικό στάδιο – Στρατολόγηση ασθενών

Για τη συγκεκριμένη μελέτη, στρατολογούνται ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο Crohn με βιοψία, είτε σε φάση ύφεσης είτε έξαρσης, από έμπειρους ειδικευμένους γαστρεντερολόγους σύμφωνα με τα κριτήρια επιλογής της μελέτης. Η ενημέρωση των ασθενών για τη μελέτη έγινε στη Μονάδα ΙΦΝΕ του ΙΑΤΡΙΚΟΥ GENERAL Νοσοκομείου στην Αθήνα, υπό την επίβλεψη του Επικεφαλής Ιωάννη Τριανταφυλλίδη, MD και μέσω του διαδικτύου στην επίσημη ιστοσελίδα των ατόμων με νόσο Crohn (http://www.crohnhellas.gr).

Κριτήρια επιλογής:

- Ηλικία: 18-65 ετών
- Διαγνωσμένη με βιοψία νόσος Crohn

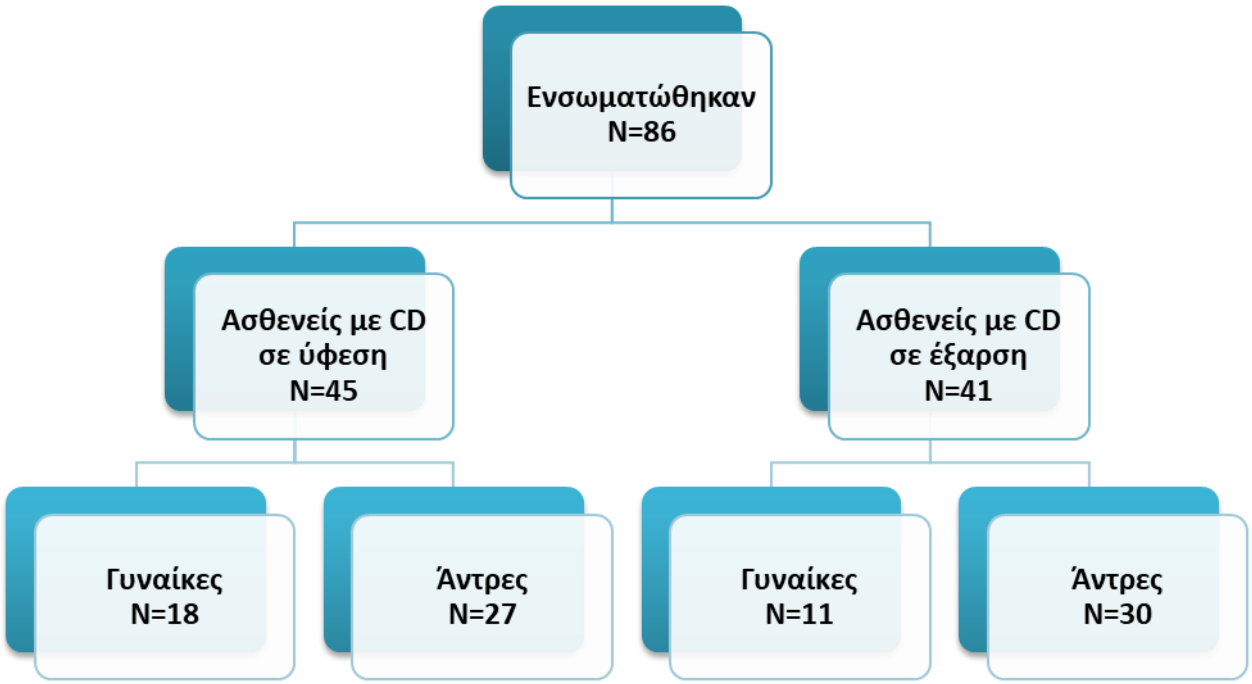
Κριτήρια Αποκλεισμού:

- Εντερική ή παρεντερική διατροφή
- Χρήση κανναβινοειδών και μη ναρκωτικών ουσιών
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων
- Χορτοφαγία ή μακροβιοτική δίαιτα πριν και κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Ομοιοπαθητική
- Καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, ιστορικό απόφραξης του μυοκαρδίου, στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Μη σταθερή φαρμακευτική αγωγή (μέχρι και 2 μήνες πριν τη μελέτη)
- Ψυχιατρικές Διαταραχές
- Εγκυμοσύνη, θηλασμός

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω κριτήρια, οι ασθενείς που επιθυμούν να συμμετέχουν στη μελέτη συναινούν εγγράφως για τη συμμετοχή τους και ενσωματώνονται σε αυτή (βλέπε Παράρτημα σελ. 77-78)

3.2.2 Τελική επιλογή ασθενών

Από το σύνολο των ασθενών με νόσο Crohn που ενδιαφέρθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, 86 ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο Crohn τελικά ενσωματώθηκαν. Οι ασθενείς σε φάση ύφεσης ανέρχονταν σε 45, ενώ αυτοί σε φάση έξαρσης σε 41. Από τους ασθενείς σε ύφεση οι 18 ήταν γυναίκες και οι 27 άντρες και από τους ασθενείς σε έξαρση οι 11 ήταν γυναίκες και οι 30 άντρες. Στο Σχήμα 1 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών.



Σχήμα 1 *Διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών*

3.2.3 Στάδιο αξιολόγησης

Κατά την επίσκεψη των ασθενών στην αρχή της μελέτης πραγματοποιήθηκαν τα εξής:

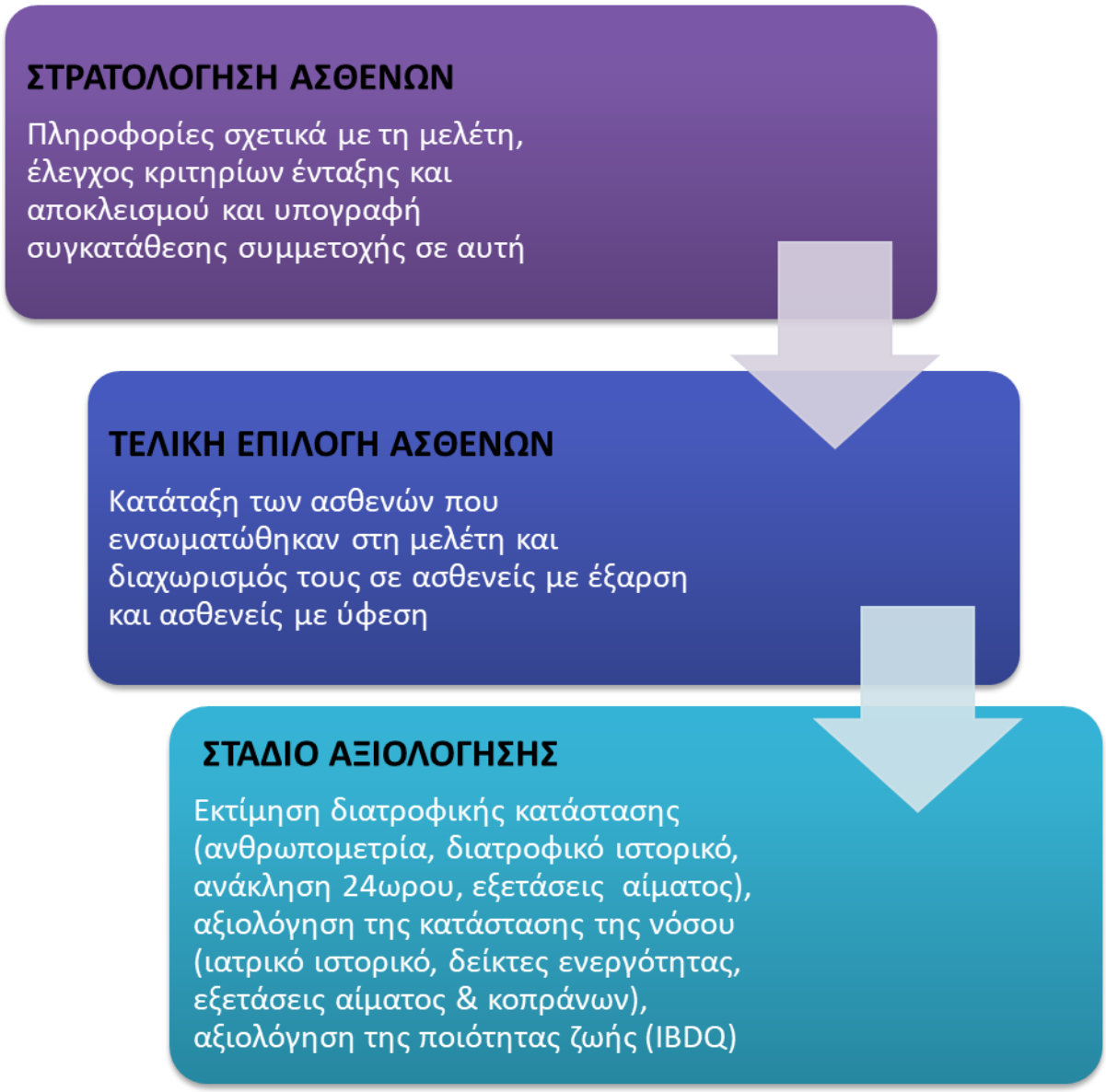
α) Λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού από τους γαστρεντερολόγους της επιστημονικής ομάδας. Αυτό περιλάμβανε λεπτομερή δημογραφικά στοιχεία, σωματικές παραμέτρους (ύψος, βάρος, ΔΜΣ, ποσοστό σωματικού λίπους, ποσοστό μυϊκής μάζας), συνήθειες που επηρεάζουν τη νόσο (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ) και πληροφορίες για τυχόν αλλεργίες. Επιπλέον, συμπεριλάμβανε ένα αναλυτικό ιστορικό της νόσου αναφορικά με την ηλικία διάγνωσης, την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, τη διάρκεια, την ενεργότητα, την περιοχή εντόπισης, τις εξωεντερικές εκδηλώσεις καθώς και τη θεραπεία και την πιθανή χειρουργική επέμβαση (βλέπε Παράρτημα σελ.66-68).

