



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**"Αξιολόγηση οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα
του Εντέρου σε ύφεση της νόσου"**

Πτυχιακή εργασία

ΚΩΜΟΔΡΟΜΟΥ ΙΦΙΓΕΝΕΙΑ



Αθήνα, 2019



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ανδριάνα Καλιώρα (Επιβλέπουσα)

**Επίκουρη καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο**

Γεώργιος Παπανικολάου

**Επίκουρος καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο**

Αντωνία Χίου

**Αναπληρώτρια καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Η Κωμοδρόμου Ιφιγένεια

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 προσβάλλει 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

Η παρούσα πτυχιακή μελέτη εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Χημείας-Βιοχημείας και Φυσικοχημείας τροφίμων του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, υπό την επίβλεψη της κα Ανδριάνας Καλιώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Ανδριάνα Καλιώρα για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τέτοιο ενδιαφέρον θέμα, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, καθώς και για την καθοδήγηση, την στήριξη και την ηθική υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια διεκπεραίωσης αυτής της εργασίας.

Ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω, επίσης, στη διδακτορική φοιτήτρια κα Χαραλαμπία Αμερικάνου για την βοήθειά της κατά τη διεξαγωγή του πειραματικού μέρους της εργασίας, αλλά κυρίως για την κατανόηση, την υπομονή και το ενδιαφέρον της ως προς το πρόσωπό μου.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στους γονείς μου και στους φίλους μου για την συμπαράσταση, την αγάπη και την ενίσχυση που μου παρείχαν κατά την εκπόνηση της πτυχιακής εργασίας, αλλά και γενικότερα καθ' όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....	7
ABSTRACT (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ).....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	12
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	13
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	14
ΜΕΡΟΣ Α: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ).....	16
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΙΦΝΕ.....	16
1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΙΦΝΕ.....	16
1.3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΙΦΝΕ.....	17
1.3.1. Γενετική προδιάθεση.....	18
1.3.2. Περιβάλλον.....	20
1.3.3. Εντερική μικροχλωρίδα.....	24
1.3.4. Ανοσολογική απάντηση.....	25
1.4. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	28
1.5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΙΦΝΕ.....	30
1.6. ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΙΦΝΕ.....	34
1.7. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΑ ΙΦΝΕ.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ.....	40
2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ.....	40
2.2. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ.....	41
2.2.1. Ορισμός φλεγμονής.....	41
2.2.2. Μηχανισμός ανάπτυξης φλεγμονής στα ΙΦΝΕ.....	42
2.3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΑ ΙΦΝΕ.....	43
2.4. ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ.....	44
2.4.1. Άμεση μέτρηση ROS.....	44
2.4.2. Αξιολόγηση της οξειδωτικής βλάβης.....	45
2.4.3. Αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας.....	46
2.5. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΙΦΝΕ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	47
ΜΕΡΟΣ Β: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	51
3.1. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	51
3.2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	51
3.2.1. Στρατολόγηση ασθενών.....	51
3.2.2. Τελική επιλογή ασθενών.....	52
3.2.3. Στάδιο αξιολόγησης.....	52
3.3. ΑΡΧΗ ELISA.....	53
3.4. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ELISA.....	55
3.5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	55

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	56
4.1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	56
4.2. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΣΟΥ ΟΡΟΥ ΗΛΙΚΙΑΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ NC ΚΑΙ ΕΚ.....	60
4.3. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΣΩΝ ΟΡΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΣΕ NC ΚΑΙ ΕΚ.....	60
4.4. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ oxLDL ΣΕ NC ΚΑΙ ΕΚ.....	61
4.5. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΗΣ LDL ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΥΓΙΗ ΑΤΟΜΑ, ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ ΣΕ ΥΦΕΣΗ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ ΣΕ ΕΞΑΡΣΗ.....	61
4.6. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ oxLDL ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΑΝΤΡΕΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΣ.....	62
4.7. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΗΣ LDL ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ.....	62
4.8. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΗΣ LDL ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ (ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ, ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ, ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΟΠΡΑΝΩΝ.....	63
4.8.1. Δείκτες ενεργότητας της νόσου.....	63
4.8.2. Βιοχημικές παράμετροι.....	63
4.8.3. Δείκτες φλεγμονής.....	65
4.8.4. Φλεγμονώδεις δείκτες κοπράνων.....	66
4.9. ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΗΣ ΟΛΙΚΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗΣ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΗ LDL.....	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	67
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	69
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	78

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Υπόβαθρο: Τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελούνται από την Νόσο Chron (NC) και την Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ) και χαρακτηρίζονται από εμμένουσα φλεγμονώδη απόκριση στον γαστρεντερικό βλεννογόνο μη πλήρως εξακριβωμένης αιτιολογίας. Χαρακτηρίζονται από εναλλαγές περιόδων έξαρσης και ύφεσης. Επιδημιολογικά, η νόσος εμφανίζει ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης, ακόμη και σε πληθυσμούς που παλαιότερα δεν νοσούσαν. Χαρακτηριστικά εντερικά συμπτώματα της νόσου αποτελούν το κοιλιακό άλγος και/ή διάρροια που συχνά συνοδεύεται με αίμα ή βλέννα. Πέρα από τις εντερικές εκδηλώσεις, εμφανίζονται και εξωεντερικές, όπως απώλεια βάρους εξαιτίας ανεπαρκούς απορρόφησης και κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα. Εάν και η παθογένεια των ΙΦΝΕ δεν είναι πλήρως κατανοητή, η νόσος προκύπτει από έναν συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης, περιβαλλοντικών παραγόντων, εντερικής μικροχλωρίδας και ανοσολογικής απάντησης των ατόμων. Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου ασκεί και ο φαύλος κύκλος οξειδωτικού στρες και φλεγμονής. Ως οξειδωτικό στρες ορίζεται η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα σε προ-οξειδωτικές και αντιοξειδωτικές ουσίες, με υπερίσχυση των προ-οξειδωτικών ουσιών, κυρίως δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και δραστικών μορφών αζώτου (RNS). Η εκτίμηση του οξειδωτικού στρες μπορεί να επιτευχθεί είτε με άμεση μέτρηση των επιπέδων ROS, είτε με αξιολόγηση της οξειδωτικής βλάβης στα βιομόρια (πρωτεΐνες, λιπίδια, DNA), είτε με αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας. Το οξειδωτικό στρες, μέσω της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (oxLDL), έχει καίριο λόγο στην αθηρογένεση και έτσι, κατ' επέκταση στην ανάπτυξη αθηροσκληρώσεως που τελικά οδηγεί σε καρδιαγγειακά νοσήματα.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες, μέσω της μέτρησης της oxLDL, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση, καθώς και εξέταση πιθανής συσχέτισης oxLDL με δείκτες ενεργότητας της νόσου, με βιοχημικές παραμέτρους, με δείκτες φλεγμονής και με δείκτες στα κόπρανα.

Μεθοδολογία: Προσκλήθηκαν 150 άτομα, από αυτά εκείνα που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και βρίσκονταν σε ύφεση ήταν 66. Στη συνέχεια, χωρίστηκαν περαιτέρω ανάλογα με την νόσο σε NC και ΕΚ σε 45 και 21 άτομα, αντίστοιχα. Επίσης, συλλέχθηκαν 13 υγιή άτομα χωρίς την

νόσο. Ακολούθησε το στάδιο της αξιολόγησης, κατά το οποίο επετεύχθη λήψη ιστορικού, δημογραφικών στοιχείων, ανθρωπομετρικών παραμέτρων (βάρος, ύψος, ΔΜΣ) και συνηθειών, αξιολόγηση ενεργότητας της νόσου (IBDQ, HB, MCS) και λήψη 25μL αίματος για εκτίμηση βιοχημικών εξετάσεων. Αργότερα, εφαρμόστηκε μέθοδος sandwich ELISA για την μέτρηση των επιπέδων της oxLDL από το αίμα που συλλέχθηκε.

Αποτελέσματα: Στα νοσούντα άτομα που βρίσκονταν σε ύφεση προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της oxLDL σε σχέση με τα νοσούντα άτομα που βρίσκονταν σε έξαρση. Επίσης, κατά τον έλεγχο συσχέτισης της oxLDL με άλλες παραμέτρους, αρχικά φάνηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση στην γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) και στην ολική χοληστερόλη (TC). Η σχέση αυτή βέβαια που προέκυψε στα δύο αυτά μόρια, όταν εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης έπαψε να είναι πλέον στατιστικά σημαντική.

Συμπεράσματα: Το αποτέλεσμα που προέκυψε, κατά το οποίο υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της oxLDL ανάμεσα σε ασθενείς με ύφεση και έξαρση, είναι αρκετά ενθαρρυντικό καθώς υπογραμμίζει πως κατά τη διάρκεια της ύφεσης το οξειδωτικό στρες είναι ανενεργό και έτσι δεν προκαλεί αλλοιώσεις στα βιομόρια. Έτσι, τονίζεται η σημασία του στόχου της φαρμακευτική αγωγής κατά την ύφεση που είναι η διατήρηση της ύφεσης, ώστε να προληφθούν περαιτέρω βλάβες από την επίδραση του οξειδωτικού στρες. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι ένα πεδίο το οποίο έχει ως υπόβαθρο το οξειδωτικό στρες, έτσι λαμβάνοντας υπόψην και τη σχέση που προέκυψε ανάμεσα στο οξειδωτικό στρες και την TC που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρυνση, αναγκαία είναι η εύρεση προγνωστικών αθηρωματικών δεικτών που θα εφαρμόζονται στα νοσούντα άτομα με ΙΦΝΕ.

Λέξεις κλειδιά: [ΙΦΝΕ, οξειδωτικό στρες, οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας]

ABSTRACT (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ)

Background: Inflammatory Bowel Diseases (IBD) consist of Chron Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). They are characterized by persistent inflammatory response to gastrointestinal mucosa of unclear etiology and also by alternations of periods of flare and remission. Epidemiologically, the disease seems to have an increasing incidence, even in populations that haven't appeared to be infected. Typical intestinal symptoms of the disease are abdominal pain and/or diarrhea, often accompanied by blood or mucus. IBD don't affect just the intestinal mucosa, but they cause extraintestinal symptoms too. Extraintestinal symptoms seem to be weight loss as a result of inadequate absorption and also, increased risk of cardiovascular diseases. Although the pathogenesis of IBD is not fully understood, the disease results from a combination of genetic predisposition, environmental factors, intestinal microflora and the immune response of individuals. Vicious cycle of oxidative stress and inflammation is an important factor that contributes to the pathogenesis of the disease. Oxidative stress is defined as the disturbance of the balance between pro-oxidants and antioxidants with excessive amounts of pro-oxidants, mainly free radical oxygen (ROS) and active forms of nitrogen (RNS). The assessment of oxidative stress can be achieved either by directly measuring ROS levels, by evaluating oxidative damage to biomolecules (proteins, lipids, DNA), or by evaluating antioxidant capacity. Oxidative stress has a key role in atherogenesis, through oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) and thus, in development of atherosclerosis which ultimately leads to cardiovascular diseases.

Objective: The purpose of the present study was to evaluate oxidative stress, by measuring oxLDL, in patients with IBD in remission and also, to examine possible associations between oxLDL and markers of disease activity, biochemical parameters, markers of inflammation and fecal markers.

Methods: In the present study 150 individuals were invited; those who fulfilled the accession criteria and were in remission were 66. In the process, they were further divided according to the disease into CD and UC into 45 and 21 individuals, respectively. Also, a sample of 13 people without the disease was recruited. This was followed by the evaluation phase, which included obtaining history, demographics, anthropometric parameters (weight, height, BMI) and habits,

evaluating disease activity (IBDQ, HB, MCS) and taking 25µL of blood for biochemical evaluation. Later, a sandwich ELISA method was used to measure the levels of oxLDL from the collected blood.

Results: A statistically significant difference between people with the disease in remission and people with the disease in flare was detected in the levels of oxLDL. Also, after the examination of possible associations between oxLDL and other parameters, there was found statistically significant association between oxLDL and lactate dehydrogenase (LDH) and oxLDL and total cholesterol (TC). However, those found relationships were no longer statistically significant when linear regression models were applied.

Conclusions: The statistically significant result that was found at the levels of oxLDL between people with the disease in remission and those in flare is quite encouraging, as it highlights that during the remission, oxidative stress is inactive and thus it cannot cause biomolecular damages. This result also emphasizes the aim of medical treatment during remission, which is to maintain remission, in order to prevent further damages from active oxidative stress. Cardiovascular diseases are diseases that are characterized by oxidative stress. TC appears to be a risk factor for atherosclerosis, so after the relationship that came up between the levels of oxLDL and the levels of TC, it is really necessary for prognostic atherosclerotic markers to be discovered, so that they can be applied to patients with IBD.

Keywords: [IBD, oxidative stress, oxLDL]

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Παγκόσμια επίπτωση ΙΦΝΕ.....	σ.16
Εικόνα 2: Παθογένεια ΙΦΝΕ.....	σ.17
Εικόνα 3: Επίδραση περιβάλλοντος στην αιτιοπαθογένεια της νόσου.....	σ.23
Εικόνα 4: Επίδραση της ιντερλευκίνης 17 (IL-17) στο κόλον ασθενών με ΙΦΝΕ.....	σ.26
Εικόνα 5: Απεικόνιση φυσιολογικού εντέρου και εντέρου στην NC.....	σ.28
Εικόνα 6: Μαγνητική τομογραφία στο έντερο ασθενών με ΙΦΝΕ.....	σ.32
Εικόνα 7: Κολonosκόπηση εντέρου.....	σ.33
Εικόνα 8: Φαύλος κύκλος ανάμεσα στην εκδήλωση φλεγμονής (TNF-α) και οξειδωτικού στρες (ROS) μέσω του παράγοντα NF-κΒ.....	σ.43
Εικόνα 9: Ο ρόλος της oxLDL στην πάχυνση του έσω χιτώνα του ενδοθηλίου κατά την αθηρογένεση.....	σ.47
Εικόνα 10: Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στη δημιουργία του νεκρωτικού λιπιδικού πυρήνα σε μεταγενέστερα στάδια της αθηρογένεσης.....	σ.48
Εικόνα 11: Μέθοδος sandwich ELISA.....	σ.54

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Σύνοψη φαρμακευτικής αγωγής σε NC και EK.....	σ.37
Πίνακας 2: Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη.....	σ.50
Πίνακας 3: Σύγκριση μέσου όρου ηλικίας ασθενών σε ύφεση σε NC και EK.....	σ.59
Πίνακας 4: Σύγκριση μέσων όρων δεικτών ενεργότητας ασθενών σε ύφεση σε NC και EK.....	σ.59
Πίνακας 5: Σύγκριση μέσου όρου επιπέδων oxLDL σε ασθενείς σε ύφεση σε NC και EK.....	σ.60
Πίνακας 6: Σύγκριση επιπέδων οξειδωμένης LDL σε υγιή άτομα και ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση και έξαρση.....	σ.60
Πίνακας 7: Σύγκριση επιπέδων οξειδωμένης LDL σε σχέση με το φύλο.....	σ.61
Πίνακας 8: Σύγκριση επιπέδων οξειδωμένης LDL σε σχέση με το κάπνισμα.....	σ.61
Πίνακας 9: Έλεγχος συσχέτισης oxLDL και δεικτών ενεργότητας της νόσου.....	σ.62
Πίνακας 10: Έλεγχος συσχέτισης oxLDL και βιοχημικών παραμέτρων.....	σ.62
Πίνακας 11: Έλεγχος συσχέτισης oxLDL και δεικτών φλεγμονής.....	σ.64
Πίνακας 12: Έλεγχος συσχέτισης oxLDL και φλεγμονωδών δεικτών στα κόπρανα.....	σ.65
Πίνακας 13: Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για περιγραφή σχέσης ολικής χοληστερόλης και γαλακτικής αφυδρογονάσης με την oxLDL.....	σ.65

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής διάγνωσης των ΙΦΝΕ.....	σ.30
Σχήμα 2: Προσέγγιση θεραπείας της νόσου σε σχέση με την σοβαρότητά της.....	σ.34
Σχήμα 3: Διάγραμμα ροής σταδίων κλινικής μελέτης.....	σ.52
Σχήμα 4: Διάγραμμα ροής τελικής επιλογής ατόμων.....	σ.55
Σχήμα 5: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με το φύλο.....	σ.56
Σχήμα 6: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με ΔΜΣ.....	σ.56
Σχήμα 7: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με οικογενειακή κατάσταση.....	σ.57
Σχήμα 8: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με τη διάρκεια σπουδών τους (έτη).....	σ.57
Σχήμα 9: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με το κάπνισμα.....	σ.58
Σχήμα 10: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με τη διάρκεια νόσου (έτη).....	σ.58

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΙΦΝΕ	Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου
NC	Νόσος Crohn
EK	Ελκώδης Κολίτιδα
Nf-kB	Πυρηνικός παράγοντας κάπα Β
ΜΣΑΦ	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
COX	Κυκλοοξυγενάση
NO ₂	Διοξείδιο του αζώτου
SO ₂	Διοξείδιο του θείου
E. coli	Escherichia coli
AIEC	Δεισδυτικός φαινότυπος του Escherichia coli
Th	Βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα
NK κύτταρα	Κύτταρα "Φυσικοί-Φονείς"
TLRs	Toll-like υποδοχείς
IL	Ιντερλευκίνη
LPS	Λιποπολυσακχαρίδια τοιχώματος βακτηρίων
IFN-γ	Ιντερφερόνη γ
TGF-β	Παράγοντας ανάπτυξης μετασχηματισμού β
ASCA	Αντισώματα αντι-Saccharomyces cerevisiae
CT	Αξονική τομογραφία
MRI	Μαγνητική τομογραφία
5-ASA	5-αμινοσαλικυλικό οξύ
PBS	Σχέδιο Φαρμακευτικών Παροχών
TNF-α	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α
FODMAPs	Fermentable Oligo-, Di-, Mono-Saccharides And Polyols
ΕΔ	Εντερική Διατροφή
ΟΕΔ	Ολική Εντερική Διατροφή
ΠΑ	Παρεντερική Διατροφή
ROS	Δραστικές μορφές οξυγόνου
RNS	Δραστικές μορφές αζώτου
GSH	Γλουταθειόνη (ανηγμένη μορφή)
SOD	Υπεροξειδίου της δισμουτάσης
PGE ₂	Προσταγλανδίνη Ε ₂
BMP ₂	Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες 2
CD4+	Ρυθμιστικά Τ-κύτταρα 4+
Nrf2	Πυρηνικός παράγοντας ερυθροειδούς 2
NOX	Οξειδάση του NADPH
NOS	Συνθάση του νιτρικού οξέος
IER3	Γονίδιο άμεσης ανταπόκρισης 3
H ₂ O ₂	Υπεροξειδίου του υδρογόνου
OH-	Ρίζες υδροξυλίου
ROO-	Ρίζες υπεροξειδίου
DCFDA	Διχλωροδιϋδροφθορεσκεΐνη

DHE	Διϋδροαιθίδιο
PC	Πρωτεϊνικό καρβονύλιο
DNPH	2,4-δινιτροφαινυλδράζη
AOPP	Προχωρημένα προϊόντα οξείδωσης πρωτεϊνών
MDA	Μαλονδιαλδεΐδη
TBARS	Δραστικές ουσίες θιοβαρβιτουρικού οξέο
8-iso-PGF2a	8-ισο-προσταγλανδίνη F2a
4-HNE	4-υδροξυ-2-νονενάλη
CD	Συζευγμένα διένια
LOOH	Υδροξυποϋοεροξειδία λιπιδίων
oxLDL	Οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
8-OHdG	8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνη
TG	Θυμιδική γλυκόλη
hOGG	8-οξυγουανίνη-DNA-γλυκοζυλάση
APE	Απουρινικές και απυριμιδικές ενδονουκλεάσες
GPx	Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
GST	5-τρανσφεράση της γλουταθειόνης
GSSG	Γλουταθειόνη (οξειδωμένη μορφή)
TAS	Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα
DPPH	2,2-διφαινυλ-1-πικρυλ-υδραζίνη
ABTS	3-αιθυλοβενζο-θειαζολινο-6-σουλφονικό οξύ
TRAP	Συνολική αντιοξειδωτική παράμετρος παγίδευσης ριζών
FRAP	Αντιοξειδωτική δύναμη που μειώνει τον σίδηρος
BAP	Βιολογικό αντιοξειδωτικό δυναμικό
SMCs	Λεία μυϊκά κύτταρα
MFs	Μυοϊνοβλάστες
PDGF	Αυξητικός παράγοντας από τα αιμοπετάλια
MMP	Μεταλλοπρωτεϊνάσες
LDL	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
HDL	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
HB	Harvey-Bradshaw
MCS	Partial Mayo Score
AgAb	Σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος
TC	Ολική χοληστερόλη
LDH	Γαλακτική αφυδρογονάση
CAL	Καλπροτεκτίνη
DEF	Ντεφενσίνη
LYS	Λυσοζύμη
LAC	Λακτοφερίνη

ΜΕΡΟΣ Α: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)

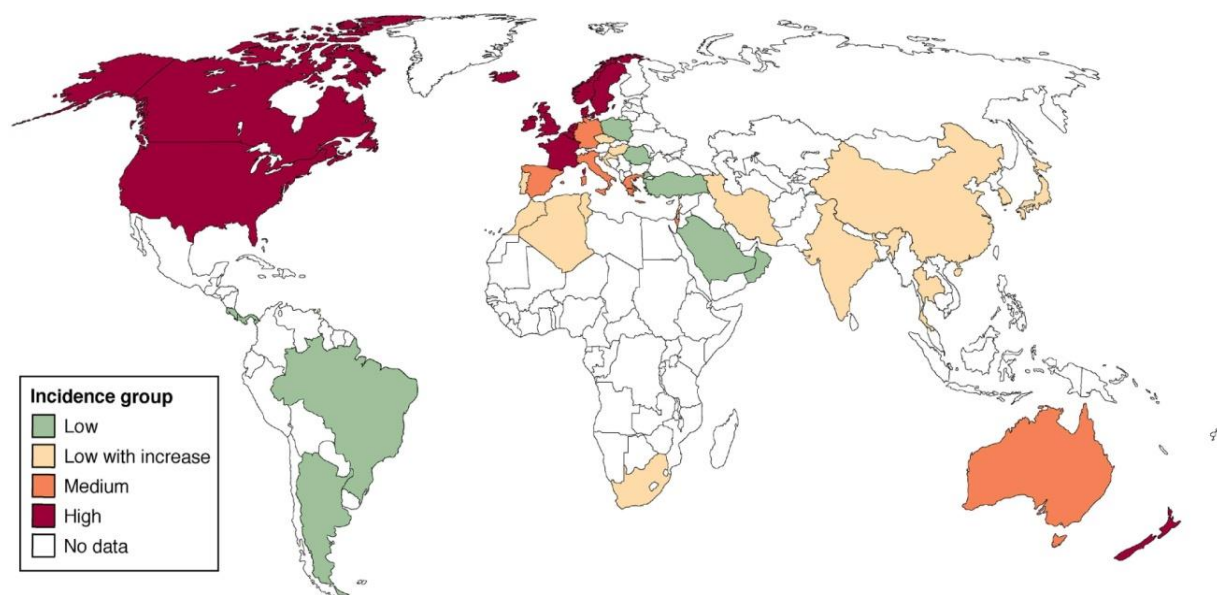
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΙΦΝΕ

Στα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου συγκαταλέγονται η Νόσος Chron (NC) και η Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ). Τα νοσήματα αυτά ορίζονται ως μια φλεγμονώδης διαδικασία με μία χρόνια υποτροπιάζουσα πορεία, που χαρακτηρίζεται παθολογικά από φλεγμονή (Garcia-Carbonell et al., 2019) στον πεπτικό σωλήνα, μη πλήρως εξακριβωμένης αιτιολογίας (Grzybowska-Chlebowczyk et al., 2018).

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΙΦΝΕ

Τα ΙΦΝΕ αποτελούν ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης, ακόμη και σε πληθυσμούς οι οποίοι παλαιότερα δεν εκδήλωναν τα νοσήματα αυτά. Εμφανίζονται στην νεαρή ενήλικη ζωή και συνεχίζουν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των νοσούντων (Cosnes et al., 2011). Οι υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης παρατηρούνται στη Βόρεια Αμερική, στην Αυστραλία και στη Βόρεια Ευρώπη (Nevulis et al., 2018). Στη Δύση, περισσότερα από τα 200 στα 100.000 άτομα πάσχουν από τη νόσο. Αρχικά, είχε φανεί πως η συχνότητα εμφάνισης της ΕΚ ήταν μεγαλύτερη από αυτήν της NC, εκτός από τον Καναδά και αρκετές περιοχές της Ευρώπης, γεγονός που τα τελευταία 20 χρόνια έχει αλλάξει (Cosnes et al., 2011). Συνδυασμός γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων οδήγησε σε μεταβολές των ιστορικών δημογραφικών στοιχείων της νόσου (Nevulis et al., 2018) και έτσι πλέον, τα ΙΦΝΕ έχουν εμφανιστεί και σε χώρες στις οποίες είχαν αναφερθεί σπάνια, όπως η Νότια Κορέα, η Κίνα, η Ινδία, το Ιράν, ο Λίβανος, η Ταϊλάνδη, οι γαλλικές Δυτικές Ινδίες και η Βόρεια Αφρική. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στην υιοθέτηση ενός δυτικότερου τρόπου ζωής από τις χώρες αυτές.

Η παγκόσμια επίπτωση των ΙΦΝΕ χωρίζεται σε πολλές γεωγραφικές ζώνες: εκείνες με υψηλή επίπτωση (κόκκινο), εκείνες με μέτρια επίπτωση (πορτοκαλί), εκείνες με χαμηλή επίπτωση (πράσινο), εκείνες με χαμηλή επίπτωση και εμφανή τάση για αύξηση της επίπτωσης (κίτρινο) και εκείνες με άγνωστη επίπτωση - δεν υπάρχουν δεδομένα (λευκό) (**Εικόνα 1**).



Εικόνα 1: Παγκόσμια επίπτωση ΙΦΝΕ (Cosnes et al., 2011)

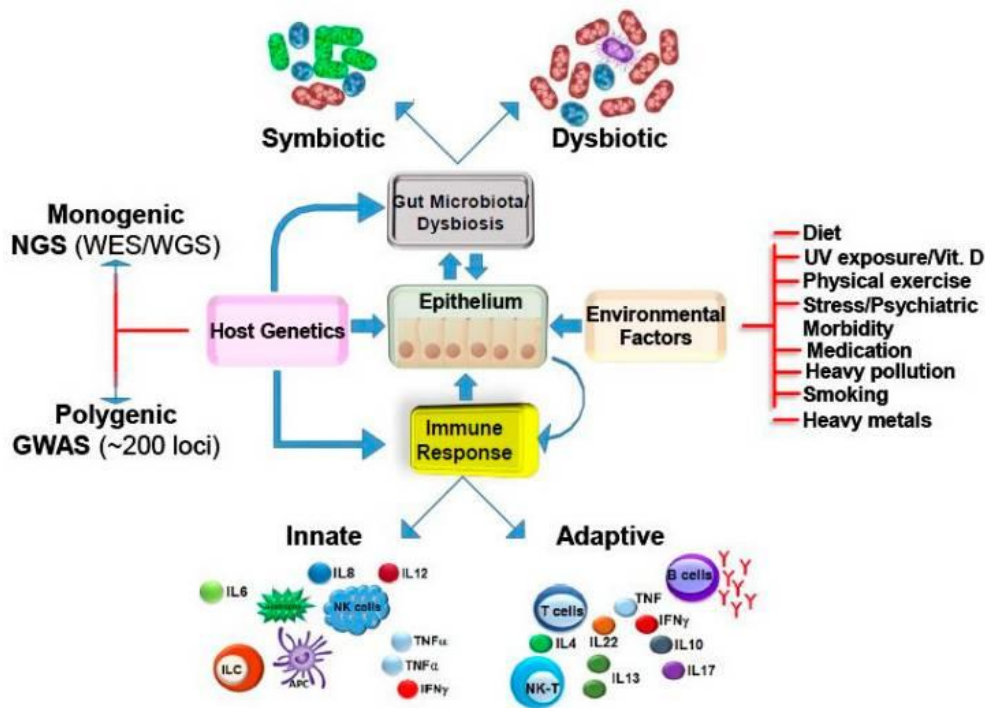
Ο επιπολασμός της NC στη Βόρεια Αμερική ποικίλλει από 44-201/100.000 και της ΕΚ από 37,5-238/100.000 άτομα. Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός της NC ποικίλλει από 8-214/100.000 και της ΕΚ από 21-294/100.000 άτομα.

Η κρίσιμη ηλικία, στην οποία είναι πιο συνήθης η εκδήλωση των νοσημάτων, είναι μεταξύ των 20-30 και 30-40 χρόνων για NC και ΕΚ, αντίστοιχα. Μελέτες ισχυρίζονται ότι τα 60-70 χρόνια είναι μία ηλικία στην οποία η πιθανότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ είναι εξίσου αυξημένη, αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Όσον αφορά το φύλο, η NC παρατηρείται ελαφρώς συχνότερα στους άνδρες (60%), ενώ η ΕΚ συχνότερα στις γυναίκες (20-30%), ιδιαίτερα στις περιοχές με υψηλή συχνότητα εμφάνισης (Cosnes et al., 2011).