β) Λήψη διατροφικού ιστορικού και ανάκλησης εικοσιτετραώρου (24-hour Dietary Recall) (βλέπε Παράρτημα σελ.69-70) από τους καλά εκπαιδευμένους Διαιτολόγους - Διατροφολόγους της επιστημονικής ομάδας. Από τα δεδομένα του διατροφικού ιστορικού και της ανάκλησης εικοσιτετραώρου υπολογίστηκε στη συνέχεια ο διατροφικός δείκτης MedDietScore, ο οποίος εκτιμά την προσκόλληση στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής (βλέπε Παράρτημα σελ.79).

γ) Συμπλήρωση ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής ειδικού για ΙΦΝΕ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ) (βλέπε Παράρτημα σελ.72-76).

δ) Λήψη 25 mL αίματος από τα οποία πραγματοποιήθηκε απομόνωση ορού και πλάσματος για γενική εξέταση αίματος, πλήρη βιοχημικό έλεγχο, αξιολόγηση δεικτών φλεγμονής (πχ CRP) και άλλες αναλύσεις.

Στο Σχήμα 2 συνοψίζονται τα 3 βασικά στάδια της κλινικής αυτής μελέτης, τα οποία αναλύθηκαν παραπάνω.



Σχήμα 2 *Διάγραμμα ροής της Κλινικής Μελέτης*

3.3 Εργαστηριακές αναλύσεις

Απομόνωση ορού και πλάσματος

Για την απομόνωση ορού και πλάσματος, τα δείγματα αίματος των ασθενών συλλέχθηκαν σε vacutainer παρουσία και απουσία αντιπηκτικού παράγοντα, αντίστοιχα. Τα vacutainer για την απομόνωση του ορού παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Ακολούθησε φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές (rpm) για 10 λεπτά και σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, λήφθηκε από το υπερκείμενο ο ορός και από το υποκείμενο το πλάσμα. Η λήψη του ορού και

του πλάσματος πραγματοποιήθηκε με πιπέτα και τοποθετήθηκαν σε eppendorfs 1,5mL (6 μερίσματα) και αποθηκεύτηκαν σε βαθιά ψύξη (-80°C) μέχρι την εκτέλεση των απαραίτητων αναλύσεων.

Γενική εξέταση αίματος και βιοχημικός έλεγχος

Τα δείγματα πλάσματος των ασθενών αναλύθηκαν σε βιοχημικό αναλυτή (BS 200E, MINDRAY).

Διατροφική ανάλυση

Ανάλυση της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά με το πρόγραμμα Nutritionist Pro.

3.4 Διατροφική αξιολόγηση

3.4.1 MedDietScore

Η διατροφική αξιολόγηση των συμμετεχόντων έγινε μέσω της χρήσης του δείκτη MedDietScore. Σύμφωνα με τη λογική του μεσογειακού διατροφικού προτύπου, στον δείκτη περιλαμβάνεται η μηνιαία κατανάλωση των παρακάτω 9 ομάδων τροφίμων: δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, πατάτες, ψάρι, κόκκινο κρέας και προϊόντα του, πουλερικά και γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά (τυρί, γιαούρτι, γάλα), καθώς και η καθημερινή χρήση ελαιολάδου στη μαγειρική σε εβδομαδιαία βάση και η καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ. Η βαθμολόγηση κάθε συνιστώσας γίνεται βάσει της μεσογειακής πυραμίδας. Κατά αυτόν τον τρόπο, για τις συνιστώσες των οποίων η συχνή κατανάλωση θεωρείται κοντά στο μεσογειακό πρότυπο (δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψάρι, ελαιόλαδο), η βαθμολογία έχει εύρος 0–5 και αυξάνεται ανάλογα με την κατανάλωση (δηλαδή παίρνει τιμή 0 για σπάνια ή καθόλου κατανάλωση και τιμή 5 για πολύ συχνή κατανάλωση). Αντίθετα, για τις συνιστώσες των οποίων η συχνή κατανάλωση θεωρείται ότι είναι μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (κόκκινο κρέας και προϊόντα του, πουλερικά και γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά), η βαθμολογία έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την κατανάλωση, αφού η πρώτη μειώνεται καθώς η δεύτερη αυξάνεται (δηλ. παίρνει τιμή 0 για πολύ συχνή και τιμή 5 για πολύ σπάνια ή καθόλου κατανάλωση). Για το αλκοόλ, δεν ακολουθείται μονότονη συνάρτηση βαθμολόγησης, αλλά για κατανάλωση <300 mL/ημέρα δίνονται 5 βαθμοί, για κατανάλωση 300–400 mL/ημέρα δίνονται 4 βαθμοί, 400–500 mL/ημέρα 3 βαθμοί, 500–600 mL/ημέρα 2 βαθμοί, 600–700 mL/ημέρα 1 βαθμός και 0 βαθμοί δίνονται για κατανάλωση >700 mL/ημέρα αλλά και για μηδενική κατανάλωση. Συνεπώς, συνολικά ο δείκτης έχει εύρος 0–55 (Panagiotakos, Pitsavos, & Stefanadis, 2006).

3.4.2 Ανάκληση 24ώρου

Η ανάκληση 24ώρου αποτελεί μία ποσοτική μέθοδο της διατροφικής αξιολόγησης, η οποία εκτιμά την ποσότητα του κάθε καταναλισκόμενου τροφίμου για μια ημέρα και έτσι μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για τα θρεπτικά στοιχεία. Συγκεκριμένα, πρόκειται για μέθοδο καθορισμού της πρόσληψης τροφής κατά τη διάρκεια της προηγούμενης ημέρας και η συνέντευξη πραγματοποιείται σε 4 στάδια. Στο 1ο στάδιο καταγράφονται όλα τα τρόφιμα και τα ποτά που καταναλώθηκαν την προηγούμενη ημέρα καθώς και ο χρόνος (ώρα) της κατανάλωσης. Στο 2ο στάδιο περιγράφονται τα καταναλισκόμενα τρόφιμα και ποτά με περισσότερες λεπτομέρειες και πιο συγκεκριμένα ζητούνται οι εμπορικές ονομασίες αλλά και οι συνταγές όπου χρειάζεται. Στο 3ο στάδιο εκτιμάται η ποσότητα των προσλαμβανομένων τροφίμων και ποτών (μονάδες όγκου ή βάρους) και βοηθητικά χρησιμοποιούνται προπλάσματα, βαθμολογημένα μοντέλα, ποτήρια (π.χ. πλαστικά, κούπες), κουτάλια και χάρακας. Στο 4ο στάδιο γίνεται ανασκόπηση αυτών που ειπώθηκαν και συμπληρωματικές ερωτήσεις, όπως για παράδειγμα αν ο ασθενής λαμβάνει κάποιο συμπλήρωμα διατροφής ή αν καταναλώνει κάποιο τρόφιμο κατά τη διάρκεια της νύχτας. Στο τέλος της διαδικασίας ελέγχεται αν κάποια από τις ομάδες τροφίμων έχει τυχόν παραληφθεί και αυτά που συνήθως παραλείπονται είναι τα γλυκά, οι σάλτσες, τα σνακ, το γάλα/ζάχαρη στα ροφήματα, το ψωμί κατά τα γεύματα, το λάδι στο φαγητό/σαλάτα, το αλάτι (επιτραπέζιο, μαγείρεμα) και επίσης ελέγχεται αν η συγκεκριμένη μέρα είναι μια τυπική, κανονική ημέρα (Vereecken et al., 2008).

Πλεονεκτήματα	**Μειονεκτήματα**
• Εύκολη • Γρήγορη (15-20 λεπτά) • Χαμηλό κόστος • Ανεξάρτητη μόρφωσης εξεταζομένου • Δεν επηρεάζει συνήθη δίαιτα • Χρήσιμη σε κλινικό περιβάλλον • Επαναλαμβανόμενες ανακλήσεις είναι πιο αντιπροσωπευτικές από μία ανάκληση	• Απαιτείται εξεταστής (σχετικά υψηλό κόστος) • Μία ανάκληση → μη αντιπροσωπευτικές πληροφορίες για τη συνήθη πρόσληψη εξεταζομένου • Εξαρτάται από τη μνήμη του εξεταζομένου • Υπερκαταγραφή και υποκαταγραφή

Πίνακας 1 *Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της ανάκλησης 24ώρου*

3.5 Στατιστική ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας με βάση το κριτήριο Shapiro. Η σύγκριση των μέσων όρων έγινε με T-test για όσες παραμέτρους ακολουθούσαν κανονική κατανομή και με Mann-Whitney test για όσες δεν ακολουθούσαν. Για τον έλεγχο της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ δύο ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε έλεγχος κατά Pearson για τις παραμετρικές και κατά Spearman για μη παραμετρικές. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (Mean ± SD), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές (%). Όλες οι τιμές P που παρουσιάζονται βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους και συγκρίθηκαν με το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% (P=0,05). Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS (Version 21, SPSS Corp. Chicago, IL, USA).

Μέρος Γ': Αποτελέσματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Αποτελέσματα

Κατά την πρώτη επίσκεψη των ασθενών, έγινε εκτίμηση της κλινικής τους εικόνας, χρησιμοποιώντας τα εργαλεία Harvey-Bradshaw και το ερωτηματολόγιο IBDQ. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού λαμβάνοντας έτσι πληροφορίες σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, το ιστορικό της νόσου και τη φαρμακευτική αγωγή. Τέλος, προκειμένου να γίνει αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών και της συμμόρφωσης τους στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής έγινε λήψη διατροφικού ιστορικού, ανάκλησης 24ώρου και υπολογισμός του Μεσογειακού Διατροφικού Σκορ (MedDietScore). Συνολικά, 86 ασθενείς με νόσο Crohn, εκ των οποίων 45 είναι σε ύφεση και 41 σε έξαρση ολοκλήρωσαν τη μελέτη και η κλινική τους εικόνα δίνεται στον Πίνακα 2.