1.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΙΦΝΕ

Η παθογένεια των ΙΦΝΕ δεν είναι πλήρως κατανοητή, ωστόσο αποτελεί τον συνδυασμό τεσσάρων κύριων παραγόντων, την γενετική προδιάθεση, το περιβάλλον που εκτίθενται τα άτομα, την εντερική μικροχλωρίδα και την ανοσολογική απάντηση των ατόμων (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2: Παθογένεια ΙΦΝΕ (Ahmed et al., 2016)

1.3.1 Γενετική προδιάθεση

Οι γενετικοί παράγοντες είναι ευρέως γνωστό ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ (Wawrzyniak and Scharl, 2018). Δεδομένα σχετικά με γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση των νοσημάτων δεν υπήρχαν πριν το 2001, έτος κατά το οποίο συσχετίστηκε το πρώτο γονίδιο με την NC, το γονίδιο NOD2 (Ogura et al., 2001, Hugot et al., 2001). Από τότε, έχουν εντοπιστεί πολλά γονίδια τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεια των ΙΦΝΕ, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη του καταλόγου GWAS, ο οποίος παρέχει πληροφορίες για τα γονίδια αυτά. Οι ισχυρότερες γενετικές επιδράσεις είναι η IL23R στα ΙΦΝΕ, η NOD2 στην NC και η HLA στην ΕΚ (Wawrzyniak and Scharl, 2018). Έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα 201 γενετικοί τόποι που σχετίζονται με τα ΙΦΝΕ. Από αυτούς οι 41 είναι ειδικοί για NC, οι 30 για ΕΚ και οι 137 (68%) σχετίζονται τόσο με την NC όσο και με την ΕΚ, συμπεραίνοντας ότι μοιράζονται κοινές φλεγμονώδεις οδούς (Ramos and Papadakis, 2019). Οι περισσότεροι γονιδιακοί τόποι επηρεάζουν με τον ίδιο τρόπο την NC και την ΕΚ, ωστόσο υπάρχουν και κάποιες εξαιρέσεις, όπως τα NOD2 και

PTPN22, τα οποία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την NC, αλλά δρουν προστατευτικά στην ΕΚ (Wawrzyniak and Scharl, 2018).

Μία πρόσφατη μελέτη υπέδειξε ότι ο γενετικός κίνδυνος από τα γνωστά αλληλόμορφα κινδύνου για ΙΦΝΕ συσχετίζεται με υποφαινότυπους των νοσημάτων αυτών. Οι υποφαινότυποι αυτοί είναι η ελκώδης κολίτιδα, οι παθήσεις του παχέως εντέρου σε NC και NC στον ειλεό. Διαπιστώθηκε, επίσης, πως τόσο η θέση της νόσου όσο και η συμπεριφορά της στο πέρας του χρόνου είναι σε κάποιο βαθμό γενετικά καθορισμένα (Cleynen et al., 2016). Μελέτες που έγιναν σε δίδυμα έδειξαν ότι μόνο σε ποσοστό 40-50% είναι κοινά τα γονίδια που αφορούν τα ΙΦΝΕ (Vind et al., 2005, Tysk et al., 1988). Αυτό, από τη μία πλευρά τονίζει την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης στην ανάπτυξη της νόσου, αλλά από την άλλη, επισημαίνει και ότι από μόνη της η γενετική προδιάθεση δεν αρκεί για την εκδήλωση της νόσου, υπογραμμίζοντας την συμμετοχή και άλλων παραγόντων που θα αναλυθούν στην συνέχεια (Wawrzyniak and Scharl, 2018). Άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μονοζυγωτικά δίδυμα έδειξαν ότι η γενετική προδιάθεση είναι ισχυρότερη στην NC συγκριτικά με την ΕΚ, σε ποσοστά 30-58% και 10-15% αντίστοιχα (Xavier and Podolsky, 2007, Spehlmann et al., 2008, Khor et al., 2011). Ο σχετικός κίνδυνος για την ανάπτυξη ΙΦΝΕ σε συγγενείς πρώτου βαθμού πασχόντων ατόμων είναι μέχρι και 5 φορές υψηλότερος συγκριτικά με μη πάσχοντα άτομα. Μόνο το 10-25% όλων των περιπτώσεων με ΙΦΝΕ έχουν συσχετιστεί με αυτούς τους τύπους γενετικών ανωμαλιών, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα ΙΦΝΕ αποτελούν πολύπλοκα πολυγονιδιακά νοσήματα. (Ramos and Papadakis, 2019).

Αναφέρθηκε πιο πάνω ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο CARD15/NOD2 αποτελούν την πιο ισχυρή γενετική συσχέτιση στη NC. Το μονοπάτι που οδηγεί στην εκδήλωση της νόσου ουσιαστικά αφορά την αύξηση των προφλεγμονώδων κυτταροκινών και ανοσοαποκρίσεις μέσω ενεργοποίησης του NF-κΒ. Το γονίδιο αυτό θεωρείται ως ένας σημαντικότερος αισθητήρας, ο οποίος ανιχνεύει βακτήρια στον εντερικό βλεννογόνο και διεγείρει την αυτοφαγία ώστε να περιοριστούν και να απομακρυνθούν τα βακτήρια αυτά. Έτσι, απώλεια της λειτουργίας του μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία τοπικών αποκρίσεων στον εντερικό βλεννογόνο και ανεξέλεγκτη φλεγμονή (Zhang and Li, 2014, Kucharzik et al., 2006).

Το όφελος που προέκυψε από την ταυτοποίηση των γονιδίων και των γενετικών τόπων που εμπλέκονται στα ΙΦΝΕ είναι τεράστιο, καθώς προσεγγίζονται όλο και περισσότερο οι βιολογικοί οδοί που οδηγούν στην εμφάνιση των νοσημάτων αυτών (Ramos and Papadakis, 2019).

1.3.2 Περιβάλλον

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Οι πιο κύριοι παράγοντες, που θεωρούνται και ως παράγοντες κινδύνου, είναι το κάπνισμα, η διατροφή, τα φάρμακα, η γεωγραφική θέση, το κοινωνικό στρες, οι ψυχολογικοί παράγοντες (Zhang and Li, 2014) και η περιβαλλοντική μόλυνση (Ananthakrishnan et al., 2018).

Το κάπνισμα είναι ευρέως μελετημένο λόγω του παραδόξου που παρατηρείται. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν επιβεβαίωσαν ότι ενώ στη NC το κάπνισμα λειτουργεί ως παράγοντας κινδύνου, στην ΕΚ λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας που προάγει και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ύφεση της νόσου (Zhang and Li, 2014).

Ο ρόλος της διατροφής στην παθογένεια των ΙΦΝΕ αρχικά μελετήθηκε μέσω αναδρομικών μελετών, βασιζόμενων δηλαδή σε διατροφικές ανακλήσεις προ της ασθένειας. Για την μελέτη της επίδρασης των μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών λήφθηκαν υπόψη προοπτικές μελέτες Κοόρτης σε Ευρώπη και Βόρεια Αμερική (Ananthakrishnan et al., 2018). Όσον αφορά τα μακροθρεπτικά συστατικά, σε μία μεγάλη προοπτική ομάδα 170.776 γυναικών που παρακολουθήθηκαν για 26 χρόνια, οι γυναίκες οι οποίες προσλάμβαναν υψηλή ποσότητα *διαιτητικών ινών* είχαν μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν NC, σε σχέση με εκείνες που καταλάμβαναν μικρή ποσότητα. Πέρα από την συνολική πρόσληψη διαιτητικών ινών, σημαντικό ρόλο έπαιζε και η πηγή των ινών αυτών. Η αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών που προέκυπταν κυρίως από φρούτα και έπειτα από λαχανικά συσχετίστηκαν με μικρότερο κίνδυνο για NC, ενώ οι διαιτητικές ίνες που προέκυπταν από ολικής άλεσης προϊόντα δεν συσχετίστηκαν με κίνδυνο εμφάνισης νοσημάτων (Ananthakrishnan et al., 2013b). Σε δύο προοπτικές μελέτες Κοόρτης, η πρόσληψη *ω3-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων* συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο εμφάνισης ΕΚ, ενώ η πρόσληψη *ω6-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων* με αυξημένο κίνδυνο (Ananthakrishnan et al., 2014, de Silva et al., 2010). Η συσχέτιση των ΙΦΝΕ με την πρόσληψη πρωτεϊνών και υδατανθράκων είναι πιο περίπλοκη. Μόνο ορισμένες επιδημιολογικές ομάδες ανέφεραν υψηλότερο κίνδυνο προσβολής ΙΦΝΕ λόγω δίαιτας πλούσιας σε *ζωική πρωτεΐνη*, δεν

υπήρχαν άλλες μελέτες. Η συσχέτιση μεταξύ δίαιτας και κινδύνου εμφάνισης ΙΦΝΕ είναι παρούσα και για τη διατροφή προ διάγνωσης της ασθένειας, αλλά και για την εφηβική διατροφή ανεξάρτητα της διατροφής κατά την ενηλικίωση (Ananthakrishnan et al., 2018). Εκτός από τα μακροθρεπτικά συστατικά και τα μικροθρεπτικά συστατικά μπορούν να τροποποιήσουν τον κίνδυνο εκδήλωσης ΙΦΝΕ. Τα μικροθρεπτικά συστατικά έχουν σημαντικούς ρόλους ως συνένζυμα που εμπλέκονται στη διατήρηση του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου ή επηρεάζουν άμεσα τις εντερικές ανοσοαποκρίσεις ή τη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου. Ένας σημαντικός συμπαράγοντας για διάφορες εντερικές μεταλλοπρωτεάσες, αποτελεί ο *ψευδάργυρος*. Ανεπάρκεια ψευδαργύρου συνδέεται με μειωμένη ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και αυξημένη διαπερατότητα. Σε μία προοπτική μελέτη Κοόρτης, η υψηλή πρόσληψη ψευδαργύρου συσχετίστηκε αντιστρόφως με κίνδυνο εμφάνισης NC σε γυναίκες (Ananthakrishnan et al., 2015). Μείωση του κινδύνου προκύπτει με ημερήσια πρόσληψη ψευδαργύρου μέχρι 16mg, διπλάσια ποσότητα από την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου φάνηκε να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας, χειρουργικής επέμβασης και επιπλοκών, τόσο σε NC όσο και σε ΕΚ. Αποκατάσταση των επιπέδων ψευδαργύρου στα φυσιολογικά επίπεδα έδειξε βελτίωση των αποτελεσμάτων και μείωση διαπερατότητας του εντέρου (Ananthakrishnan et al., 2018). Η *βιταμίνη D*, αν και ο γνωστός της ρόλος αφορά τον μεταβολισμό του ασβεστίου και την σύνδεσή της με τα οστά, εμπλέκεται και στο ανοσολογικό κομμάτι. (Zhang and Li, 2014). Από μελέτη διαπιστώθηκε πως σε ασθενείς με ΙΦΝΕ συχνή ήταν η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και πως χαμηλή βιταμίνη D συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ (Leslie et al., 2008). Σε προοπτική μελέτη Κοόρτης, γυναίκες με υψηλά επίπεδα βιταμίνης D είχαν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης NC, ακόμη και μετά από προσαρμογές που έγιναν λαμβάνοντας υπόψιν συγχυτικούς παράγοντες (Ananthakrishnan et al., 2012b). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε με 3.127 ασθενείς με ΙΦΝΕ, συγκρίθηκαν οι ασθενείς που είχαν επίπεδα βιταμίνης D μεγαλύτερα από 30ng σε σχέση με ασθενείς που είχαν επίπεδα μικρότερα από 20ng. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυτοί με τα μικρότερα επίπεδα εμφάνιζαν υψηλότερο κίνδυνο για χειρουργικές επεμβάσεις και νοσηλείες που αφορούν τα ΙΦΝΕ (Ananthakrishnan et al., 2013a). Σημαντικό είναι το γεγονός πως όσοι ασθενείς αρχικά είχαν ανεπαρκή επίπεδα της βιταμίνης αλλά στην πορεία κατάφεραν να επιτύχουν φυσιολογικά επίπεδα είχαν σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης από εκείνους που παρέμεναν με ανεπαρκή επίπεδα

(Ananthakrishnan et al., 2018). Κλείνοντας το κομμάτι της διατροφής, παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΙΦΝΕ μπορεί να μην αποτελούν μόνο συστατικά που υπάρχουν φυσικά στα τρόφιμα, είτε μακροθρεπτικά είτε μικροθρεπτικά, αλλά ακόμη και άλλα συστατικά τα οποία μπορεί να προκύπτουν από την επεξεργασία των τροφίμων αυτών, όπως είναι για παράδειγμα οι γαλακτωματοποιητές. Πειραματικές μελέτες που μελέτησαν γαλακτωματοποιητές έδειξαν ότι δύο γαλακτωματοποιητές, πιο συγκεκριμένα η καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη (CMC) και το πολυσορβικό 80 (P80), αλλοιώνουν το μικροβίωμα στο έντερο προς δημιουργία μίας προφλεγμονώδους κατάστασης αυξάνοντας τα επίπεδα της βιοδραστικής φλαγκελλίνης εντός μίας μόνο ημέρας (Chassaing et al., 2017, Chassaing et al., 2015).