	Ύφεση (N=45)	**Έξαρση (N=41)**	**P**
Γυναίκες / Άντρες	18 / 27	11 / 30	
Ηλικία (χρόνια)	37,4 ± 11,4	41,5 ± 16,5	0,364
ΔΜΣ (kg/m^2)	23,6 ± 6,6	23,2 ± 5,2	0,091
Διάρκεια νόσου (έτη)	9,9 ± 6,9	12,2 ± 9,6	0,421
Έκταση νόσου • **Κόλον** • **Ειλεός + Κόλον** • **Ειλεός** • **Άλλο**	 5 (11,1%) 15 (33,3%) 11 (24,5%) 14 (31,1%)	 2 (4,9%) 14 (34,1%) 17 (41,5%) 8 (19,5%)	
IBDQ	172,2 ± 36,4	134,3 ± 44,6	**<0,001**
Harvey-Bradshaw index (HBI)	2,3 ± 1,3	7,1 ± 2,6	**0,019**

Όλες οι τιμές δίνονται ως μέσοι όροι ± τυπικό σφάλμα (mean ± sd).
Για τη σύγκριση των μέσων όρων μεταξύ ασθενών ύφεσης και έξαρσης χρησιμοποιήθηκε το Mann Whitney test.

Πίνακας 2 *Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος*

Στον πίνακα 2, παρουσιάζεται η κατανομή των δημογραφικών, κλινικών χαρακτηριστικών και των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής του δείγματος. Από τα δεδομένα του πίνακα παρατηρείται πως δεν υπάρχει ομοιόμορφη κατανομή των συμμετεχόντων αναφορικά με το *φύλο* (29 Γυναίκες και 57 Άνδρες). Επιπλέον, η *ηλικία* των ασθενών σε ύφεση της μελέτης ήταν 37,4 ± 11,4 έτη και των ασθενών σε έξαρση 41,5 ± 16,5 έτη, υποδεικνύοντας ομοιογενές δείγμα ανάμεσα στην ύφεση και στην έξαρση σε σχέση με την ηλικία. Τέλος, η τιμή του *Δείκτη Μάζας Σώματος* (Body Mass Index - BMI) βρέθηκε ίση με 23,6 ± 6,6 kg/m2 στους ασθενείς σε ύφεση και 23,2 ± 5,2 kg/m2 στους ασθενείς σε έξαρση, με τη μέση τιμή να είναι εντός του φυσιολογικού εύρους BMI (18,5 - 24,9 kg/m2). Ωστόσο, δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντικά διαφορά στους μέσους όρους της ηλικίας, του ΔΜΣ και της διάρκειας της νόσου μεταξύ των ασθενών σε ύφεση και έξαρση.

Αναφορικά με τη χρήση του *ερωτηματολογίου IBDQ*, το οποίο είναι validated και στα ελληνικά, είναι ένα έγκυρο ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΙΦΝΕ. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει 32 ερωτήσεις που αφορούν: α) εντερικά συμπτώματα, β) συστημικά συμπτώματα, γ) συναισθηματική λειτουργία και δ) κοινωνική λειτουργία. Κάθε μία ερώτηση βαθμολογείται από 1 (χειρότερο) έως 7 (καλύτερο), παρέχοντας συνολικό σκορ από 32 έως 224 βαθμούς, με τις υψηλότερες τιμές να υποδεικνύουν καλύτερη ποιότητα ζωής (Pallis, Mouzas, & Vlachonikolis, 2004). Οι ασθενείς σε έξαρση βαθμολόγησαν την ποιότητα ζωής τους ως μέτρια βάσει του IBDQ, με μέση τιμή σκορ 134,3 ± 44,6. Από την άλλη, το σκορ των ασθενών σε ύφεση ήταν υψηλότερο, με τη μέση τιμή 172,2 ± 36,4. Συνεπώς, όπως αναμενόταν οι ασθενείς σε ύφεση παρουσίαζαν πιο βελτιωμένη ποιότητα ζωής, συγκριτικά με αυτούς σε έξαρση.

Για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου όπως προαναφέρθηκε έγινε χρήση του δείκτη Harvey-Bradshaw (*HBI - Harvey-Bradshaw Index*), ο οποίος αποτελείται μόνο από κλινικές παραμέτρους: τη γενική κατάσταση υγείας, το κοιλιακό άλγος, τον αριθμό των υδαρών κενώσεων ανά ημέρα, την κοιλιακή μάζα και τις επιπλοκές και επιπλέον απαιτεί μόνο μία ημέρα καταχωρήσεων ημερολογίου του ασθενούς. Σύμφωνα με τον δείκτη Harvey-Bradshaw, συνολικό σκορ πάνω από 4 υποδηλώνει ενεργό νόσο ενώ συνολικό σκορ πάνω από 12 υποδηλώνει σοβαρή νόσο (Laass et al., 2014). Στους ασθενείς της μελέτης σε φάση έξαρσης η μέση τιμή του σκορ βρέθηκε ίση με 7,1 ± 2,6 κατατάσσοντας τη νόσο ως ενεργό. Στους ασθενείς σε ύφεση η μέση τιμή του σκορ βρέθηκε ίση με 2,3 ± 1,3 κατατάσσοντας τη νόσο ως ανενεργό. Το σκορ αυτό αφενός υποδεικνύει ότι οι ασθενείς όντως βρίσκονταν σε ύφεση και αφετέρου είναι μικρότερο από το αντίστοιχο των ασθενών σε έξαρση, επιβεβαιώνοντας την

ικανότητα του δείκτη να αποτυπώνει τη διαφορά ενεργότητας της νόσου. Επίσης, σημειώνεται ότι μελετήθηκε η συσχέτιση ανάμεσα σε IBDQ και HBI (Harvey-Bradshaw Index) και παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των δύο δεικτών. Δηλαδή όσο αυξάνεται το IBDQ μειώνεται το HBI. ($p<0,001$ Spearman's rho = -0,517)

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν βιοχημικές αναλύσεις, σε δείγμα ορού ή πλάσματος των συμμετεχόντων. Τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί:

	Φ.Τ.	Ύφεση (N=45)	Έξαρση (N=41)	P
CRP (mg/L)	<6	5,6 ± 9,9	6,9 ± 9,2	0,378
Fibrinogen (mg/dL)	180 - 430	247,8 ± 90,1	272,6 ± 103,8	0,098
Iron (μg/dL)	60 - 160	64,1 ± 36,1	56,3 ± 66,2	0,068
Bilirubin (mg/dL)	0,1 - 1,2	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	**0,033**
Glucose (mg/dL)	70 - 110	87,0 ± 21,0	71,8 ± 32,6	0,111
Urea (mg/dL)	10 - 50	32,3 ± 9,3	28,1 ± 12,9	0,052
Total cholesterol (mg/dL)	130 - 200	164,1 ± 57,3	139,7 ± 75,6	0,226
HDL (mg/dL)	>40	48,6 ± 16,9	41,9 ± 23,5	0,220
LDL (mg/dL)	<100 έως 160	94,0 ± 43,9	76,4 ± 47,3	0,142
Triglycerides (mg/dL)	<150	107,9 ± 65,0	106,9 ± 96,1	0,976
γ-GT (iu/L)	10 - 60	26,0 ± 63,3	17,4 ± 15,4	0,579
Amylase (iu/L)	28 - 100	68,6 ± 30,1	54.9 ± 30,5	0,119

Όλες οι τιμές δίνονται ως μέσοι όροι ± τυπικό σφάλμα (mean ± sd).
Για τη σύγκριση των μέσων όρων μεταξύ ασθενών ύφεσης και έξαρσης χρησιμοποιήθηκε το Mann Whitney test.

Πίνακας 3 *Αποτελέσματα βιοχημικών δεικτών*

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 3 φαίνεται πως τα επίπεδα των περισσοτέρων βιοχημικών παραμέτρων βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών. Εκτός των φυσιολογικών τιμών βρίσκονται οι μέσοι όροι της CRP και του σιδήρου των ασθενών σε έξαρση. Οι μέσοι όροι της χολερυθρίνης (bilirubin) μεταξύ των ασθενών σε ύφεση και έξαρση βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικοί με $p<0,05$. Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη η CRP χρησιμοποιείται για να επιβεβαιώσει την έξαρση. Παρά το γεγονός ότι η CRP με βάση τα αποτελέσματα μας δεν είναι στατιστικά σημαντική, υπάρχει διαφορά μεταξύ των μέσων όρων

ανάμεσα στους ασθενείς σε ύφεση και έξαρση, με τους ασθενείς σε έξαρση να έχουν μεγαλύτερη τιμή και εκτός των φυσιολογικών τιμών.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, κατά την πρώτη επίσκεψη των ασθενών ελήφθη διατροφικό ιστορικό. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των ανακλήσεων 24ωρου και του υπολογισμού του διατροφικού δείκτη MedDietScore παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί:

	Ύφεση (N=45)	Έξαρση (N=41)	P
MEDDiet score	30,1 ± 6,0	26,6 ± 6,4	**0,015**
Energy intake (kcal)	2057,8 ± 821,8	1846,6 ± 677,5	0,383
CHO (g)	215,5 ± 110,4	205,6 ± 85,9	0,954
Proteins (g)	97,7 ± 40,5	82,5 ± 37,8	0,071
FAT (g)	87,0 ± 45,2	78,2 ± 39,3	0,455
CHOL (mg)	280,6 ± 181,8	305,8 ± 402,3	0,690
SFA (g)	27,6 ± 16,2	25,5 ± 13,1	0,727
MUFA (g)	37,8 ± 23,6	33,5 ± 20,7	0,350
PUFA (g)	13,6 ± 8,2	12,1 ± 7,9	0,285
Oleic (g)	31,0 ± 22,1	28,3 ± 19,5	0,477
Linoleic (g)	10,6 ± 7,6	9,4 ± 7,1	0,308
TRANS (g)	0,4 ± 0,7	0,8 ± 1,8	0,446
Lycopene (μg)	3495,9 ± 5327,8	5713,9 ± 14765,5	0,974
Ca (mg)	892,5 ± 507,8	776.3 ± 450,9	0,314
Vit D (μg)	2,7 ± 3,1	3,2 ± 6,9	0,771
a-toc (mg)	6,8 ± 5,6	6,1 ± 4,4	0,727
Vit K (μg)	68,2 ± 68,3	56,7 ± 72,2	0,239
Se (μg)	123,9 ± 68,9	103,7 ± 55,6	0,170
Fiber (g)	19 ± 13,3	13,5 ± 8,7	0,077
Glu (g)	10,7 ± 9,3	7,8 ± 6,7	0,184
Lac (g)	3,8 ± 5,8	4,8 ± 8,6	0,797
Fru (g)	13,4 ± 13,2	9,5 ± 8,7	0,245
Caffeine (mg)	306,6 ± 511,5	239,6 ± 449,3	0,606

Όλες οι τιμές δίνονται ως μέσοι όροι ± τυπικό σφάλμα (mean ± sd).
Για τη σύγκριση των μέσων όρων μεταξύ ασθενών ύφεσης και έξαρσης χρησιμοποιήθηκε το Mann Whitney test.

Πίνακας 4 *Διατροφική πρόσληψη των ασθενών*

Στον πίνακα 4, παρουσιάζονται οι βαθμολογίες του δείγματος όσον αφορά το MedDietScore. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι οι ασθενείς σε ύφεση συγκέντρωσαν μεγαλύτερη συνολική βαθμολογία και συγκεκριμένα 30,1 ± 6,0 στο MedDietScore σε σχέση με τους ασθενείς σε έξαρση με συνολική βαθμολογία 26,6 ± 6,4 (P<0,05), παρουσιάζοντας δηλαδή μεγαλύτερο βαθμό προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή.

Ακολουθούν οι πίνακες συσχέτισης των δεικτών ενεργότητας της νόσου και της CRP (δείκτης φλεγμονής) με τη διατροφική πρόσληψη και το MedDietScore.

	Spearman's rho	P
MEDDiet score	0,168	0,131
Energy intake (kcal)	-0,042	0,709
CHO (g)	-0,112	0,317
Proteins (g)	0,212	0,058
FAT (g)	-0,084	0,452
CHOL (mg)	0,238	**0,031**
SFA (g)	0,014	0,889
MUFA (g)	-0,163	0,144
PUFA (g)	-0,027	0,810
Oleic (g)	-0,199	0,074
Linoleic (g)	-0,028	0,803
TRANS (g)	-0,227	**0,042**
Lycopene (μg)	-0,029	0,794
Ca (mg)	-0,026	0,818
Vit D (μg)	0,048	0,669
a-toc (mg)	-0,251	**0,023**
Vit K (μg)	-0,076	0,499
Se (μg)	0,179	0,107
Fiber (g)	0,017	0,879
Glu (g)	0,083	0,459
Lac (g)	-0,048	0,666
Fru (g)	0,089	0,427
Caffeine (mg)	-0,195	0,079

Πίνακας 5 *Συσχέτιση IBDQ με διατροφική πρόσληψη και MedDietScore*

	Spearman's rho	P
MEDDiet score	-0,224	**0,042**
Energy intake (kcal)	-0,062	0,580
CHO (g)	0,002	0,986
Proteins (g)	-0,248	**0,024**
FAT (g)	-0,065	0,560
CHOL (mg)	-0,129	0,246
SFA (g)	-0,039	0,730
MUFA (g)	-0,053	0,634
PUFA (g)	-0,136	0,219
Oleic (g)	-0,087	0,433
Linoleic (g)	-0,117	0,292

TRANS (g)	0,078	0,485
Lycopene (μg)	0,006	0,958
Ca (mg)	-0,168	0,129
Vit D (μg)	-0,164	0,137
a-toc (mg)	-0,019	0,862
Vit K (μg)	-0,100	0,366
Se (μg)	-0,187	0,090
Fiber (g)	-0,125	0,260
Glu (g)	-0,145	0,192
Lac (g)	-0,143	0,196
Fru (g)	-0,108	0,331
Caffeine (mg)	-0,014	0,897

Πίνακας 6 *Συσχέτιση HBI με διατροφική πρόσληψη και MedDietScore*

	Spearman's rho	P
MEDDiet score	-0,040	0,738
Energy intake (kcal)	0,003	0,977
CHO (g)	-0,022	0,853
Proteins (g)	-0,035	0,768
FAT (g)	0,034	0,771
CHOL (mg)	-0,061	0,605
SFA (g)	0,071	0,548
MUFA (g)	0,005	0,964
PUFA (g)	0,019	0,871
Oleic (g)	0,009	0,939
Linoleic (g)	0,001	0,992
TRANS (g)	-0,060	0,614
Lycopene (μg)	-0,033	0,778
Ca (mg)	-0,038	0,746
Vit D (μg)	-0,085	0,469
a-toc (mg)	0,000	0,998
Vit K (μg)	-0,043	0,717
Se (μg)	-0,031	0,796
Fiber (g)	-0,062	0,599
Glu (g)	-0,182	0,120
Lac (g)	0,005	0,966
Fru (g)	-0,140	0,236
Caffeine (mg)	-0,050	0,673

Πίνακας 7 *Συσχέτιση CRP (δείκτης φλεγμονής) με διατροφική πρόσληψη και MedDietScore*

Μέρος Δ’: Συζήτηση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη στοχεύσαμε να διερευνήσουμε τη σχέση της διατροφικής πρόσληψης και ειδικότερα της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής με τον βαθμό ενεργότητας των ασθενών με Νόσο Crohn. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει καμία μελέτη που να εκτιμά την πιθανή συσχέτιση της Μεσογειακής Διατροφής στο σύνολο της ως προς τον βαθμό ενεργότητας των ασθενών με Νόσο Crohn. Συνεπώς, κρίνεται αναγκαία η διερεύνηση της επίδρασης της Μεσογειακής Διατροφής στους ασθενείς αυτούς.

Επιδημιολογικές μελέτες από το εξωτερικό υποδεικνύουν ότι το 0,1% του πληθυσμού είναι ασθενείς με ΙΦΝΕ. Ωστόσο, στη χώρα μας δεν υπάρχουν ακόμη στοιχεία που να αφορούν το σύνολο του πληθυσμού (http://www.crohnhellas.gr). Η πλειοψηφία των ασθενών με νόσο Crohn της μελέτης μας ήταν άντρες σε ποσοστό 66,28% ενώ οι γυναίκες ήταν σε ποσοστό 33,72%. Αναφορικά με το μέσο όρο ηλικίας, οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη ήταν άτομα ηλικίας 37,4 ± 11,4 αυτοί που ήταν σε ύφεση και 41,5 ± 16,5 αυτοί που ήταν σε έξαρση. Εφόσον είναι εξίσου πιθανόν να εμφανίσουν τη νόσο τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες και οι ασθενείς με νόσο Crohn είναι κυρίως έφηβα και νεαρά άτομα ηλικίας 15 έως 35 ετών, το δείγμα μας ήταν αντιπροσωπευτικό (http://www.efcca.org/en/science).

Για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης έγιναν εργαστηριακές αναλύσεις, σε δείγμα ορού ή πλάσματος των συμμετεχόντων με σκοπό την εξέταση διαφόρων βιοχημικών δεικτών. Ελέγχθηκαν τα επίπεδα της CRP (C-reactive protein), που πρόκειται για μία πρωτεΐνη οξείας φάσης και ένα δείκτη φλεγμονής που αυξάνεται σε οξεία και χρόνια φλεγμονή. Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, μελέτες έχουν αποδείξει τόσο τη συσχέτιση ανάμεσα στη CRP και το βαθμό ενεργότητας της νόσου όσο και την ευαισθησία της, σε ένα αρκετά μεγάλο βαθμό (Rodgers & Cummins, 2007). Η CRP αποτελεί σημαντικό δείκτη για τους ασθενείς με νόσο Crohn και στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε για την επιβεβαίωση της ύφεσης και έξαρσης των ασθενών της μελέτης (Laass et al., 2014). Αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός ότι ο μέσος όρος της CRP των ασθενών σε ύφεση ήταν 5,6 ± 9,9 mg/L ενώ των ασθενών σε έξαρση ήταν αυξημένος και συγκεκριμένα 6,9 ± 9,2 mg/L. Τέλος, ο μέσος όρος της CRP των ασθενών σε έξαρση, πέραν του ότι βρέθηκε να είναι αυξημένος όπως προαναφέρθηκε, ήταν και εκτός των φυσιολογικών τιμών.

Παράλληλα, αξίζει να αναφερθεί ότι ανάμεσα στους βιοχημικούς δείκτες που έχουν αναλυθεί και βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός με $p=0,033$ ($p<0,05$) ήταν η χολερυθρίνη, ένας δείκτης που χαρακτηρίζεται από αντιοξειδωτικές ικανότητες. Πιο

συγκεκριμένα, τα επίπεδα χολερυθρίνης βρέθηκαν να είναι χαμηλότερα στους ασθενείς σε έξαρση (0,3 ± 0,2 mg/dL) συγκριτικά με τους ασθενείς σε ύφεση (0,4 ± 0,2 mg/dL). Τα κλινικά αυτά ευρήματα συμφωνούν με μελέτες που απέδειξαν ότι η νόσος Crohn συσχετίζεται με στατιστικά σημαντικά χαμηλά επίπεδα χολερυθρίνης στον ορό πιθανότατα ως αποτέλεσμα του αυξημένου οξειδωτικού στρες που συνοδεύει αυτή τη φλεγμονώδη νόσο (Lenicek et al., 2014). Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη σχέση μεταξύ της χολερυθρίνης και της νόσου Crohn και το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση και να εντείνει το ενδιαφέρον από την επιστημονική κοινότητα.