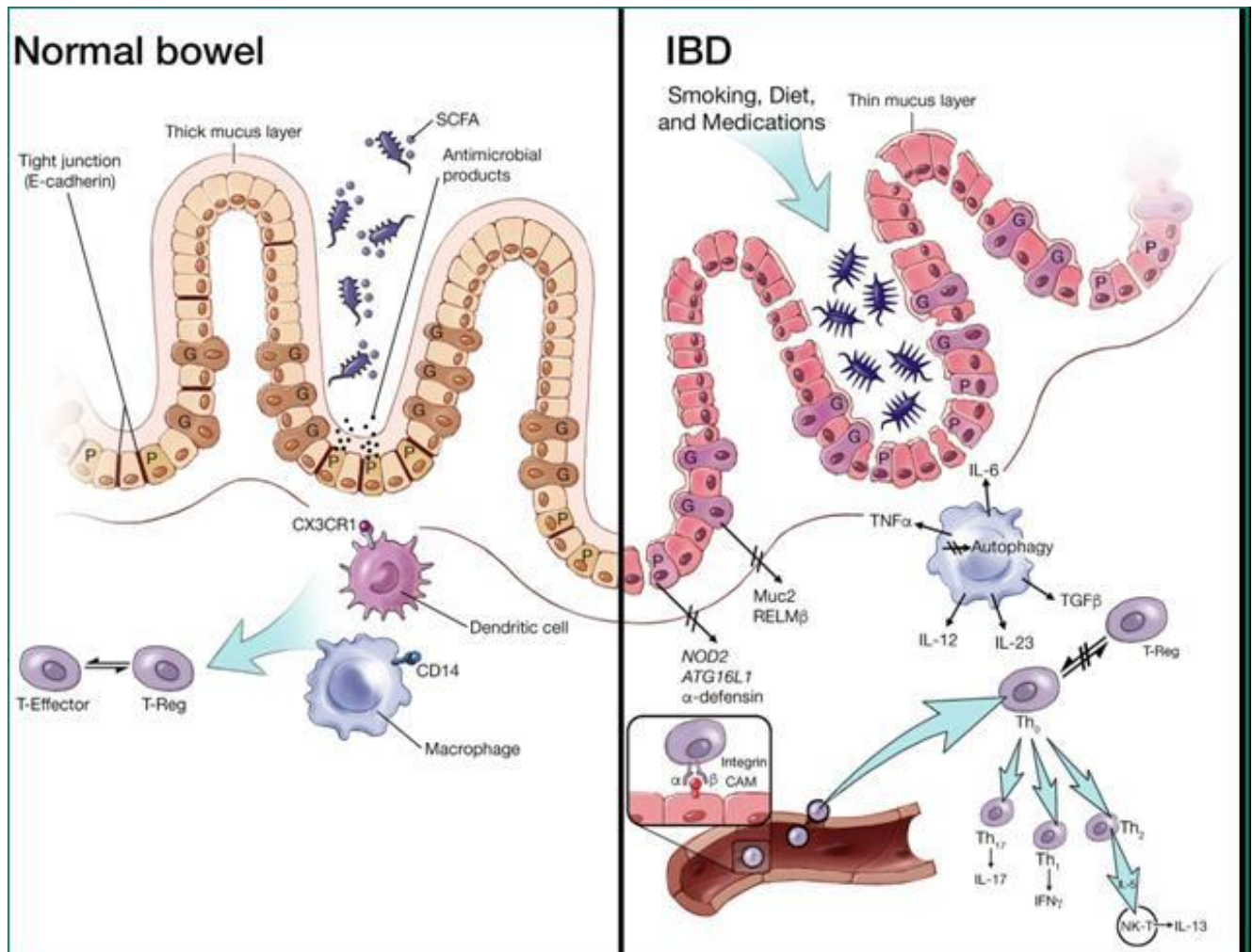
Άλλος ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που συσχετίζεται με την εκδήλωση των νοσημάτων είναι τα φάρμακα και συγκεκριμένα τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ). Τα φάρμακα αυτά συγκαταλέγονται ανάμεσα σε αυτά που καταναλώνονται συχνότερα και είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με γαστρικά ή δωδεκαδακτυλικά έλκη. Μελέτες αποδεικνύουν και σύνδεσή τους σε σχέση με έναρξη εμφάνισης ή υποτροπή στα ΙΦΝΕ. Οι πιθανοί μηχανισμοί συσχέτισης των ΜΣΑΦ με τα ΙΦΝΕ είναι δύο. Πρώτον, η μη επιλεκτική αναστολή της κυκλοοξυγενάσης (COX), η οποία μειώνει τη σύνθεση προστατευτικών προσταγλανδινών. Πειράματα σε ποντικούς έδειξαν 75% μείωση στην παραγωγή προσταγλανδίνης E2 με χορήγηση ΜΣΑΦ. Δεύτερον, παρατηρείται κυτταροσκελετική διάσπαση και αυξημένη διαπερατότητα βλεννογόνου, τα οποία περιλαμβάνουν ενεργοποίηση βακτηρίων του εντέρου και αποσύνδεση της μιτοχονδριακής οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (Ananthakrishnan et al., 2018). Προοπτική μελέτη Κοόρτης αξιολόγησε τη χρήση ασπιρίνης και ΜΣΑΦ σε σχέση με την συχνότητα εμφάνισης NC και ΕΚ. Παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης και των δύο νοσημάτων σε άτομα που κατανάλωναν συχνότερα ΜΣΑΦ. Σε σχέση με μη χρήστες, οι γυναίκες που χρησιμοποιούσαν ΜΣΑΦ τουλάχιστον 15 ημέρες τον μήνα είχαν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης NC και ΕΚ. Παρομοίως, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΙΦΝΕ με παρατεταμένη διάρκεια χρήσης ΜΣΑΦ πάνω από 6 έτη. Ουσιαστικά, δε φάνηκε συσχετισμός μεταξύ της δόσης, της διάρκειας ή της συχνότητας χρήσης της ασπιρίνης και κινδύνου για ΙΦΝΕ, παρ' όλα αυτά η υψηλή δόση σε παρατεταμένη διάρκεια και συχνή χρήση ΜΣΑΦ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ (Ananthakrishnan et al., 2012a). Άλλες μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με χορήγηση ΜΣΑΦ για παρακολούθηση πιθανών επιβλαβών επιπτώσεων. Μελέτη σε

791 άτομα με ΙΦΝΕ σε ύφεση παρακολούθηθηκαν. Από αυτούς 247 ασθενείς με NC και 89 με ΕΚ ανέφεραν χρήση ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς με NC που χρησιμοποιούσαν ΜΣΑΦ 5 φορές και περισσότερες τον μήνα είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν έξαρση κατά την παρακολούθηση, ενώ στους ασθενείς με ΕΚ δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη νόσο (Long et al., 2016). Σε μία άλλη προοπτική μελέτη, ανατέθηκε τυχαία χορήγηση αναλγητικής παρακεταμόλης μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ ή συμβατικών ΜΣΑΦ (ναπροξένη, δικλοφενάκη, ινδομεθακίνη) σε ασθενείς με NC και ΕΚ για χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ, αλλά όχι η παρακεταμόλη, συσχετίστηκαν με ποσοστό 28% υποτροπής της νόσου εντός εννιά ημερών μετά την κατάποση (Takeuchi et al., 2006). Για τη μελέτη της επίδρασης των επιλεκτικών αναστολέων COX2 στην υποτροπή των ΙΦΝΕ, πραγματοποιήθηκε μελέτη σε 222 ασθενείς με ΕΚ που λάμβαναν τυχαία είτε celecoxib 200mg είτε εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες. Στην πρώτη περίπτωση, παρατηρήθηκε 3% επιδείνωση της νόσου μέχρι την 14 ημέρα, ενώ στη δεύτερη 4%, μη στατιστικά σημαντική διαφορά, γεγονός που υποδηλώνει πως η επιλεκτική αναστολή των COX2 δεν σχετίζεται με υποτροπή των νόσων (Sandborn et al., 2006).

Παράγοντας που θεωρείται ότι συσχετίζεται με την παθογένεια των ΙΦΝΕ σε μεγάλο βαθμό είναι το στρες (Zhang and Li, 2014). Μελέτη έδειξε ότι άτομα με χαμηλότερα επίπεδα στρες είχαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Bitton et al., 2008). Άλλη μελέτη ενίσχυσε την αντίληψη αυτή, συμπεραίνοντας πως τα συστατικά της διάθεσης του αντιληπτού στρες, κατάθλιψη και άγχος, διαδραμάτισαν ισχυρό ρόλο στην επιδείνωση των ΙΦΝΕ (Camara et al., 2011). Αναδρομική μελέτη παρατήρησε μείωση υποτροπών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με μείωση του στρες και χορήγηση αντικαταθλιπτικών που επηρέασαν θετικά την πορεία των νοσημάτων αυτών (Goodhand et al., 2012). Βέβαια, υπαρκτές είναι και οι μελέτες που δεν δείχνουν κανένα όφελος από διεξαγωγή ψυχολογικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (Timmer et al., 2011).

Οικολογικά και επιδημιολογικά δεδομένα, που έχουν συλλεχθεί πρόσφατα, δείχνουν ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να συμβάλει στον κίνδυνο για NC και ΕΚ. Η συχνότητα της νόσου στις αναπτυσσόμενες χώρες αυξάνεται παράλληλα με την ανάπτυξη της βιομηχανοποίησης (Zhang and Li, 2014). Η βραχυχρόνια έκθεση του εντέρου σε ατμοσφαιρική ρύπανση, οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και αυξημένη ανοσοαπόκριση. Μακροχρόνια έκθεση του εντέρου στην ατμοσφαιρική ρύπανση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση στην έκφραση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (Ananthakrishnan et al., 2018). Στο δίκτυο υγείας στο Ηνωμένο

Βασίλειο μελετήθηκαν τα επίπεδα μόλυνσης του ατμοσφαιρικού αέρα σε σχέση με τα ΙΦΝΕ. Αυτό που διαπιστώθηκε είναι ότι τα επίπεδα NO₂ προκαλούσαν αύξηση στον κίνδυνο για NC σε ηλικία κάτω των 23 ετών, ενώ τα επίπεδα SO₂ συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο για ΕΚ (Karlan et al., 2010). Σε άλλη μελέτη, φάνηκε πως η συνολική εκπομπή ρύπων συνδέθηκε με αυξημένα ποσοστά νοσηλείας για ΙΦΝΕ. Έτσι, προκύπτει ως απόρροια ότι η ρύπανση του ατμοσφαιρικού αέρα μπορεί να επηρεάσει τις ασθένειες αυτές (Zhang and Li, 2014).



Εικόνα 3: Επίδραση περιβάλλοντος στην αιτιοπαθογένεια της νόσου (Ramos and Papadakis, 2019)

1.3.3 Εντερική μικροχλωρίδα

Η εντερική μικροχλωρίδα, ή αλλιώς εντερικό μικροβίωμα, φαίνεται να παίζει ρόλο τόσο στη διατήρηση της υγείας, όσο και στον κίνδυνο για εμφάνιση ΙΦΝΕ. Η αλλαγή που συμβαίνει στο φυσιολογικό εντερικό μικροβίωμα ονομάζεται δυσβίωση. Κανονικά, το μικροβίωμα του εντέρου

ποικίλει κατά μήκος και εγκάρσια του γαστρεντερικού σωλήνα σε κάθε μεμονωμένο άτομο (Ananthakrishnan et al., 2018). Στον άνθρωπο, εμφανίζονται στο σύνολο 1150 είδη βακτηρίων, ωστόσο στον καθέναν υπάρχουν περίπου 160 είδη. Το μικροβίωμα εγκαθίσταται στο έντερο εντός των πρώτων 2 εβδομάδων και στη συνέχεια μένει κατά κύριο λόγο σταθερό (Zhang and Li, 2014), μέχρι που ξεκινάει να μειώνεται στους ηλικιωμένους (Fiocchi, 2015). Περίπου το ένα τρίτο των βακτηρίων των κοπράνων είναι κληρονομικά. Βέβαια, έκθεση σε διάφορους παράγοντες, όπως λοιμώξεις, διατροφικές αλλαγές, φάρμακα και ξενοβιοτικά, μπορούν να μεταβάλουν τη σύσταση αυτή (Ananthakrishnan et al., 2018). Πληθώρα μελετών έχουν εξετάσει το μικροβίωμα του εντέρου σε ασθενείς με NC και EK σε τμήματα του εντέρου όπου υπήρχε φλεγμονή και σε τμήματα στα οποία δεν υπήρχε. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δείχνουν ότι η μικροχλωρίδα στους ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι πιο ασταθής σε σχέση με τους υγιείς ανθρώπους. Στο έντερο των υγιών ατόμων, τα βακτήρια που κυριαρχούν είναι τα Firmicutes και τα Bacteroidetes phyla και συμβάλλουν στην παραγωγή επιθηλιακών μεταβολικών υποστρωμάτων. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ αυτά τα βακτήρια φαίνεται να εμφανίζουν μία έλλειψη. Η NC εμφανίζει μία μείωση των Firmicutes και μία αύξηση των *Escherichia coli* (*E. coli*), ενώ η EK εμφανίζει μία μείωση του *Clostridium spp* και μία αύξηση επίσης των *E. coli*. Στο υγιές κόλον, υπάρχει μία συνεχής επίστρωση βλέννας η οποία αποτελείται από δύο στρώματα. Πρώτον, το εξωτερικό που είναι ένα χαλαρά προσκολλημένο στρώμα και είναι καλό για την βακτηριακή ανάπτυξη και δεύτερον, το εσωτερικό που είναι ένα σφιχτά προσκολλημένο αποστειρωμένο στρώμα. Στα ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα στην NC, παρατηρείται αύξηση των βακτηρίων που βρίσκονται στην προσκολλημένη βλέννα στο κόλον. Όσον αφορά συγκεκριμένα την αύξηση του *E. coli*, υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν ότι η αύξησή του στον ειλεό και στο κόλον έχει πρωτεύοντα παθογόνο ρόλο κυρίως στην NC. Έχει βρεθεί στη νόσο ένας προσκολλημένος και διεισδυτικός φαινότυπος του *E. coli* (AIEC) που προκαλεί διείσδυση των βακτηρίων στα επιθηλιακά κύτταρα και αναδιπλασιασμό τους εντός των μακροφάγων (Zhang and Li, 2014). Σε ζωικά μοντέλα εντερικής μόλυνσης, όπως λοίμωξη από σαλμονέλα, η λοίμωξη υποχωρεί μόλις αποκατασταθεί η φυσιολογική μικροχλωρίδα.

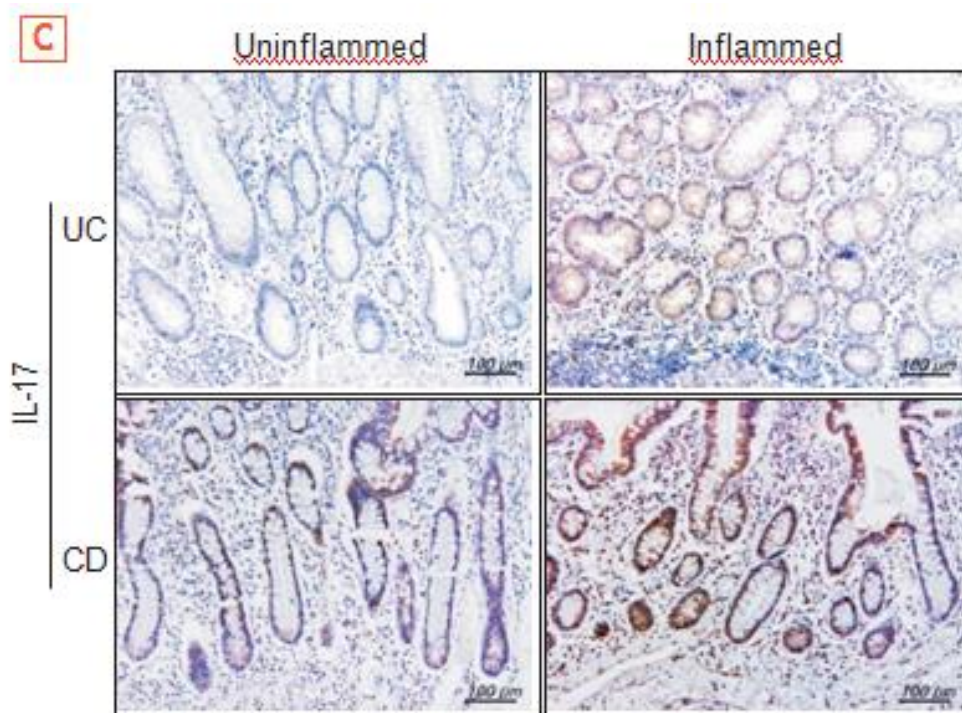
1.3.4 Ανοσολογική απάντηση

Η προσπάθεια κατανόησης της παθογένειας των ΙΦΝΕ, τα τελευταία χρόνια, έχει επικεντρωθεί στη μελέτη της ανοσίας, με μελέτες να υποδεικνύουν ότι δυσλειτουργίες στην

έμφυτη και επίκτητη ανοσία επηρεάζουν τη φλεγμονώδη απόκριση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Οι δύο κύριοι τύποι ΙΦΝΕ, NC και ΕΚ, χαρακτηρίζονται από διαφορετικές μορφές φλεγμονής. Η NC θεωρείται ότι προκύπτει από απόκριση των βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων 1 (Th1), ενώ η ΕΚ από τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα 2 (Th2). Επίσης, τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα 17 (Th17) φαίνεται να εμπλέκονται στη φλεγμονώδη απάντηση. Η ανοσία χωρίζεται σε δύο τύπους, την έμφυτη και την επίκτητη ανοσία.