Επιπρόσθετα, αναλύθηκαν οι μέσες προσλήψεις των μικρο- και μακροθρεπτικών συστατικών όπως αυτές προκύπτουν από την ανάκληση 24ώρου που λήφθηκε από τον κάθε ασθενή. Είναι γνωστό ότι, η δυσθρεψία είναι συχνή σε ασθενείς με νόσο Crohn και αφορά πρωτεϊνο-ενεργειακό υποσιτισμό (Weisshof & Chermesh, 2015). Αυτό φαίνεται και από τα αποτελέσματα της μελέτης μας αφού η ενεργειακή πρόσληψη των ασθενών σε έξαρση ήταν μειωμένη (1846,6 ± 677,5 kcal) συγκριτικά με αυτή των ασθενών σε ύφεση (2057,8 ± 821,8 kcal). Η μέση πρόσληψη υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων της διατροφής των ασθενών σε έξαρση ήταν 205,6g, 82,5 g, 78,2g ενώ των ασθενών σε ύφεση ήταν 215,5g, 97,7g, 87,0g αντίστοιχα. Το γεγονός αυτό, φανερώνει και την αντίστοιχη μείωση της πρόσληψης και των τριών τάξεων των μακροθρεπτικών συστατικών των ασθενών σε έξαρση συγκριτικά με αυτή των ασθενών σε ύφεση. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι, αναφορικά με το δείκτη ενεργότητας Harvey-Bradshaw βρέθηκε να έχει μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τη διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών, με $p=0,024$ ($p<0,05$) και Spearman's rho=-0,248. Δηλαδή, όσο μεγαλύτερη ήταν η διαιτητική πρόσληψη των πρωτεϊνών τόσο μικρότερος ήταν ο δείκτης ενεργότητας Harvey-Bradshaw. Όπως ήδη γνωρίζουμε, οι πρωτεΐνες δομούνται από αμινοξέα. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι, οι συγκεντρώσεις των απαραιτήτων αμινοξέων, βαλίνη, μεθειονίνη, λευκίνη, ιστιδίνη και τρυπτοφάνη, στο πλάσμα συσχετίστηκαν σημαντικά με το σκορ του δείκτη ενεργότητας CDAI σε ασθενείς με νόσο Crohn. Συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερη ήταν η συγκέντρωση αυτών των αμινοξέων στο πλάσμα τόσο μικρότερος ήταν ο δείκτης ενεργότητας CDAI (Chiba, Suzuki, & Matsumoto, 2018). Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι, το αμινοξύ γλουταμίνη, ένα αμινοξύ που παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου, μειώνει τη φλεγμονή και την ενεργότητα της νόσου Crohn (Akobeng, Elawad, & Gordon, 2016). Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός των αμινοξέων γλουταμίνης και αργινίνης καταστέλλει την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών από το κόλον των ασθενών με νόσο Crohn (Lecleire et al., 2008).

Όπως έχει αναφερθεί σκοπός μας, ήταν η διερεύνηση της σχέσης της διατροφικής πρόσληψης και ειδικότερα της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής με τον βαθμό ενεργότητας των ασθενών με Νόσο Crohn. Με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία, καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει ως προς το βαθμό ενεργότητας τη σχέση αυτή. Η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, όπως αποτυπώνεται μέσω του MedDietScore, φαίνεται να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το βαθμό ενεργότητας των ασθενών της μελέτης, με p=0,015 (p<0,05). Συγκεκριμένα, το MedDietScore των ασθενών σε ύφεση ήταν 30,1 ± 6,0 ενώ των ασθενών σε έξαρση 26,6 ± 6,4. Επομένως, φάνηκε ότι οι ασθενείς σε ύφεση προσκολλώνται περισσότερο στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής συγκριτικά με τους ασθενείς σε έξαρση οι οποίοι ήταν λιγότερο προσκολλημένοι. Τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να συγκριθούν με αποτελέσματα άλλων ερευνών προκειμένου να διαπιστώσουμε αν έρχονται σε συμφωνία ή όχι, καθότι δεν έχει διερευνηθεί η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή σαν ολότητα συγκριτικά με το βαθμό ενεργότητας της νόσου Crohn. Σε ότι αφορά το δείκτη ενεργότητας Harvey-Bradshaw βρέθηκε να έχει μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το MedDietScore στο σύνολο των ασθενών, με p=0,042 (p<0,05) και Spearman’s rho=-0,224. Δηλαδή, όσο μεγαλύτερη ήταν η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή τόσο μικρότερος ήταν ο δείκτης ενεργότητας Harvey-Bradshaw. Έτσι, το γεγονός ότι παρατηρήθηκε για πρώτη φορά αυτή η συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή με το βαθμό ενεργότητας της νόσου και η ευεργετική αυτή δράση της μεσογειακής διατροφής στη νόσο Crohn, δημιουργεί την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη.

Ανακεφαλαιώνοντας, τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θέτουν τις βάσεις για τη διερεύνηση του ρόλου που μπορεί να διαδραματίσει η προσκόλληση στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής στη διαχείριση της νόσου Crohn και την επιμήκυνση της περιόδου ύφεσης αυτών των ασθενών. Αναμένεται να διεξαχθούν περαιτέρω έρευνες που θα εξετάζουν την επίδραση αυτή της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο Διατροφής, στη βελτίωση της κλινικής πορείας των ασθενών με νόσο Crohn, σε επίπεδο φλεγμονής και κλινικής εικόνας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Akobeng, A. K., Elawad, M., & Gordon, M. (2016). Glutamine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev, 2*, CD007348. doi:10.1002/14651858.CD007348.pub2

Amre, D. K., D'Souza, S., Morgan, K., Seidman, G., Lambrette, P., Grimard, G., . . . Seidman, E. G. (2007). Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol, 102*(9), 2016-2025. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01411.x

Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 12*(4), 205-217. doi:10.1038/nrgastro.2015.34

Ananthakrishnan, A. N., Cagan, A., Gainer, V. S., Cai, T., Cheng, S. C., Savova, G., . . . Liao, K. P. (2013). Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis, 19*(9), 1921-1927. doi:10.1097/MIB.0b013e3182902ad9

Ananthakrishnan, A. N., Issa, M., & Binion, D. G. (2009). Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am, 38*(4), 711-728. doi:10.1016/j.gtc.2009.07.003

Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Higuchi, L. M., Bao, Y., Korzenik, J. R., Giovannucci, E. L., . . . Chan, A. T. (2012). Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology, 142*(3), 482-489. doi:10.1053/j.gastro.2011.11.040

Ananthakrishnan, A. N., Long, M. D., Martin, C. F., Sandler, R. S., & Kappelman, M. D. (2013). Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol, 11*(8), 965-971. doi:10.1016/j.cgh.2013.01.021

Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C., & Ekbom, A. (2003). Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology, 124*(1), 40-46. doi:10.1053/gast.2003.50021

Aniwan, S., Park, S. H., & Loftus, E. V., Jr. (2017). Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am, 46*(3), 463-480. doi:10.1016/j.gtc.2017.05.003

Atreya, I., Diall, A., Dvorsky, R., Atreya, R., Henninger, C., Grun, M., . . . Neurath, M. F. (2016). Designer Thiopurine-analogues for Optimised Immunosuppression in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis, 10*(10), 1132-1143. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw091

Bager, P., Simonsen, J., Nielsen, N. M., & Frisch, M. (2012). Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm Bowel Dis, 18*(5), 857-862. doi:10.1002/ibd.21805

Barclay, A. R., Russell, R. K., Wilson, M. L., Gilmour, W. H., Satsangi, J., & Wilson, D. C. (2009). Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr, 155*(3), 421-426. doi:10.1016/j.jpeds.2009.03.017

Battat, R., Kopylov, U., Szilagyi, A., Saxena, A., Rosenblatt, D. S., Warner, M., . . . Bitton, A. (2014). Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis, 20*(6), 1120-1128. doi:10.1097/MIB.0000000000000024

Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *Lancet, 380*(9853), 1590-1605. doi:10.1016/S0140-6736(12)60026-9

Bernstein, C. N., Eliakim, A., Fedail, S., Fried, M., Gearry, R., Goh, K. L., . . . Review, T. (2016). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel

Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol, 50*(10), 803-818. doi:10.1097/MCG.0000000000000660
Bernstein, C. N., Singh, S., Graff, L. A., Walker, J. R., Miller, N., & Cheang, M. (2010). A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol, 105*(9), 1994-2002. doi:10.1038/ajg.2010.140
Birrenbach, T., & Bocker, U. (2004). Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis, 10*(6), 848-859.
Bonaz, B. L., & Bernstein, C. N. (2013). Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology, 144*(1), 36-49. doi:10.1053/j.gastro.2012.10.003
Bryant, R. V., Ooi, S., Schultz, C. G., Goess, C., Grafton, R., Hughes, J., . . . Andrews, J. M. (2015). Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther, 41*(9), 895-906. doi:10.1111/apt.13156
Bryant, R. V., Trott, M. J., Bartholomeusz, F. D., & Andrews, J. M. (2013). Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther, 38*(3), 213-225. doi:10.1111/apt.12372
Cadwell, K., Patel, K. K., Maloney, N. S., Liu, T. C., Ng, A. C., Storer, C. E., . . . Virgin, H. W. (2010). Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell, 141*(7), 1135-1145. doi:10.1016/j.cell.2010.05.009
Carter, M. J., Lobo, A. J., Travis, S. P., & Ibd Section, B. S. o. G. (2004). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut, 53 Suppl 5*, V1-16. doi:10.1136/gut.2004.043372
Chan, S. S., Luben, R., van Schaik, F., Oldenburg, B., Bueno-de-Mesquita, H. B., Hallmans, G., . . . Hart, A. R. (2014). Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis, 20*(11), 2013-2021. doi:10.1097/MIB.0000000000000168
Chiba, T., Suzuki, K., & Matsumoto, T. (2018). Plasma-Free Amino Acid Profiles in Crohn's Disease: Relationship With the Crohn Disease Activity Index. *Clin Med Insights Gastroenterol, 11*, 1179552218791173. doi:10.1177/1179552218791173
Chua, A. C., Klopcic, B. R., Ho, D. S., Fu, S. K., Forrest, C. H., Croft, K. D., . . . Trinder, D. (2013). Dietary iron enhances colonic inflammation and IL-6/IL-11-Stat3 signaling promoting colonic tumor development in mice. *PLoS One, 8*(11), e78850. doi:10.1371/journal.pone.0078850
Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., Mantzaris, G. J., Kornbluth, A., Rachmilewitz, D., . . . Group, S. S. (2010). Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med, 362*(15), 1383-1395. doi:10.1056/NEJMoa0904492
Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology, 140*(6), 1785-1794. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055
Costea, I., Mack, D. R., Lemaitre, R. N., Israel, D., Marcil, V., Ahmad, A., & Amre, D. K. (2014). Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology, 146*(4), 929-931. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.034
Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., . . . Colombel, J. F. (2004). High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology, 127*(2), 412-421.
David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., . . . Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature, 505*(7484), 559-563. doi:10.1038/nature12820

de Baaij, J. H., Hoenderop, J. G., & Bindels, R. J. (2015). Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev, 95*(1), 1-46. doi:10.1152/physrev.00012.2014
Dias, C. C., Portela, F., Fernandes, S., Ministro, P., Lago, P., Rosa, I., . . . on behalf, G. (2018). The timing of early therapeutic strategies has a significant impact on Crohn's disease prognosis. *Dig Liver Dis*. doi:10.1016/j.dld.2018.01.135
Dong, J., Wang, H., Zhao, J., Zhu, W., Zhang, L., Gong, J., . . . Li, J. (2014). Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol, 24*(1), 26-33. doi:10.1007/s00330-013-2973-0
Fichera, A., Schlottmann, F., Krane, M., Bernier, G., & Lange, E. (2018). Role of surgery in the management of Crohn's disease. *Curr Probl Surg, 55*(5), 162-187. doi:10.1067/j.cpsurg.2018.05.001
Filippi, J., Al-Jaouni, R., Wiroth, J. B., Hebuterne, X., & Schneider, S. M. (2006). Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis, 12*(3), 185-191. doi:10.1097/01.MIB.0000206541.15963.c3
Filmann, N., Rey, J., Schneeweiss, S., Ardizzone, S., Bager, P., Bergamaschi, G., . . . Blumenstein, I. (2014). Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis, 20*(5), 936-945. doi:10.1097/01.MIB.0000442728.74340.fd
Forbes, A., Escher, J., Hebuterne, X., Klek, S., Krznaric, Z., Schneider, S., . . . Bischoff, S. C. (2017). ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr, 36*(2), 321-347. doi:10.1016/j.clnu.2016.12.027
Franke, A., McGovern, D. P., Barrett, J. C., Wang, K., Radford-Smith, G. L., Ahmad, T., . . . Parkes, M. (2010). Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet, 42*(12), 1118-1125. doi:10.1038/ng.717
Galvez, J., Rodriguez-Cabezas, M. E., & Zarzuelo, A. (2005). Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res, 49*(6), 601-608. doi:10.1002/mnfr.200500013
Geerling, B. J., Badart-Smook, A., Stockbrugger, R. W., & Brummer, R. J. (2000). Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr, 54*(6), 514-521.
Gevers, D., Kugathasan, S., Denson, L. A., Vazquez-Baeza, Y., Van Treuren, W., Ren, B., . . . Xavier, R. J. (2014). The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe, 15*(3), 382-392. doi:10.1016/j.chom.2014.02.005
Ghishan, F. K., & Kiela, P. R. (2011). Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 300*(2), G191-201. doi:10.1152/ajpgi.00496.2010
Goh, J., & O'Morain, C. A. (2003). Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther, 17*(3), 307-320.
Gradel, K. O., Nielsen, H. L., Schonheyder, H. C., Ejlertsen, T., Kristensen, B., & Nielsen, H. (2009). Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology, 137*(2), 495-501. doi:10.1053/j.gastro.2009.04.001
Haase, H., & Rink, L. (2014). Zinc signals and immune function. *Biofactors, 40*(1), 27-40. doi:10.1002/biof.1114
Han, P. D., Burke, A., Baldassano, R. N., Rombeau, J. L., & Lichtenstein, G. R. (1999). Nutrition and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am, 28*(2), 423-443, ix.
Harvey, R. F., & Bradshaw, J. M. (1980). A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet, 1*(8167), 514.
Headstrom, P. D., Rulyak, S. J., & Lee, S. D. (2008). Prevalence of and risk factors for vitamin B(12) deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis, 14*(2), 217-223. doi:10.1002/ibd.20282

Huang, Y., & Chen, Z. (2016). Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *Am J Transl Res, 8*(6), 2490-2497.
Iskandar, H. N., & Ciorba, M. A. (2012). Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res, 159*(4), 313-325. doi:10.1016/j.trsl.2012.01.001
Jahnsen, J., Falch, J. A., Mowinckel, P., & Aadland, E. (2003). Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol, 98*(7), 1556-1562. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07520.x
Jess, T., Simonsen, J., Jorgensen, K. T., Pedersen, B. V., Nielsen, N. M., & Frisch, M. (2012). Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology, 143*(2), 375-381 e371; quiz e313-374. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.016
Jess, T., Simonsen, J., Nielsen, N. M., Jorgensen, K. T., Bager, P., Ethelberg, S., & Frisch, M. (2011). Enteric Salmonella or Campylobacter infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Gut, 60*(3), 318-324. doi:10.1136/gut.2010.223396
Kasper, D. L. e., Hauser, S. L. e., Jameson, J. L. e., Fauci, A. S. e., Longo, D. L. e., Loscalzo, J. e., & Harrison, T. R. P. o. i. m. *Harrison's principles of internal medicine* (19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, Stephen L. Hauser, MD, J. Larry Jameson, MD, PhD, Anthony S. Fauci, MD, Dan L. Longo, MD, Joseph Loscalzo, MD, PhD. ed.).
Khalili, H., Ananthakrishnan, A. N., Konijeti, G. G., Liao, X., Higuchi, L. M., Fuchs, C. S., . . . Chan, A. T. (2013). Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ, 347*, f6633. doi:10.1136/bmj.f6633
Khalili, H., Higuchi, L. M., Ananthakrishnan, A. N., Richter, J. M., Feskanich, D., Fuchs, C. S., & Chan, A. T. (2013). Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut, 62*(8), 1153-1159. doi:10.1136/gutjnl-2012-302362
Kochhar, G., & Lashner, B. (2017). Utility of Biomarkers in the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol, 15*(1), 105-115. doi:10.1007/s11938-017-0129-z
Laass, M. W., Roggenbuck, D., & Conrad, K. (2014). Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev, 13*(4-5), 467-471. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.029
Lahiri, A., & Abraham, C. (2014). Activation of pattern recognition receptors up-regulates metallothioneins, thereby increasing intracellular accumulation of zinc, autophagy, and bacterial clearance by macrophages. *Gastroenterology, 147*(4), 835-846. doi:10.1053/j.gastro.2014.06.024
Lakatos, P. L., Szamosi, T., & Lakatos, L. (2007). Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol, 13*(46), 6134-6139.
Lamb, C. A., & Mansfield, J. C. (2011). Measurement of faecal calprotectin and lactoferrin in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol, 2*(1), 13-18. doi:10.1136/fg.2010.001362
Lecleire, S., Hassan, A., Marion-Letellier, R., Antonietti, M., Savoye, G., Bole-Feysot, C., . . . Coeffier, M. (2008). Combined glutamine and arginine decrease proinflammatory cytokine production by biopsies from Crohn's patients in association with changes in nuclear factor-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *J Nutr, 138*(12), 2481-2486. doi:10.3945/jn.108.099127
Lehmann, F. S., Burri, E., & Beglinger, C. (2015). The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol, 8*(1), 23-36. doi:10.1177/1756283X14553384
Lenicek, M., Duricova, D., Hradsky, O., Dusatkova, P., Jiraskova, A., Lukas, M., . . . Vitek, L. (2014). The relationship between serum bilirubin and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis, 20*(3), 481-487. doi:10.1097/01.MIB.0000440817.84251.98

Li, G., Ren, J., Wang, G., Hu, D., Gu, G., Liu, S., . . . Li, J. (2014). Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr, 68*(4), 441-446. doi:10.1038/ejcn.2014.16

Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., & Practice Parameters Committee of American College of, G. (2009). Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol, 104*(2), 465-483; quiz 464, 484. doi:10.1038/ajg.2008.168

Lim, W. C., Wang, Y., MacDonald, J. K., & Hanauer, S. (2016). Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev, 7*, CD008870. doi:10.1002/14651858.CD008870.pub2

Lin, J. F., Chen, J. M., Zuo, J. H., Yu, A., Xiao, Z. J., Deng, F. H., . . . Jiang, B. (2014). Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis, 20*(8), 1407-1415. doi:10.1097/MIB.0000000000000057

Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A., & Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc, 81*(11), 1462-1471. doi:10.4065/81.11.1462

Mahid, S. S., Minor, K. S., Stromberg, A. J., & Galandiuk, S. (2007). Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis, 13*(4), 431-438. doi:10.1002/ibd.20070

Manichanh, C., Borruel, N., Casellas, F., & Guarner, F. (2012). The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 9*(10), 599-608. doi:10.1038/nrgastro.2012.152

Martin, R., Chain, F., Miquel, S., Lu, J., Gratadoux, J. J., Sokol, H., . . . Langella, P. (2014). The commensal bacterium Faecalibacterium prausnitzii is protective in DNBS-induced chronic moderate and severe colitis models. *Inflamm Bowel Dis, 20*(3), 417-430. doi:10.1097/01.MIB.0000440815.76627.64

Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., . . . Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology, 142*(1), 46-54 e42; quiz e30. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001

Mouli, V. P., & Ananthakrishnan, A. N. (2014). Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther, 39*(2), 125-136. doi:10.1111/apt.12553

Nguyen, D. L., Parekh, N., Bechtold, M. L., & Jamal, M. M. (2016). National Trends and In-Hospital Outcomes of Adult Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Parenteral Nutrition Support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr, 40*(3), 412-416. doi:10.1177/0148607114528715

Nguyen, G. C., Laveist, T. A., & Brant, S. R. (2007). The utilization of parenteral nutrition during the in-patient management of inflammatory bowel disease in the United States: a national survey. *Aliment Pharmacol Ther, 26*(11-12), 1499-1507. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03547.x

Norman, J. M., Handley, S. A., Baldridge, M. T., Droit, L., Liu, C. Y., Keller, B. C., . . . Virgin, H. W. (2015). Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell, 160*(3), 447-460. doi:10.1016/j.cell.2015.01.002

Pallis, A. G., Mouzas, I. A., & Vlachonikolis, I. G. (2004). The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis, 10*(3), 261-269.

Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2006). Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis, 16*(8), 559-568. doi:10.1016/j.numecd.2005.08.006

Peyrin-Biroulet, L., Panes, J., Sandborn, W. J., Vermeire, S., Danese, S., Feagan, B. G., . . . Rycroft, B. (2016). Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol, 14*(3), 348-354 e317. doi:10.1016/j.cgh.2015.06.001

Rodgers, A. D., & Cummins, A. G. (2007). CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci, 52*(9), 2063-2068. doi:10.1007/s10620-006-9691-2

Sands, B. E. (2007). Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol, 42*(1), 16-25. doi:10.1007/s00535-006-1995-7

Selby, W., Pavli, P., Crotty, B., Florin, T., Radford-Smith, G., Gibson, P., . . . Antibiotics in Crohn's Disease Study, G. (2007). Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology, 132*(7), 2313-2319. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.031

Shaw, S. Y., Blanchard, J. F., & Bernstein, C. N. (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol, 105*(12), 2687-2692. doi:10.1038/ajg.2010.398

Singh, S., Graff, L. A., & Bernstein, C. N. (2009). Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol, 104*(5), 1298-1313; quiz 1314. doi:10.1038/ajg.2009.15

Smith, M. A., Smith, T., & Trebble, T. M. (2012). Nutritional management of adults with inflammatory bowel disease: practical lessons from the available evidence. *Frontline Gastroenterol, 3*(3), 172-179. doi:10.1136/flgastro-2011-100032

Sonnenberg, A. (1990). Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut, 31*(9), 1037-1040.