Όσον αφορά την έμφυτη ανοσία, αποτελεί την πρώτη άμυνα του οργανισμού έναντι των παθογόνων παραγόντων. Δεν είναι εξειδικευμένη, γι' αυτόν τον λόγο ανταποκρίνεται εντός ολίγων λεπτών ή ωρών στα ερεθίσματα που εκτίθεται ο οργανισμός. Αυτός ο τύπος ανοσίας ενεργοποιείται από ένα πλήθος κυττάρων, πιο συγκεκριμένα από επιθηλιακά κύτταρα, από ουδετερόφιλα, από δενδριτικά κύτταρα, από μονοκύτταρα, από μακροφάγα και από "φυσικούς-φονείς" κύτταρα (NK κύτταρα). Αρχικά, αναγνωρίζονται τα μικροβιακά αντιγόνα από τους Toll-like υποδοχείς (TLRs) στην κυτταρική επιφάνεια και από τους υποδοχείς NOD-like στο κυτταρόπλασμα. Η έκφραση των υποδοχέων TLRs και NOD αποδεικνύεται ότι μεταβάλλονται σημαντικά στα άτομα με ΙΦΝΕ (Zhang and Li, 2014). Μελέτη έδειξε πως η συσσώρευση ουδετερόφιλων στον βλεννογόνο και η παραγωγή ιντερλευκίνης 1β (IL-1β) και ιντερλευκίνης 8 (IL-8), ως απάντηση σε τραύμα, μειώνονται μόνο σε ασθενείς με NC και όχι σε αυτούς με ΕΚ (Marks et al., 2006). Μεταλλάξεις στο γονίδιο NOD2, που είναι πιο συχνές στη NC, προκαλούν μειωμένη ικανότητα του εντέρου να ανταποκρίνεται στα λιποπολυσακχαρίδια του τοιχώματος των βακτηρίων (LPS) και πιο συγκεκριμένα επάγονται μεταλλάξεις που αφορούν απώλεια ή διάρρηξη του τοιχώματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, να μειώνεται η παραγωγή αντιβακτηριδιακών παραγόντων και να αυξάνεται η μικροβιακή εισβολή παθογόνων που οδηγούν στην αύξηση ευαισθησίας της νόσου. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν πως μεταλλάξεις στο NOD2 οδηγούν σε έλλειψη αναστολής της διέγερσης των TLR2 και έτσι σε ενεργοποίηση φλεγμονωδών οδών και υπερβολικών αντιδράσεων Th1. Η ιντερλευκίνη 23 (IL-23) είναι η βασική κυτταροκίνη και στην έμφυτη και στην επίκτητη ανοσία. Έχει κεντρικό ρόλο στην πρόωρη απόκριση κατά των μικροβίων. Πολυμορφισμοί στην IL-23 έχουν συσχετιστεί τόσο σε NC όσο και σε ΕΚ, έτσι φαίνεται να αποτελεί ένα κοινό φλεγμονώδες μόριο στην χρόνια φλεγμονή του εντέρου. Το μόριο αυτό έχει αποδειχτεί ότι επάγει την παραγωγή των Th17.

Όσον αφορά την επίκτητη ανοσία, σε αυτήν την περίπτωση η ανοσολογική απάντηση είναι εξειδικευμένη και για αυτόν τον λόγο απαιτεί αρκετές ημέρες για να ανταποκριθεί. Εξαρτάται από τον τύπο και τον αριθμό των Τ-λεμφοκυττάρων. Τα κύτταρα Th1 που προκαλούνται από την ιντερλευκίνη 12 (IL-12) παράγουν υψηλή ποσότητα ιντερφερόνης γ (IFN-γ), ενώ τα κύτταρα Th2 απελευθερώνουν IL-4, IL-5 και IL-13. Έχει αποδειχθεί ότι μη φυσιολογικές αποκρίσεις στα Th1 προκαλούν εντερική φλεγμονή στη NC, καθώς παράγουν υψηλότερες ποσότητες IL-2 και IFN-γ σε σχέση με τα αντίστοιχα κύτταρα των υγιών ή των ασθενών με ΕΚ. Επίσης, σε άτομα με ΕΚ, τα NK κύτταρα απελευθερώνουν υψηλότερες ποσότητες IL-13, που προκαλείται από τα Th2 κύτταρα, σε σχέση με τους υγιείς ή τους ασθενείς με NC. Συμπερασματικά, θεωρείται πως η NC χαρακτηρίζεται από ανοσοαπόκριση στα Th1 κύτταρα, ενώ η ΕΚ από τα Th2 κύτταρα. Τα Th17 κύτταρα είναι μία υποκατηγορία των Τ-λεμφοκυττάρων που χαρακτηρίζεται από παραγωγή υψηλών ποσοτήτων IL-17A, IL-17F, IL-21 και IL-22. Αυτά προκαλούνται από έναν συνδυασμό IL-6 και παράγοντα ανάπτυξης μετασχηματισμού β (TGF-β) και η ανάπτυξή τους προάγεται από την IL-23. Η επίδραση των Th17 και ιδιαίτερα της IL-17A έχει μελετηθεί εκτενώς. Παρατηρήθηκε εμφανής αυξημένη συγκέντρωση IL17A στον εντερικό βλεννογόνο τόσο σε NC όσο και σε ΕΚ, σε σχέση με τους υγιείς (Zhang and Li, 2014).



Εικόνα 4: Επίδραση της ιντερλευκίνης 17 (IL-17) στο κόλον ασθενών με ΙΦΝΕ (Lee et al., 2018)

1.4 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

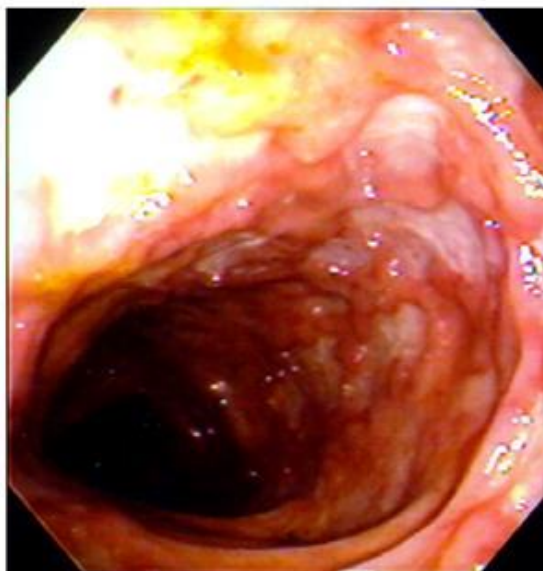
Τόσο η NC όσο και η ΕΚ, αποτελούν φλεγμονώδεις διαταραχές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από περιόδους εναλλαγής υφέσεων και εξάρσεων διαφορετικής χρονικής διάρκειας (Prosberg et al., 2016). Αν και οι δύο αυτές παθήσεις εμφανίζουν αρκετά παρόμοια χαρακτηριστικά, ωστόσο διαφέρουν ως προς τη θέση και τη φύση των φλεγμονωδών μεταβολών. Πιο συγκεκριμένα, η NC είναι μία παθολογική κατάσταση που μπορεί να πλήξει τον γαστρεντερικό βλεννογόνο σε όλη την έκταση της γαστρεντερικής οδού, από το στόμα μέχρι το ορθό, σε ασυνεχή τμήματα αυτού. Η ΕΚ από την άλλη περιορίζει την εκδήλωσή της στο παχύ έντερο στο κόλον, πλήττοντας ένα συνεχόμενο μέρος του παχέος εντέρου, δεν εμφανίζονται δηλαδή ασυνεχή τμήματα. Επίσης, σε μικροσκοπικό επίπεδο, η NC επηρεάζει ολόκληρο το τοίχωμα του εντέρου, ενώ η ΕΚ περιορίζεται στην επιθηλιακή στιβάδα του εντέρου (Fakhoury et al., 2014).

Η NC διακρίνεται σε τύπους ανάλογα με τις επιπλοκές που αναπτύσσονται. Οι επιπλοκές αυτές είναι η δημιουργία συριγγίων, έτσι προκύπτει ο συριγγοποιός τύπος, η δημιουργία στενώσεων, έτσι προκύπτει ο στενωτικός τύπος και η δημιουργία αποστημάτων. Η ανατομική εντόπιση και η συμπεριφορά της νόσου με την πάροδο του χρόνου μεταβάλλονται. Κατά τη διάγνωση, η νόσος εντοπίζεται στον τελικό ειλεό σε ποσοστό 47%, στο κόλον σε ποσοστό 28%, στον ειλεό και στο κόλον σε ποσοστό 21% και στον ανώτερο γαστρεντερολογικό σωλήνα σε ποσοστό 3%. Στο 70% των ασθενών η νόσος είναι μη στενωτική και μη διεισδυτική, σε ποσοστό 17% στενωτική και σε ποσοστό 13% διεισδυτική (εμφάνιση συριγγίων ή αποστημάτων ή και των δύο). Η κλινική εικόνα της νόσου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανατομική εντόπιση της νόσου (Baumgart and Sandborn, 2007). Οι ασθενείς με NC εμφανίζουν πόνο στην κάτω δεξιά κοιλία, διάρροια, πυρετό, κόπωση (Feuerstein and Cheifetz, 2017) και αιμορραγία από το ορθό. Η διόγκωση που προκαλεί φράξιμο του εντέρου έχει ως αποτέλεσμα πάχυνση του τοιχώματος του εντέρου. Τέλος, εξαιτίας της κακής απορρόφησης που παρατηρείται, συχνά εκδηλώνονται προβλήματα που σχετίζονται με υποσιτισμό ή παρουσία διατροφικών ελλείψεων. Στην **Εικόνα 5** απεικονίζεται το φυσιολογικό έντερο σε σχέση με το φλεγμένον έντερο στην περίπτωση της NC.

Normal



Crohn's



Εικόνα 5: Απεικόνιση φυσιολογικού εντέρου και εντέρου στην NC (Braus and Elliott, 2009)

Σύμφωνα με την ανατομική εντόπιση της ΕΚ στο κόλον, οι ασθενείς μπορεί να έχουν πρωκτίτιδα, κολίτιδα αριστερής πλευράς που περιλαμβάνει το σιγμοειδές κόλον με ή χωρίς την συμμετοχή του κατιόντος κόλον ή να έχουν πανκολίτιδα, δηλαδή να πλήττεται ολόκληρο το κόλον. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν φλεγμονή και στον ειλεό, γεγονός που περιπλέκει ακόμη περισσότερο τη διάκριση της ΕΚ από την NC. Τα τυπικά συμπτώματα που εμφανίζονται είναι αιματηρές κενώσεις, κυρίως μεταγευματικά και κατά τις βραδινές ώρες, διέλευση πύον, βλέννας ή και των δύο, κοιλιακές κράμπες κατά τις κινήσεις του εντέρου (Baumgart and Sandborn, 2007), πόνος στην κάτω αριστερό μέρος της κοιλιάς και διάρροια (Fakhoury et al., 2014). Σοβαρά συμπτώματα δεν είναι τόσο συχνά στην πρωκτίτιδα και στην κολίτιδα αριστερής πλευράς (Baumgart and Sandborn, 2007).

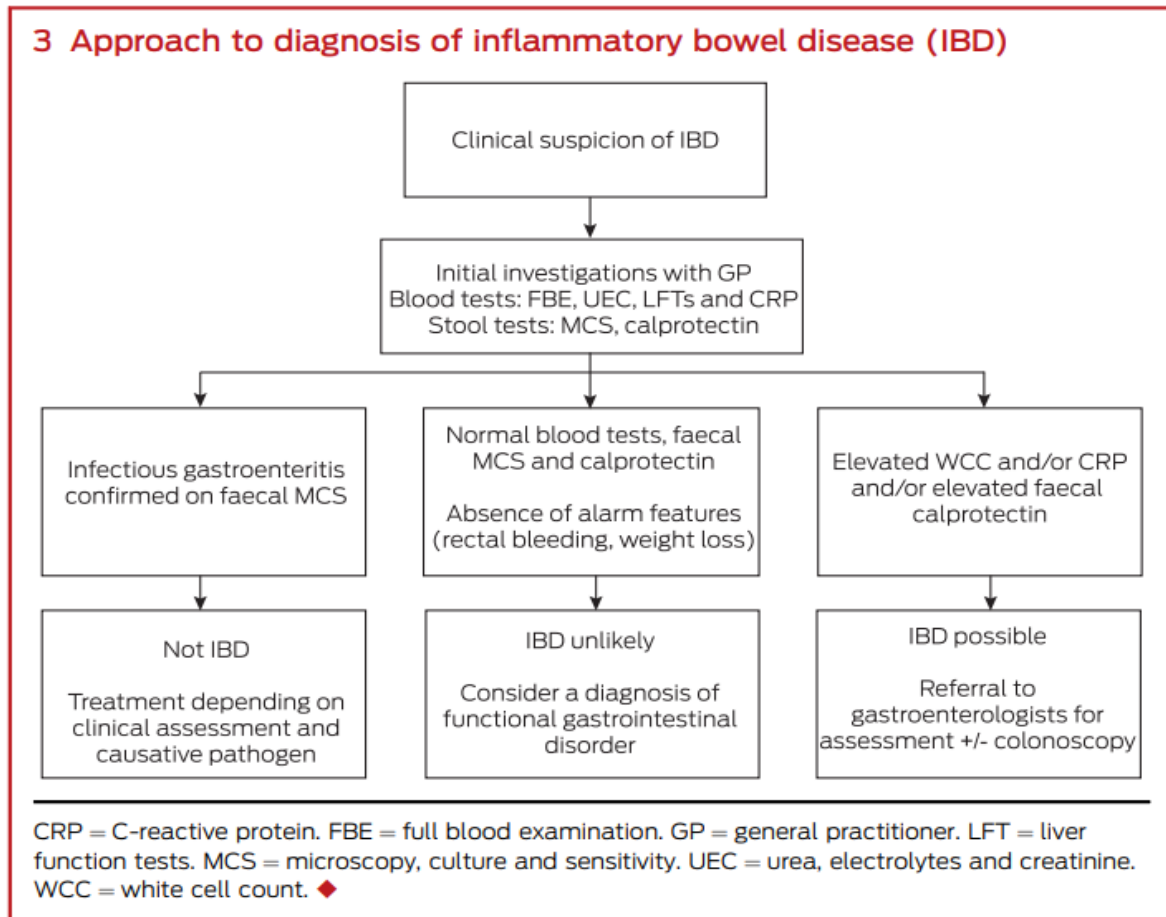
Ωστόσο, οι εκδηλώσεις τόσο από την NC όσο και από την ΕΚ, δεν περιορίζονται αποκλειστικά στο έντερο αλλά εμφανίζονται και εξωεντερικά. Το 47% των ασθενών με ΙΦΝΕ πάσχουν από μη εντερικές διαταραχές. Τα όργανα που εμφανίζουν συνηθέστερα επιπλοκές είναι το δέρμα, τα μάτια, οι αρθρώσεις, η χοληφόρος οδός και οι μύες (Boirivant and Cossu, 2012). Χαρακτηριστική στη νόσο είναι η απώλεια βάρους που οφείλεται στην κακή απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών στον γαστρεντερικό σωλήνα και στον υποσιτισμό λόγω ανορεξίας και