Stein, J., Hartmann, F., & Dignass, A. U. (2010). Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 7*(11), 599-610. doi:10.1038/nrgastro.2010.151

Timm, S., Svanes, C., Janson, C., Sigsgaard, T., Johannessen, A., Gislason, T., . . . Schlunssen, V. (2014). Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. *Eur J Epidemiol, 29*(6), 429-437. doi:10.1007/s10654-014-9922-3

Tontini, G. E., Vecchi, M., Neurath, M. F., & Neumann, H. (2014). Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *J Crohns Colitis, 8*(4), 261-269. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.004

Triantafillidis, J. K., Merikas, E., & Georgopoulos, F. (2011). Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther, 5*, 185-210. doi:10.2147/DDDT.S11290

Vagianos, K., Bector, S., McConnell, J., & Bernstein, C. N. (2007). Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr, 31*(4), 311-319. doi:10.1177/0148607107031004311

Valentini, L., Schaper, L., Buning, C., Hengstermann, S., Koernicke, T., Tillinger, W., . . . Lochs, H. (2008). Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition, 24*(7-8), 694-702. doi:10.1016/j.nut.2008.03.018

Van Limbergen, J., Haskett, J., Griffiths, A. M., Critch, J., Huynh, H., Ahmed, N., . . . Otley, A. R. (2015). Toward enteral nutrition for the treatment of pediatric Crohn disease in Canada: a workshop to identify barriers and enablers. *Can J Gastroenterol Hepatol, 29*(7), 351-356.

Vereecken, C. A., Covents, M., Sichert-Hellert, W., Alvira, J. M., Le Donne, C., De Henauw, S., . . . Group, H. S. (2008). Development and evaluation of a self-administered computerized 24-h dietary recall method for adolescents in Europe. *Int J Obes (Lond), 32 Suppl 5*, S26-34. doi:10.1038/ijo.2008.180

Virta, L., Auvinen, A., Helenius, H., Huovinen, P., & Kolho, K. L. (2012). Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease--a nationwide, register-based finnish case-control study. *Am J Epidemiol, 175*(8), 775-784. doi:10.1093/aje/kwr400

von Roon, A. C., Karamountzos, L., Purkayastha, S., Reese, G. E., Darzi, A. W., Teare, J. P., . . . Tekkis, P. P. (2007). Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol, 102*(4), 803-813. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01126.x

Weisshof, R., & Chermesh, I. (2015). Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 18*(6), 576-581. doi:10.1097/MCO.0000000000000226

Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., . . . Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science, 334*(6052), 105-108. doi:10.1126/science.1208344

Wu, L. M., Xu, J. R., Gu, H. Y., Hua, J., & Hu, J. (2013). Is magnetic resonance imaging a reliable diagnostic tool in the evaluation of active Crohn's disease in the small bowel? *J Clin Gastroenterol, 47*(4), 328-338. doi:10.1097/MCG.0b013e31825d5034

Zallot, C., Quilliot, D., Chevaux, J. B., Peyrin-Biroulet, C., Gueant-Rodriguez, R. M., Freling, E., . . . Peyrin-Biroulet, L. (2013). Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis, 19*(1), 66-72. doi:10.1002/ibd.22965

Zaltman, C., Braulio, V. B., Outeiral, R., Nunes, T., & de Castro, C. L. (2014). Lower extremity mobility limitation and impaired muscle function in women with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis, 8*(6), 529-535. doi:10.1016/j.crohns.2013.11.006

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Α.1. Κωδικός ασθενούς

Α.2. Όνομα: *Επώνυμο:*

Α.3. Τηλέφωνο οικίας: *Κινητό:*

Α.4. Έτος γέννησης:

Α.5. Οικογενειακή κατάσταση:
Παντρεμένος ανύπαντρος διαζευγμένος χήρος

Έτη εκπαίδευσης:
Ένα έως εννέα χρόνια (1-9) εκπαίδευσης …….
Δέκα έως δώδεκα (10-12) χρόνια εκπαίδευσης ……
Πάνω από δώδεκα (>12) χρόνια εκπαίδευσης ……

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ
Ύψος

Βάρος

ΔΜΣ

Ποσοστό σωματικού λίπους

Ποσοστό μυϊκής μάζας

ΝΟΣΟΣ
Ελκώδης κολίτιδα ….
Νόσος Crohn ….

Αλλεργικές ή ατοπικές εκδηλώσεις	
Ιστορικό καπνίσματος	*Τωρινός καπνιστής ΝΑΙ …. ΟΧΙ …..* *Αν ΝΑΙ, έτη καπνίσματος ……. αριθμός σιγαρέτων ημερησίως ……* *Διακόψας ΝΑΙ…. ΟΧΙ….. Έτη διακοπής ……*
Κατανάλωση αλκοόλ	*Αποχή (< 3 μερίδες ετησίως): ....* *Κατανάλωση: Ελαφριά (<2 μερίδες/ημέρα) .... Μέτρια (2-4 μερίδες/ημέρα) .... Βαριά (>4 μερίδες/ημέρα) ....* *Κατανάλωση στο παρελθόν ....*

Σύντομο ιστορικό της ΙΦΕΝ	
Ενεργότητα νόσου	
Εντόπιση νόσου	
Διάρκεια νόσου (έτη)	
Ηλικία ενάρξεως συμπτωμάτων	
Ηλικία διαγνώσεως της νόσου	
Εξωεντερικές εκδηλώσεις *Ήπαρ* *Δέρμα-βλεννογόνοι* *Σκελετικό σύστημα* *Οφθαλμοί* *Αιματολογικές διαταραχές* *Εμβολικά επεισόδια* *Αναπνευστικό* *Ουροποιητικό* *Εντερικές επιπλοκές* *Περιπρωκτικές βλάβες* *Ραγδαία αιμορραγία* *Τοξικό μεγάκολο* *Πολύποδες* *Στενώσεις* *Συρίγγια* *Αποστήματα* *Καρκίνος*	

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΤΩΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ)

5-ASA			
Κορτικοειδή			
Αζαθειοπρίνη			
Μετρονιδαζόλη			
Σιπροφλοξασίνη			
Στοιχειακή δίαιτα			
MODULEN IBD			
Τ. Ρ. Ν.			
Βιολογικοί παράγοντες			
Άλλη			

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : ΝΑΙ …. ΟΧΙ ….

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΚΩΔΙΚΟΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

- ΗΛΙΚΙΑ:
- ΠΑΡΟΝ ΒΑΡΟΣ (KG):
- ΣΥΝΗΘΕΣ ΒΑΡΟΣ (KG):
- ΥΨΟΣ (CM):
- ΔΜΣ:
- ΛΙΠΟΜΕΤΡΗΣΗ: ΟΛΙΚΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ (%):
  ΜΥΪΚΗ ΜΑΖΑ (%):

- ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΙΔΙΑ , ΧΩΡΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΧΡΟΝΟ;

- ΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΥ ΤΥΠΟΥ ΔΙΑΙΤΑ;

Δημητριακά ολικής άλεσης: 1 slice bread (size of toast), 2 toast, 1 small nut, half nut large, half cup of rice or pasta, **Πατάτες:** ½ cup of boiled potatoes, ½ cup mashed potatoes, potato in half medium (100 grams), 1 cup (60 grams) fried potatoes, **Φρούτα & χυμοί:** 1 medium piece of fruit - similar sized tennis ball. Examples: 1 small apple (80 grams), 1 small banana (60 grams), 1 medium orange (100 grams), 2 small apricots, 1 medium peach, 1 and ¼ cup of strawberries, 12 cherries, 17 small grapes, 1 slice watermelon or cantaloupe (200 grams), **Λαχανικά & σαλάτες:** 1 cup of raw leafy vegetables, ½ cup of other vegetables or steamed vegetables (about 100 grams), **Όσπρια:** 1 cup, **Ψάρι, κρέας, κοτόπουλο:** 120 grams (approximately equivalent in size 4 matchboxes), **Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά:** 1 cup milk, 1 cup of yogurt (180 grams), 30 grams of cheese, **Αλκοόλ:** 100 ml glass of wine = 1 or equivalent of 12% ethanol

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24 ΩΡΟΥ

ΓΕΥΜΑ	**ΤΡΟΦΙΜΟ (…../…../……)**	**ΤΡΟΦΙΜΟ (…../…../……)**	**ΤΡΟΦΙΜΟ (…../…../……)**
ΠΡΩΙΝΟ			
ΔΕΚΑΤΙΑΝΟ			
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ			
ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΟ			
ΒΡΑΔΙΝΟ			
ΠΡΟ ΥΠΝΟΥ			

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX

6) Αριθμός υδαρών κενώσεων ανά ημέρα
7) Κοιλιακός πόνος (0=απουσία, 1= ήπιος, 2= μέτριος, 3=σοβαρός)
8) Γενική κατάσταση υγείας (0= πολύ καλή, 1= καλή, 2= μέτρια, 3= κακή, 4= πολύ κακή)
9) Κοιλιακή μάζα (0= απούσα, 1= αμφίβολη, 2= βέβαιη, 3= βέβαιη+ ευαίσθητη)
10)Επιπλοκές (1 πόντος για κάθε μία): αρθραλγίας, στοματικά έλκη, ραγοειδίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα)

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος
Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Πόσες φορές το αίσθημα της κόπωσης ή της κούρασης και της εξάντλησης αποτέλεσε πρόβλημα για σας κατά την διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε σύγχυση, ανυπομονησία ή ανησυχία;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες δεν μπορέσατε να πάτε στο σχολείο ή να κάνετε την δουλειά σας (ακόμη και δουλειές στο σπίτι) εξαιτίας του εντερικού σας προβλήματος;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες είχατε κόπρανα με μαλακή σύσταση;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο δραστήριος ήσασταν τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

1. Λιγότερο δραστήριος από ποτέ άλλοτε.
2. Εξαιρετικά μειωμένη δραστηριότητα.
3. Πολύ μειωμένη δραστηριότητα.
4. Μέτρια μείωση στη δραστηριότητα.
5. Μικρή μείωση.
6. Ελαφρά μείωση.
7. Καμιά μείωση.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες σας ανησύχησε η πιθανότητα να χρειασθείτε κάποια χειρουργική επέμβαση εξαιτίας του εντερικού σας προβλήματος;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες χρειάστηκε να καθυστερήσετε ή να ακυρώσετε κάποια κοινωνική υποχρέωση εξαιτίας του εντερικού σας προβλήματος;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες σας ενόχλησε κάποια κράμπα στην κοιλιά;

1. Όλο το διάστημα.
5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε γενική αδιαθεσία;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες ανησυχήσατε πως δεν θα βρίσκατε τουαλέτα;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόση δυσκολία αντιμετωπίσατε ως συνέπεια του εντερικού σας προβλήματος κατά την ανάπαυση ή τις αθλητικές δραστηριότητες που θέλατε να πραγματοποιήσετε κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

1. Περισσότερη δυσκολία από ποτέ άλλοτε.
2. Εξαιρετική δυσκολία.
3. Μεγάλη δυσκολία.
4. Μέτρια δυσκολία.
5. Ελαφρά δυσκολία.
6. Ελάχιστη δυσκολία.
7. Καθόλου δυσκολία.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε έντονο πόνο στην κοιλιά;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες δεν μπορέσατε να κοιμηθείτε καλά την νύχτα ή σας ξύπνησε κάποιος πόνος;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε κατάθλιψη ή αποθάρρυνση;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες αναγκαστήκατε να αποφύγετε να παραβρεθείτε σε κάποια εκδήλωση επειδή δεν υπήρχε κοντινή τουαλέτα;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Γενικά, τις δύο τελευταίες εβδομάδες πόσο μεγάλο πρόβλημα είχατε με την αποβολή μεγάλων ποσοτήτων αερίων;

1. Περισσότερο έντονο πρόβλημα από ποτέ άλλοτε.
2. Εξαιρετικά έντονο πρόβλημα.
3. Μεγάλο πρόβλημα.
4. Μέτριο πρόβλημα.
5. Ελαφρό πρόβλημα.
6. Ελάχιστο πρόβλημα.
7. Καθόλου πρόβλημα.

Γενικά, τις δύο τελευταίες εβδομάδες πόσο μεγάλο πρόβλημα είχατε να διατηρήσετε ή να φτάσετε το βάρος που επιθυμείτε;

1. Περισσότερο έντονο πρόβλημα από ποτέ άλλοτε.
2. Εξαιρετικά έντονο πρόβλημα.
3. Μεγάλο πρόβλημα.
4. Μέτριο πρόβλημα.
5. Ελαφρό πρόβλημα.
6. Ελάχιστο πρόβλημα.
7. Καθόλου πρόβλημα.

Πολλοί ασθενείς με εντερικά προβλήματα νιώθουν συχνά ανησυχία και αγωνία για την ασθένεια τους. Ανησυχούν πως θα πάθουν καρκίνο, πως δεν θα αισθανθούν ποτέ καλύτερα και πως θα έχουν κάποια υποτροπή. Γενικά, τις δύο τελευταίες εβδομάδες πόσο συχνά νιώσατε ανησυχία γι' αυτά τα θέματα;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες σας ενόχλησε κάποιο αίσθημα κοιλιακής διάτασης;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε ήρεμοι και απαλλαγμένοι από τις εντάσεις;

1. Καθόλου.
2. Ελάχιστες φορές.
3. Λίγες φορές
4. Μερικές φορές.
5. Πολύ συχνά. .
6. Εξαιρετικά συχνά.
7. Όλο το διάστημα.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες είχατε πρόβλημα εντερικής αιμορραγίας κατά τις κενώσεις;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε αμηχανία εξαιτίας του εντερικού σας προβλήματος;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες σας ενόχλησε η ιδέα πως πρέπει να πάτε στο μπάνιο παρόλο που το έντερο σας ήταν κενό;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε πολύ στεναχωρημένος εξαιτίας του εντερικού σας προβλήματος;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες λερώσατε άθελα σας τα εσώρουχα σας;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες θυμώσατε ως αποτέλεσμα του εντερικού σας προβλήματος;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Ως ποιο σημείο έχει <u>το εντερικό σας πρόβλημα</u> περιορίσει την σεξουαλική σας ζωή κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

1. Πλήρης περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.
2. Εξαιρετικά μεγάλος περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.
3. Μεγάλος περιορισμός.
4. Μέτριος περιορισμός.
5. Ελαφρός περιορισμός.
6. Ελάχιστος περιορισμός.
7. Καθόλου περιορισμός.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε τάση προς εμετό;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε ευέξαπτοι;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε πως οι άλλοι δεν σας καταλαβαίνουν;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο ικανοποιημένοι, ευτυχισμένοι ή ευχαριστημένοι είστε τις δύο τελευταίες εβδομάδες από την προσωπική σας ζωή;

1. Καθόλου.
2. Ελάχιστα.
3. Λίγο.
4. Αρκετά.
5. Πολύ.
6. Πάρα πολύ.
7. Εξαιρετικά.



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Με το παρόν έγγραφο δηλώνω την εθελοντική συμμετοχή μου στην κλινική μελέτη **«ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ ΙΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ (ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ)».**

Η μελέτη θα διεξαχθεί στις εγκαταστάσεις του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Σκοπός της είναι η μελέτη της αποτελεσματικότητας της πρόσληψης φυσικής Μαστίχας Χίου σε μορφή ταμπλέτας σε ασθενείς με ενεργό ή ανενεργό ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn.

Βεβαιώνω ότι έχω ενημερωθεί προφορικά για το πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο θα συμμετέχω εάν υπογράψω το παρόν συμφωνητικό. Συγκεκριμένα, γνωρίζω ότι **έχω την υποχρέωση να:**

1. Υποβληθώ σε κλινική εξέταση από τον ιατρό της μελέτης.

2. Συμπληρώσω ερωτηματολόγιο με καθοδήγηση του επιστημονικού προσωπικού της μελέτης που θα περιλαμβάνει:

- δημογραφικά στοιχεία
- κατάσταση υγείας (ιατρικό ιστορικό ατομικό και οικογενειακό)
- ενεργότητα της νόσου
- ποιότητας ζωής
- καπνιστικές συνήθειες
- διατροφικές συνήθειες
- φυσική δραστηριότητα.

3. Υποβληθώ σε μετρήσεις ανθρωπομετρικών παραμέτρων, δηλαδή ύψους, σωματικού βάρους και λιπομέτρηση.

4. Υποβληθώ σε αιματολογικό έλεγχο στις εγκαταστάσεις της κλινικής στην αρχή και στο τέλος της μελέτης.

5. Λάβω από του στόματος 3 γραμμάρια Μαστίχας Χίου καθημερινά σε μορφή ταμπλέτας που θα μου χορηγηθούν από τους υπευθύνους της μελέτης, παράλληλα με την αναγκαία για την περίπτωσή μου φαρμακευτική αγωγή που μου χορηγεί ο θεράπων ιατρός μου.

6. Ενταχθώ στη μελέτη για χρονικό διάστημα 3 μηνών εφόσον βρίσκομαι σε έξαρση της νόσου.

7. Ενταχθώ στη μελέτη για χρονικό διάστημα 6 μηνών εφόσον βρίσκομαι σε ύφεση της νόσου.

8. Συλλέξω και παραδώσω προς εργαστηριακό έλεγχο δείγμα κοπράνων στην αρχή και λήξη της μελέτης.

Γνωρίζω ότι όλες οι παραπάνω μετρήσεις θα γίνουν υπό την επίβλεψη Ιατρού και Διαιτολόγου-Διατροφολόγου και ότι δεν προκαλούν καμία ενόχληση **ούτε ενέχουν οποιονδήποτε κίνδυνο για την υγεία μου.**

- **Είμαι σύμφωνος/η** να ακολουθήσω τα στάδια 1-8.
- **Κατανοώ** ότι οποιαδήποτε ερωτήματα που αφορούν στη διαδικασία θα απαντηθούν πλήρως από το επιστημονικό προσωπικό της μελέτης.
- **Κατανοώ** ότι οποιαδήποτε πληροφορία αφορά σε εμένα και τα αποτελέσματα των εξετάσεών μου θα παραμείνουν απόρρητα ως προς το όνομά μου, δηλαδή δεν θα δημοσιευθούν ονομαστικά σε δημοσίευση που πιθανά θα προκύψει από τη μελέτη.

Εγώ ο/η υπογραφόμενος/η δίνω με ελεύθερη βούληση τη συναίνεσή μου για την **αυστηρά εθελοντική** συμμετοχή μου στη μελέτη αυτή υπό την επίβλεψη της Επ. Καθηγήτριας κ. Ανδριάνας Καλιώρα.

Ονοματεπώνυμο Εθελοντή _____
Διεύθυνση _____ ✉ _____

Τηλ.☎ Fax E-mail

Ημερομηνία ____/____/_____ Υπογραφή Εθελοντή

_____

Το Μεσογειακό Διατροφικό Σκορ
MedDietScore

Πόσο συχνά καταναλώνετε τα παρακάτω τρόφιμα;	**Συχνότητα Κατανάλωσης** (μερίδες/εβδομάδα)					
1. Δημητριακά ολικής αλέσεως (πχ ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι κλπ)	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
2. Πατάτες	Ποτέ	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
3. Φρούτα και χυμούς	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
4. Λαχανικά και σαλάτες	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
5. Όσπρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
6. Ψάρι και σούπες	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
7. Κόκκινο κρέας και προϊόντα του	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
8. Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
9. Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
10. Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	Καθημερινά
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
11. Αλκοολούχα ποτά (mL/ημέρα, 100 mL = 1 ποτήρι 12%) g αιθανόλης mL αιθανόλης	<300 <36 <45,63	300 36 45,63	400 48 60,84	500 60 76,05	600 72 91,26	700 ή 0 84 106,46
	5	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**