κοιλιακής δυσφορίας. Επίσης, αυτό έχει ως συνέπεια καθυστερημένη ανάπτυξη και σεξουαλική ωρίμανση στα παιδιά. Στη NC η καθυστερημένη ανάπτυξη είναι πιο συχνή σε σχέση με την ΕΚ, εξαιτίας της μεγαλύτερης έκτασης που πλήττει η νόσος στον γαστρεντερικό σωλήνα και έτσι και της μεγαλύτερης μη απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών. Οι αρθραλγίες και η αρθρίτιδα εμφανίζονται συχνά στη νόσο, μερικές φορές προηγούνται και των εντερικών εκδηλώσεων. Συνήθως συμπίπτουν με τη δραστηριότητα της νόσου και βελτιώνονται με ιατρική θεραπεία της εντερικής φλεγμονής. Σημαντικές βλάβες αποτελούν και οι βλεννογονοδερματικές βλάβες. Τα στοματικά έλκη είναι συνήθη στα ΙΦΝΕ, αν και προκαλούν ελάχιστη ενόχληση προκαλούν περιστασιακά εξουθενωτικό πόνο. Η εμφάνισή τους είναι παράλληλη με τη δραστηριότητα της νόσου και η θεραπεία τους κατευθύνεται στην υποκείμενη ασθένεια. Το οζώδες ερύθημα περιλαμβάνεται στις δερματικές εκδηλώσεις και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη επώδυνων, σκληρών και κόκκινων οζιδίων στο δέρμα. Το οζώδες ερύθημα είναι πιο συνηθισμένο στη NC και εμφανίζεται συνδυαστικά με την ενεργή εντερική φλεγμονή. Οι οφθαλμολογικές επιπλοκές είναι αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου ή της χρόνιας θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Η επισκληρίτιδα συνήθως σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου και παρουσιάζεται ως ερύθημα του επιπεφυκότος, αίσθημα καψίματος και φωτοφοβία. Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι μία χρόνια χολοστατική νόσος του ήπατος, της οποίας η εμφάνιση σχετίζεται και με την ΕΚ. Τα νεφρά επίσης επηρεάζονται από την νόσο. Η νεφρολιθίαση εκδηλώνεται στην ΕΚ ως λίθοι ουρικού οξέος και στη NC ως λίθοι οξαλικού οξέος. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή προκαλεί υπερασβεστιουρία που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της επιπλοκής αυτής. Τέλος, μπορούν να εμφανιστούν και οστικές ανωμαλίες, με την οστεοπενία να είναι ο κύριος εκπρόσωπος. Μπορεί να προκύψει λόγω παρατεταμένης χρήσης κορτικοστεροειδών και να οδηγεί σε χαμηλή οστική πυκνότητα, που αυξάνει την πιθανότητα θραύσεων των οστών (Hendrickson et al., 2002).

1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΙΦΝΕ

Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι υψίστης σημασίας, από τους ιατρούς, ώστε να προληφθούν εκδηλώσεις σοβαρών επιπλοκών και ασθενειών. Στη NC, η καθυστερημένη διάγνωση οδηγεί σε συσσωρευτική βλάβη του εντέρου, ίνωση και αναπηρία. Στην ΕΚ, η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπεία μειώνουν τον μακροχρόνιο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου και την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση. Όπως συνοψίζεται και στο **Σχήμα 1**, η

διάγνωση επιτυγχάνεται με έναν συνδυασμό προσεγγίσεων που περιλαμβάνουν κλινική εκτίμηση, αιματολογικές εξετάσεις, εξετάσεις κοπράνων, απεικόνιση και κολονοσκόπηση.



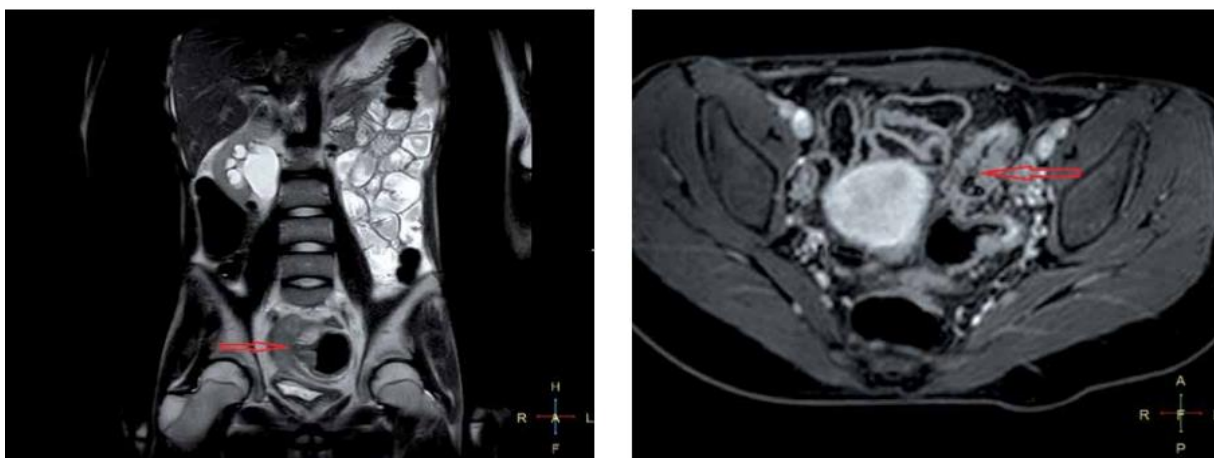
Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής διάγνωσης των ΙΦΝΕ (Wright et al., 2018)

Αρχικά, επιτυγχάνεται κλινική εκτίμηση συμπτωμάτων που μπορεί να προειδοποιήσουν τον γιατρό για πιθανή νόσο. Τα κλινικά συμπτώματα αυτά είναι το κοιλιακό άλγος και /ή διάρροια που συχνά συνοδεύεται με αίμα ή βλέννα. Τα συμπτώματα μπορεί να παρουσιάζουν διακυμάνσεις και να συνεχίζονται και κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ ως επί το πλείστον εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ένα ιστορικό συριγγίων ή αποστημάτων αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ΝΚ. Η παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων, εξανθημάτων, στοματικών ελκών, αρθραλγία, καθώς και ένα οικογενειακό ιστορικό της πάθησης μπορούν επίσης να προϋδεάσουν για διάγνωση ΙΦΝΕ.

Στα άτομα προς διάγνωση πραγματοποιούνται αιματολογικές εξετάσεις και εξετάσεις κοπράνων (Wright et al., 2018). Οι αιματολογικές εξετάσεις περιλαμβάνουν πλήρη αιματολογικό

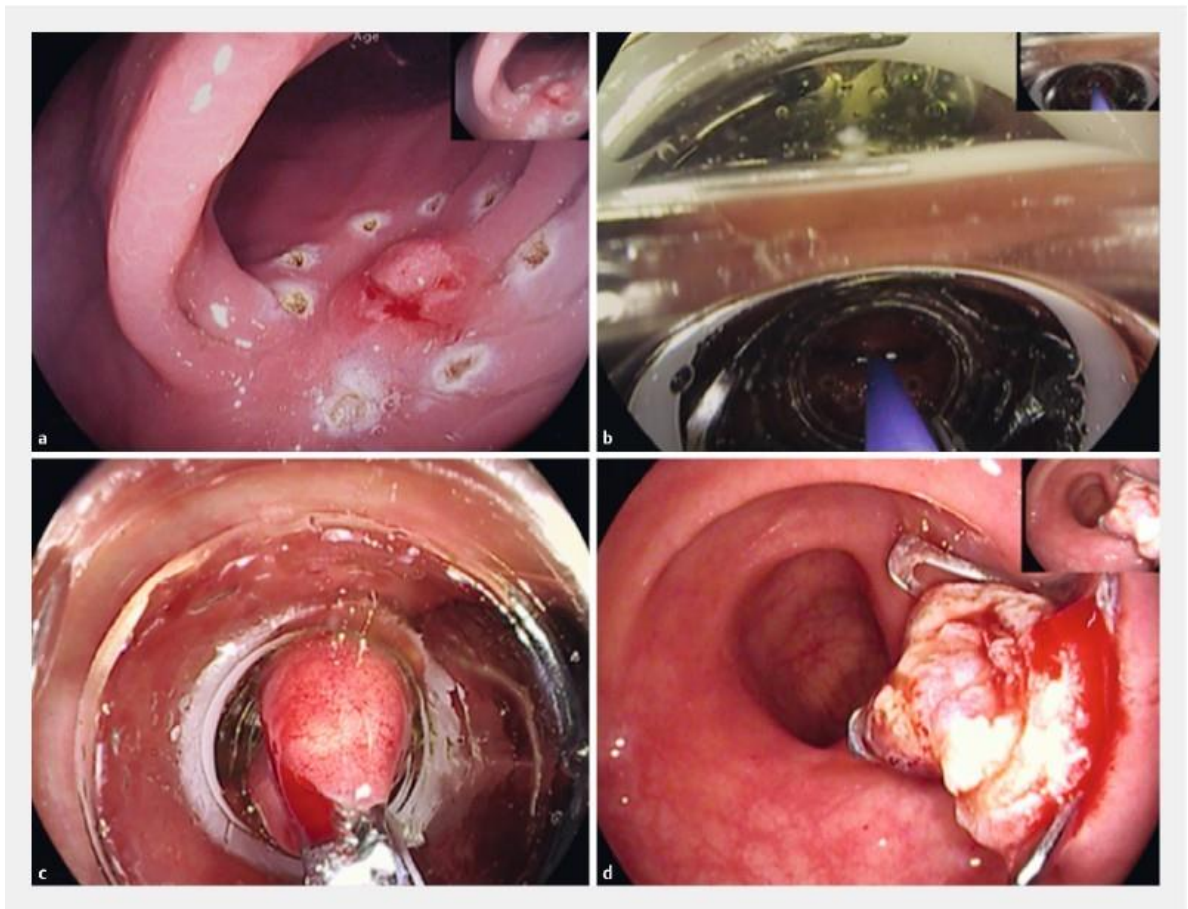
έλεγχο, φλεγμονώδεις δείκτες και μεταβολικό προφίλ με ηπατικά ένζυμα. Αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και μικροκυτταρική αναιμία υποδηλώνουν ΙΦΝΕ. Παρατηρούνται ακόμη, λιγότερο συχνά στην ΕΚ, αυξημένα επίπεδα ρυθμού καθίζησης των ερυθροκυττάρων και C αντιδρώσας πρωτεΐνης. Πιθανή είναι η υποαλβουμιναιμία και το χαμηλό επίπεδο σιδήρου στον ορό. Αυξημένα επίπεδα στα ηπατικά ένζυμα σημαίνουν περαιτέρω έλεγχο για πιθανή ηπατική νόσο. Νεότεροι ορολογικοί δείκτες, όπως είναι τα αντι-ουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα και τα αντισώματα αντι-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), ενισχύουν τη διάγνωση για ΙΦΝΕ και τον διαχωρισμό NC ή ΕΚ, χωρίς όμως να ορίζουν τη διάγνωση (Hendrickson et al., 2002). Οι εξετάσεις στα κόπρανα που γίνονται αφορούν την καλπροτεκτίνη, ένα κυτταροπλασματικό προϊόν που απελευθερώνεται από τα ουδετερόφιλα. Το μόριο αυτό αποτελεί μία νέα και χρήσιμη δοκιμασία για τη διαφοροποίηση των ΙΦΝΕ από τις άλλες λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές και προσφέρει βελτιωμένη ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση της νόσου. Επίπεδα καλπροτεκτίνης στα κόπρανα μεγαλύτερα των 50mg/g υποδηλώνουν ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσούν και πρέπει να ακολουθηθεί κολονοσκόπηση. Αντίστοιχα, επίπεδα καλπροτεκτίνης μικρότερα των 50mg/g σημαίνουν μικρή πιθανότητα διάγνωσης της νόσου.

Η απεικόνιση του εντέρου είναι μία μέθοδος η οποία μπορεί να ανιχνεύσει με ασφάλεια, εύκολα και αξιόπιστα την παρουσία φλεγμονής, ιδιαίτερα στη NC, γι' αυτό πρέπει να γίνεται τακτική επανεξέταση. Η συνεχόμενη χρήση αξονικής τομογραφίας (CT) έχει αθροιστική δράση στην έκθεση ακτινοβολίας και αυτό έχει αρνητικές συνέπειες στον οργανισμό. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται η μαγνητική τομογραφία (MRI) ή/και υπερηχογράφημα εντέρου. Η μαγνητική τομογραφία ζητείται ούτως ή άλλως από τον γαστρεντερολόγο για μία πιο ολοκληρωμένη εικόνα της ακριβούς θέσης της νόσου (**Εικόνα 6**). Το υπερηχογράφημα παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με τα άλλα δύο, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού κόστους, της φορητότητας, της διαθεσιμότητας, της αναπαραγωγιμότητας, της αξιολόγησης σε πραγματικό χρόνο και της απουσίας έκθεσης σε ακτινοβολία και νεφροτοξικών μέσων.



Εικόνα 6: Μαγνητική τομογραφία στο έντερο ασθενών με ΙΦΝΕ (Biernacka et al., 2019)

Ωστόσο, η κολονοσκόπηση παραμένει η χρυσή μέθοδος στη διάγνωση και την αξιολόγηση της νόσου (Wright et al., 2018). Η κολονοσκόπηση ορίζεται ως μία ελάχιστα επεμβατική ενδοσκοπική εξέταση του παχέος εντέρου και του τελικού λεπτού εντέρου με μία κάμερα ενσωματωμένη σε έναν ευλύγιστο σωλήνα ο οποίος διέρχεται μέσω του ορθού. Μπορεί να παρέχει οπτική διάγνωση, για παράδειγμα έλκη, πολύποδες και εξασφαλίζει την ευκαιρία βιοψίας ή την απομάκρυνση ύποπτων προσβολών (**Εικόνα 7**) (Kim et al., 2019). Αποτελεί ένα κρίσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση δυσπλασιών σε ασθενείς με ΕΚ. Όλοι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΕΚ που περιλαμβάνει το σιγμοειδές κόλον ή με NC στο παχύ έντερο πρέπει να εγγραφούν σε ένα σύστημα ενδοσκοπικής παρακολούθησης για τη διαλογή της δυσπλασίας του κόλον. Διαγνωστικός έλεγχος συνίσταται σε ασθενείς ανάλογα με τον χρόνο που πέρασε από τη διάγνωση, τη σοβαρότητα της νόσου, την ενδοσκοπική εμφάνιση, το ιστορικό προηγούμενης δυσπλασίας, την παρουσία ή απουσία πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου (Wright et al., 2018).

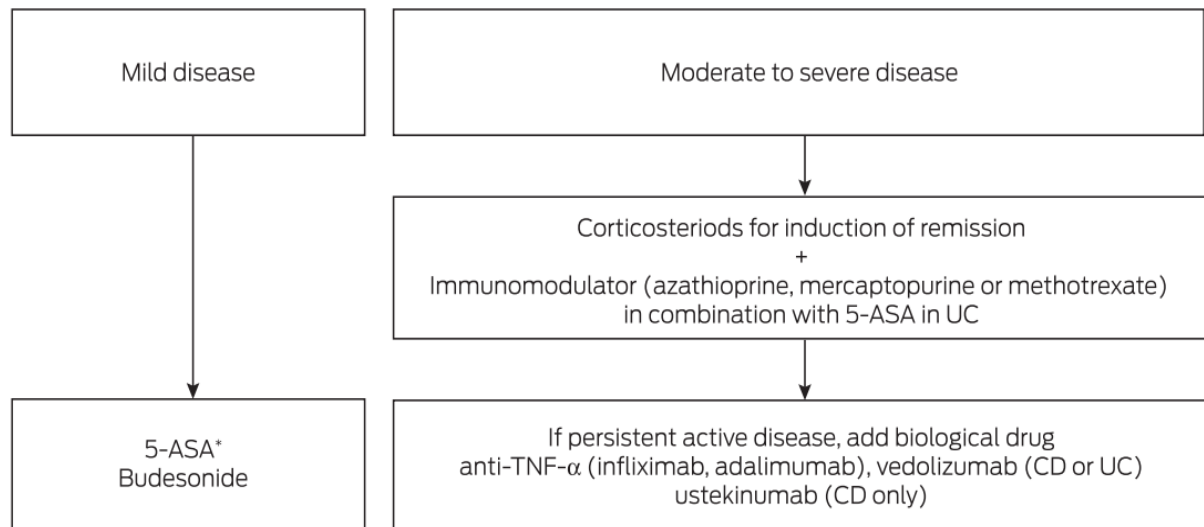


Εικόνα 7: Κολονοσκόπηση εντέρου (Vitali et al., 2018)

1.6 ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΙΦΝΕ

Η θεραπεία που εφαρμόζεται στα ΙΦΝΕ στοχεύει σε δύο παραμέτρους, πρώτον στην επαγωγή της ύφεσης της νόσου και δεύτερον στη διατήρηση της ύφεσης αυτής. Η επαγωγή της ύφεσης ιδανικά πρέπει να επέλθει εντός 3 μηνών, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί η βλάβη στο έντερο (Wright et al., 2018). Η αγωγή που θα ακολουθηθεί δεν θεραπεύει τη νόσο, ουσιαστικά δρα ανακουφιστικά στα συμπτώματα και προλαμβάνει επιπλοκές που θα αναπτύσσονταν. Η επιλογή της εξαρτάται από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο, όπως είναι η φλεγμονώδης δραστηριότητα, η εντόπιση της νόσου, η συμπεριφορά της νόσου, οι προηγούμενες επιπλοκές που εκδήλωσε το άτομο, η προτίμηση του ασθενούς και η ευαισθησία του σε πιθανές παρενέργειες (Stjernman, 2011). Στο **Σχήμα 2**, παρουσιάζεται μία συνιστώμενη προσέγγιση της θεραπείας σε σχέση με την σοβαρότητα της νόσου.

4 Approach to treatment of inflammatory bowel disease



5-ASA = 5-aminosalicylic acid. CD = Crohn disease. TNF = tumour necrosis factor. UC = ulcerative colitis.

* Evidence for 5-ASA for maintenance therapy in Crohn disease is limited. ♦

Σχήμα 2: Προσέγγιση θεραπείας της νόσου σε σχέση με την σοβαρότητά της (Wright et al., 2018)

Η πιο σημαντική θεραπεία για την επαγωγή της ύφεσης σε ενεργό νόσο είναι η λήψη κορτικοστεροειδών. Τα κορτικοστεροειδή πρέπει όμως να χορηγούνται ως μέρος μιας θεραπευτικής στρατηγικής. Για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ, η πρεδνιζολόνη λαμβάνεται σε ποσότητα 40-60mg ημερησίως για διάστημα 4-6 εβδομάδων. Μεγαλύτερη περίοδος λήψης είναι ανούσια στη θεραπεία της νόσου.

Για τη θεραπεία ήπιας ή μέτριας ΕΚ, τα φάρμακα που βασίζονται στο 5-αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA) χρησιμοποιούνται κατά κόρον, με την προϋπόθεση ότι χορηγούνται σε κατάλληλες δόσεις (3g ημερησίως). Σε αυτά τα φάρμακα συγκαταλέγονται η σουλφασαλαζίνη και η μεσαλαζίνη, οι οποίες στις απαραίτητες δόσεις (1g ημερησίως) λαμβάνονται και για πρόληψη υποτροπής της νόσου. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται κυρίως για κολίτιδα και πρωκτίτιδα και μπορούν είτε να χορηγηθούν μόνα τους είτε συνδυαστικά με άλλα από του στόματος φάρμακα. Εάν αποτύχει η επαγωγή της ύφεσης της νόσου με αυτήν την κατηγορία φαρμάκου πρέπει ο κλινικός αρχικά να εξασφαλίσει ότι η συνιστώμενη δόση λαμβάνεται ορθά και ότι ο ασθενής συμμορφώνεται με την θεραπεία. Εάν και πάλι η νόσος συνεχίζει να είναι ενεργή, τότε είναι πιθανή η χορήγηση άλλης κατηγορίας φαρμάκων, των ανοσοκατασταλτικών. Ωστόσο, ενώ η θεραπεία με 5-ASA στην ΕΚ φαίνεται να ανταποκρίνεται καλά στους ασθενείς, στη ΝΚ η

αποτελεσματικότητά της είναι περιορισμένη. Στη NC, η θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική μόνο σε ήπια νόσο σε υψηλές δόσεις (3-4g ημερησίως).

Τα ανοσοκατασταλτικά, τα οποία περιλαμβάνουν τις θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη), αποτελούν τον βασικό άξονα θεραπείας για τη διατήρηση της ύφεσης σε μέτρια έως σοβαρή NC και σε ΕΚ που δεν ανταποκρίνεται στα 5-ASA. Η πλειονότητα των ασθενών με την χορήγηση θειοπουρινών δεν εκδηλώνει σοβαρές παρενέργειες, παρ' όλα αυτά σε κάποια άτομα δεν είναι ανεκτή η χορήγησή τους. Τοξικότητα από τη χορήγηση των ανοσοκατασταλτικών μπορεί να οδηγήσει σε λευκοπενία, μολυσματικές επιπλοκές από ιογενείς λοιμώξεις και αυξημένο κίνδυνο λεμφώματος και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος. Οι κίνδυνοι αυτοί, όμως, δεν αποτελούν αντενδείξεις για τη λήψη των φαρμάκων εάν αυτή κριθεί απαραίτητη.

Όταν δεν ελέγχεται η νόσος με την λήψη ανοσοκατασταλτικών, ακολουθεί η χορήγηση βιολογικών παραγόντων. Για να εγκριθεί η χορήγηση βιολογικών παραγόντων από το Σχέδιο Φαρμακευτικών Παροχών (PBS) πρέπει πρώτα να αποδειχθεί ότι οι ασθενείς έχουν κλινικά ενεργή νόσο, παρά τη χρήση ανοσοκατασταλτικών για τουλάχιστον 3 μήνες και θεραπεία με κορτικοστεροειδή για 6 εβδομάδες. Στους βιολογικούς παράγοντες συγκαταλέγονται ο παράγοντας νέκρωσης όγκων - α (TNF-α), η βεδολιζουμάμπη και η ουστεκινουμάμπη. Οι παράμετροι του TNF-α, η αδαλιμουμάμπη και η ινφλιξιμάμπη είναι ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των ΙΦΝΕ. Η γκολιμουμάμπη έχει πρόσφατα εγκριθεί από το PBS για την θεραπεία της ΕΚ. Η χρήση των αδαλιμουμάμπη και ινφλιξιμάμπη ενδείκνυται για μέτρια έως σοβαρή NC και των αδαλιμουμάμπη, ινφλιξιμάμπη και γκολιμουμάμπη για ΕΚ. Πιο αποτελεσματική φαίνεται να είναι η θεραπεία όταν ακολουθείται συνδυαστική θεραπεία με θειοπουρίνες σε σχέση με μονοθεραπεία. Παρουσιάζεται μη ανταπόκριση στην θεραπεία με TNF-α κατά τους πρώτους 12 μήνες σε ποσοστό 23-46%, ενώ αργότερα σε ποσοστό 13% ετησίως. Βρέθηκαν κάποιες συσχετίσεις με επαγωγή φυματίωσης, ηπατίτιδας Β και μελανώματος, αλλά σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρκίνου δεν φάνηκε να αυξάνει την πιθανότητα για εμφάνιση οποιουδήποτε καρκίνου. Η βεδολιζουμάμπη χρησιμοποιείται ως θεραπεία επαγωγής και διατήρησης της ύφεσης της νόσου τόσο στην NC όσο και στην ΕΚ. Δρα αναστέλλοντας τη διακίνηση των λευκοκυττάρων στο έντερο και έτσι παρεμποδίζεται η IL-7, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται επιλεκτική αντιφλεγμονώδης δράση. Δεν φάνηκε καμία συσχέτιση με κίνδυνο για καρκίνο. Τέλος, η ουστεκινουμάμπη είναι ένα μονόκλωνο

αντίσωμα που είναι αποτελεσματικό σε μέτρια έως σοβαρή ενεργή NC. Εμπειρικές παρατηρήσεις αναφέρουν πως δεν εκδηλώνονται ανεπιθύμητες ενέργειες, ούτε αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας.

Μελέτες που πραγματοποιούνται τώρα τελευταία τονίζουν την σημαντικότητα της μεταμόσχευσης μικροβιώματος από τα κόπρανα ως θεραπεία των ΙΦΝΕ. Φαίνεται πως η μεταμόσχευση του μικροβιώματος επάγει την ύφεση στην ΕΚ, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν διατήρηση της ύφεσης. Αντίστοιχες μελέτες που να αφορούν την NC δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Η προσέγγιση της θεραπείας αυτής βρίσκεται ακόμη σε αρχικά στάδια με σοβαρές βλέψεις για περαιτέρω διεξαγωγή μελετών (Wright et al., 2018).

Ωστόσο, παρά την πρόοδο που υπάρχει στη φαρμακευτική θεραπεία, χειρουργική επέμβαση απαιτείται στο 30-40% των ασθενών με NC και στο 20-30% των ασθενών με ΕΚ σε κάποια χρονική στιγμή της ζωής τους (Ferrari et al., 2016). Χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται σε διάφορες καταστάσεις NC με αποφρακτικά συμπτώματα, σε περίπτωση εξάρτησης από τα κορτικοστεροειδή και σε εμφάνιση δυσπλασίας ή καρκίνου (Feuerstein and Cheifetz, 2017).

5 Current treatments for inflammatory bowel disease: dose and indication

Crohn disease			Ulcerative colitis		
Treatment	Indication	Dose	Treatment	Indication	Dose
Corticosteroid (prednisolone)	Induction of remission	50 mg daily (wean over 6–8 weeks)	Corticosteroid (prednisolone)	Induction of remission	50 mg daily (wean over 6–8 weeks)
			Topical corticosteroid	Left-sided colitis and proctitis	Suppository, 5 mg daily Enema, 5 mg daily
Oral 5-ASA (sulfasalazine, mesalazine)	Induction and maintenance of remission for mild ileal disease only	3–4 g daily	Oral 5-ASA (sulfasalazine, balsalazide, olsalazine, mesalazine)	Induction and maintenance of remission	3–4 g daily (induction of remission) 2 g daily (maintenance of remission)
			Topical 5-ASA	Left-sided colitis and proctitis	Suppository, 1 g daily Enema, 1 g, 2 g or 4 g daily
Thiopurines (AZA, 6-MP)	Maintenance of remission	AZA, 2–2.5 mg/kg daily 6-MP, 1–1.5 mg/kg daily	Thiopurines (AZA, 6-MP)	Maintenance of remission	AZA, 2–2.5 mg/kg daily 6-MP, 1–1.5 mg/kg daily
Methotrexate	Maintenance of remission	20–25 mg (oral, subcutaneous)			
Adalimumab/infliximab	Induction and maintenance of remission Treatment of perianal disease	As per PBS	Adalimumab/infliximab/golimumab	Induction and maintenance of remission	As per PBS
Vedolizumab	Induction and maintenance of remission	As per PBS	Infliximab	Acute severe colitis	As per PBS
Ustekinumab	Induction and maintenance of remission	As per PBS	Vedolizumab	Induction and maintenance of remission	As per PBS

5-ASA = 5-aminosalicylic acid. AZA = azathioprine. 6-MP = 6-mercaptopurine. PBS = Pharmaceutical Benefits Scheme. ♦

Πίνακας 1: Σύνοψη φαρμακευτικής αγωγής σε NC και ΕΚ (Wright et al., 2018)

Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται αναλυτικά η φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται ξεχωριστά για NC και ΕΚ, καθώς και η κατάλληλη δόση και ο τρόπος χορήγησης.

1.7 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΑ ΙΦΝΕ

Η διατροφή, όπως αναπτύχθηκε προηγουμένως, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Έτσι, με αφορμή αυτήν τη σχέση, προτάθηκε η εξέταση διαιτητικών παρεμβάσεων με τη μορφή παροχής ειδικών θρεπτικών συστατικών ή περιορισμών διατροφής, οι οποίες να έχουν ως στόχο τη θεραπεία της νόσου. Βέβαια, τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα δεν επαρκούν για να προτείνουν συγκεκριμένες διαιτητικές οδηγίες οι επαγγελματίες υγείας. Έρευνες που πραγματοποιούνται για συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, ωστόσο, είναι υποσχόμενες για μελλοντική αποτελεσματική θεραπεία (Mijan and Lim, 2018).

Οι δίαιτες που μελετήθηκαν είναι η δίαιτα ειδικών υδατανθράκων, η δίαιτα χαμηλή σε ζυμώσιμους υδατάνθρακες - FODMAPs, η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, η αντιφλεγμονώδης δίαιτα, η δίαιτα υψηλή σε διαιτητικές ίνες, η δίαιτα χαμηλού υπολείμματος, η ημιχορτοφαγική δίαιτα, η μεσογειακή διατροφή, η παλαιολιθική δίαιτα, η αυτοάνοση δίαιτα και η δίαιτα εξάλειψης της NC (Limketkai et al., 2018). Τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι αμφιλεγόμενα, ενώ από τη μία πλευρά φαίνεται να βελτιώνεται η δραστηριότητα της νόσου και οι βιοχημικοί δείκτες (Damas et al., 2019), από την άλλη λόγω του περιοριστικού τους χαρακτήρα οδηγούν σε έλλειψη σημαντικών θρεπτικών συστατικών απαραίτητων για τη νόσο, όπως είναι η βιταμίνη D (Ruemmele, 2016). Δεν υπάρχει καμία δίαιτα η οποία μπορεί να προταθεί ώστε να οδηγήσει σε ύφεση της νόσου σε ασθενείς που βρίσκονται σε έξαρση, ούτε σε ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση (Forbes et al., 2017).

Πέρα από τις δίαιτες, για έλεγχο επίδρασης στη νόσο μελετήθηκαν και διάφορα συμπληρώματα θρεπτικών συστατικών, στα οποία συγκαταλέγονται η κουρκουμίνη, τα ω3-λιπαρά οξέα, η γλουταμίνη, τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά (Limketkai et al., 2018). Οι έρευνες που πραγματοποιήθηκαν για τα συγκεκριμένα συμπληρώματα είναι ελάχιστες και απαιτούνται περισσότερες, ώστε να εξαχθεί ένα ακριβές συμπέρασμα για την λήψη τους ή όχι. Συμπερασματικά, στην παρούσα φάση δεν συνίσταται η χορήγησή τους. Ένα συμπλήρωμα το οποίο μπορεί να έχει θεραπευτικό όφελος και αξίζει να συζητηθεί είναι η βιταμίνη D, μόριο πολύ σημαντικό για την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Φαίνεται από μελέτες που έχουν γίνει ότι υπάρχει η πιθανότητα να μειώνεται ο ρυθμός υποτροπής της νόσου. Παρ' όλα αυτά, χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D δεν αποτελεί εναλλακτική θεραπεία έναντι των φαρμακευτικών.

Εναλλακτική οδός σίτισης αποτελεί η υποστήριξη θρέψης των ασθενών με ΙΦΝΕ, δηλαδή η εντερική και παρεντερική διατροφή. Η εντερική διατροφή γίνεται είτε μερική είτε ολική. Ολική εντερική διατροφή (ΟΕΔ) ουσιαστικά είναι η λήψη μόνο υγρών χωρίς την πρόσληψη τροφής, συνήθως για ένα χρονικό διάστημα 6-8 εβδομάδες. Διαχωρίζεται σε 3 τύπους ανάλογα με το είδος των πρωτεϊνών των υγρών που καταναλώνονται, στοιχειακή που περιλαμβάνει τα αμινοξέα, ημιστοιχειακή που περιλαμβάνει ολιγοπεπτίδια και πολυμερές που περιλαμβάνει ολόκληρες πρωτεΐνες. Όλοι οι τύποι φαίνεται να έχουν παρόμοια αποτελέσματα, άρα δεν έχει σημασία ο τύπος του σκευάσματος που θα ληφθεί. Στην ΕΚ, η ΟΕΔ δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική.

Αντίθετα, σε μελέτες που έγιναν φάνηκε πως σε ποσοστό 60-86% των παιδιών με ΙΦΝΕ προκλήθηκε ύφεση και βελτίωση των βιοχημικών εξετάσεων. Αυτό συνεπάγεται ότι η ΟΕΔ μπορεί να υποκαταστήσει το ρόλο των κορτικοστεροειδών ως φαρμακευτική αγωγή στα παιδιά, αλλά επίσης και σε ενήλικες οι οποίοι παρά την επιθετική θεραπεία δεν ανταποκρίνονται σε αυτήν (Damas et al., 2019). Πιο συγκεκριμένα, η ΟΕΔ ορίστηκε ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε παιδιά με ενεργό NC και ενήλικες με σοβαρή νόσο (Forbes et al., 2017). Για διατήρηση της ύφεσης, πιο εφικτή είναι η μερική εντερική διατροφή σε σχέση με την πλήρη. Η παρεντερική διατροφή (ΠΔ) περιλαμβάνει την ενδοφλέβια χορήγηση ενός μίγματος μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπίδια), μικροθρεπτικών συστατικών (βιταμίνες, ανόργανα άλατα) και ηλεκτρολυτών. Όταν η νόσος βρίσκεται σε έξαρση, πολύ συχνός είναι ο πρωτεΐνοθερμιδικός υποσιτισμός. Σε τέτοιες περιπτώσεις που η λήψη τροφής από το στόμα ή η εντερική διατροφή δεν επαρκούν, χρησιμοποιείται ως διατροφική πηγή για την κάλυψη των αναγκών. Επιπλέον, η ΠΔ χρησιμοποιείται ως μέσο επούλωσης του βλεννογόνου, μέσω στέρησης της λειτουργικότητας του εντέρου από την απουσία τροφής σε αυτό (Limketkai et al., 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ

Το οξειδωτικό στρες μπορεί να οριστεί είτε βιοχημικά είτε βιολογικά. Ορισμοί που έχουν βασιστεί στη βιοχημική σκοπιά, αναφέρουν το οξειδωτικό στρες ως μία διαταραχή της ισορροπίας προ-οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών βιομορίων με υπερίσχυση των προ-οξειδωτικών, γεγονός που οδηγεί σε βλάβες στον οργανισμό. Θεωρητικά, όταν η συγκέντρωση προ-οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών βρίσκεται σε ισορροπία δεν προκαλείται καμία βλάβη στον οργανισμό (Costantini, 2019). Καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχή της ισορροπίας είναι η αυξημένη παραγωγή ή εξωγενής λήψη ενώσεων που προκαλούν δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), η εξάντληση των αποθεμάτων των αντιοξειδωτικών του οργανισμού, η απενεργοποίηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων, η μειωμένη παραγωγή των αντιοξειδωτικών ενζύμων και τέλος, ένας συνδυασμός δύο ή περισσότερων προαναφερθέντων παραγόντων (Lushchak, 2014).

Όσον αφορά τη βιολογική σκοπιά, ως οξειδωτικό στρες ορίζεται οποιαδήποτε αλλαγή σε ένα από τα μοριακά συστατικά του συστήματος οξειδοαναγωγής που έχει επίδραση στη φυσική κατάσταση.

Αυτοί οι ορισμοί βέβαια διαθέτουν και ορισμένα μειονεκτήματα. Μερικά εξ αυτών είναι ότι δεν καθορίζεται το είδος της ζημιάς που παράγεται, καθώς μία ανισορροπία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση ενός είδους βλάβης, ενώ μία άλλη ανισορροπία σε ένα άλλο είδος, με αποτέλεσμα να διαφέρουν και οι λειτουργικές συνέπειες που προκύπτουν. Επιπλέον, μία βλάβη μπορεί να συμβεί, για παράδειγμα, σε μία μη κωδική περιοχή του DNA και έτσι να μην επηρεάσει κάποια λειτουργία. Για το λόγο αυτό, απαιτείται ένας ορισμός ο οποίος θα λαμβάνει υπόψιν του και άλλους παράγοντες, όπως η σοβαρότητα του οξειδωτικού στρες και η διάκριση ανάμεσα σε οξύ και χρόνια οξειδωτικό στρες (Costantini, 2019).

Βασικές προ-οξειδωτικές ουσίες αποτελούν οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) και οι δραστικές μορφές αζώτου (RNS). Οι ROS είναι φυσιολογικά προϊόντα του οργανισμού, τα οποία διαθέτουν ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τους στιβάδα, ιδιότητα που τους προσδίδει χημική αστάθεια. Στην προσπάθειά τους να επιτύχουν σταθεροποίηση αντιδρούν με άλλα μόρια ώστε να καλύψουν το ασύζευκτο ηλεκτρόνιο και προκαλούν βλάβες σε αυτά (Lushchak, 2014).

Βασικές αντιοξειδωτικές ουσίες αποτελούν τα ένζυμα γλουταθειόνη (GSH), υπεροξειδίο της δισμουτάσης (SOD), καταλάσες, τα ενδογενή μόρια που δεσμεύουν τις ROS ασκορβικό οξύ, τοκοφερόλες και τέλος το ουρικό οξύ (Costantini, 2019).

2.2 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

2.2.1 Ορισμός φλεγμονής

Φλεγμονή είναι η απάντηση του οργανισμού, ως αποτέλεσμα οξέος τραύματος, εισβολής διαφόρων παθογόνων στον ξενιστή ή χρόνιου κυτταρικού στρες που προκαλεί βλάβες στους ιστούς (Kumar, 2019). Άρα, η έναρξη της φλεγμονώδους απόκρισης λειτουργεί αρχικά προστατευτικά, εξουδετερώνοντας τους μικροοργανισμούς που προκάλεσαν τις βλάβες, καθαρίζοντας την τραυματισμένη περιοχή και επισκευάζοντας λειτουργικά τον ιστό. Ιδανικά αυτή η διαδικασία είναι αυτοπεριοριζόμενη, οδηγεί στην πλήρη εξάλειψη της φλεγμονής και στην επιστροφή στην ομοιόσταση. Μεταβολές στους ανοσολογικούς μηχανισμούς οδηγούν σε

υπερβολική και επίμονη φλεγμονή (Na et al., 2019) και έτσι, ως συνέπεια, η φλεγμονή εμφανίζεται και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως καρκίνοι, αυτοάνοσα ή αυτοφλεγμονώδη νοσήματα, όπως είναι και τα ΙΦΝΕ. Εκδηλώνεται με τέσσερα βασικά χαρακτηριστικά συμπτώματα, ερυθρότητα, αυξημένη θερμοκρασία, διόγκωση και πόνο.

Αποτέλεσμα της φλεγμονής είναι η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα κύτταρα που παίζουν ενεργό ρόλο στη διαδικασία, τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας φλεγμονής, είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα λεμφικά κύτταρα, τα κύτταρα "φυσικοί-φονείς" και τα T-κύτταρα (Kumar, 2019).

2.2.2 Μηχανισμός ανάπτυξης φλεγμονής στα ΙΦΝΕ

Μεταβολές στους ανοσολογικούς μηχανισμούς αναφέρθηκαν ως υπαίτιες για εμμένουσα φλεγμονή, στην περίπτωση των ΙΦΝΕ στον εντερικό βλεννογόνο. Κύριοι εκπρόσωποι του ανοσοποιητικού συστήματος που διαδραματίζουν ενεργό ρόλο αποτελούν τα μακροφάγα. Έπειτα από την καταστροφή των ιστών, ακολουθεί φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών κυττάρων, η οποία ενεργοποιεί τα μακροφάγα ώστε να παράξουν κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες και μεσολαβητές λιπιδίων, με σκοπό την επαναφορά της προϋπάρχουσας ομοιόστασης. Φυσιολογικά, όταν το έντερο βρίσκεται σε ομοιόσταση, τα μακροφάγα εκκρίνουν μία ποικιλία κυτταροκινών και διαλυτών μεσολαβητών, όπως η προσταγλανδίνη E2 (PGE2), οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών 2 (BMP2) και συμπλοκοποιητών WNT, οι οποίες εμπλέκονται αντίστοιχα στον πολλαπλασιασμό των νέων επιθηλιακών κυττάρων, στη φυσιολογία των εντερικών νευρώνων και στη φυσιολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ταυτόχρονα, τα μακροφάγα αποτρέπουν την υπερβολική φλεγμονή, ευνοώντας τα ρυθμιστικά T-κύτταρα CD4+ και CD25+ ειδικών για αντιγόνα, μέσω παραγωγής IL-10. Υπάρχει η πεποίθηση ότι η βάση για τη χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται κατά την νόσο οφείλεται σε απορρύθμιση των μακροφάγων αυτών.

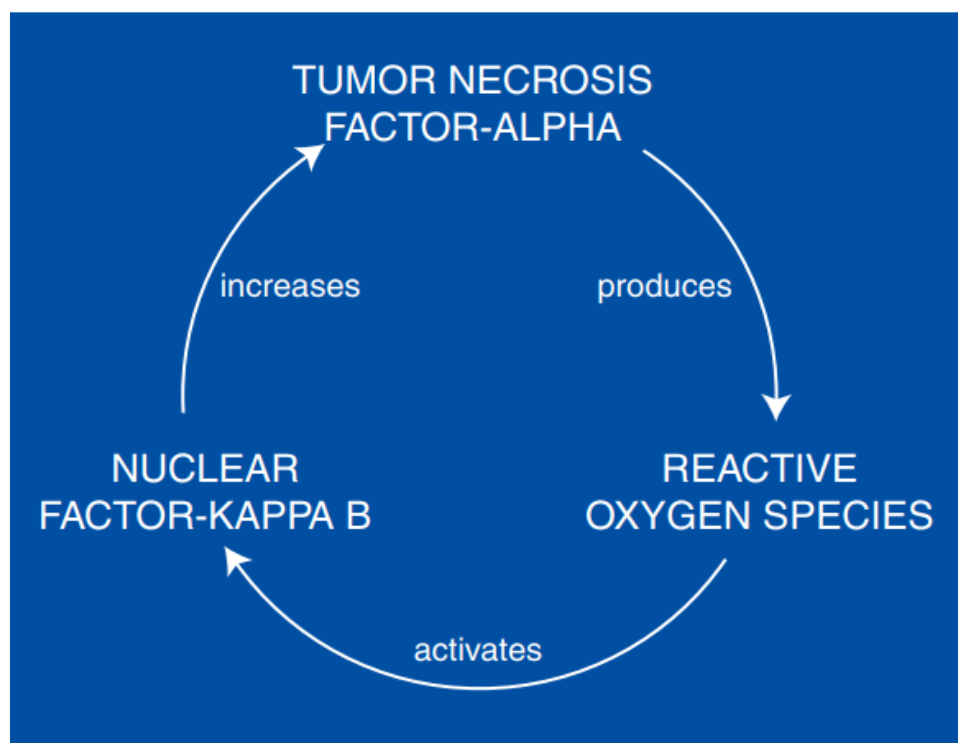
Κατά την ομοιόσταση, τα CD14 κύτταρα του αίματος διεισδύουν στο χόριο του βλεννογόνου στο έντερο. Εκεί, τα CD11 εκκρίνουν IL-10 με αποτέλεσμα τα CD14 κύτταρα να γίνονται ανθεκτικά και να μετατρέπονται σε παρόμοια με τα μονοκύτταρα κύτταρα. Τα καινούρια CD14 κύτταρα δεν εκκρίνουν πλέον προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες κατά την επαφή τους με βακτήρια στο έντερο.

Αυτή η πορεία δεν παρατηρείται ούτε στη NC ούτε στην ΕΚ. Κατά την εκδήλωση της νόσου, μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε σύγκριση με υγιή άτομα, συμπεραίνουν πως υπάρχει αυξημένη μετανάστευση των CD14 μονοκυττάρων και έτσι μεγάλη συσσώρευση των CD11 προφλεγμονώδων κυττάρων στο φλεγμένον κόλον. Στη NC, ο αυξημένος αριθμός μονοκυττάρων χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκκριση προφλεγμονώδων κυτταροκινών, κυρίως IL-23 και TNF- α , με αποτέλεσμα διαταραγμένη βακτηριακή απάντηση. Επίσης, τα μακροφάγα στο κόλον στη NC χαρακτηρίζονται από μορφολογικές ανωμαλίες, συγκριτικά με αυτά στο υγιές κόλον, παρατείνοντας με αυτόν τον τρόπο το χρόνο επιβίωσης των βακτηρίων. Τέλος, τα τροποποιημένα αυτά μακροφάγα διαθέτουν αυξημένη ικανότητα να προάγουν μετατροπή και επέκταση των παθογόνων Th17 κυττάρων (Na et al., 2019).

2.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΑ ΙΦΝΕ

Τα ΙΦΝΕ, όπως υποδηλώνει και η ονομασία τους, χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη φλεγμονώδους απάντησης. Η φλεγμονή αυτή συνεπάγεται εκδήλωση οξειδωτικού στρες. Από την άλλη πλευρά και το οξειδωτικό στρες συνεπάγεται εκδήλωση φλεγμονής, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ο λεγόμενος φαύλος κύκλος ανάμεσα σε οξειδωτικό στρες και φλεγμονή (Head and Jurenka, 2003). Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι δύο αυτές διαδικασίες ενώνονται είναι δύο και αφορούν, πρώτον το μονοπάτι ενεργοποίησης του NF- κ B και δεύτερον τον πυρηνικό παράγοντα Nrf2.

Όσον αφορά το μονοπάτι που περιλαμβάνει τον μεταγραφικό παράγοντα κάπα Β (NF- κ B), το μόριο αυτό διαμορφώνει τη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου ώστε να εντείνει τη χρόνια φλεγμονή του εντέρου στην νόσο. Η ενεργοποίηση του παράγοντα αυτού διεγείρει την παραγωγή προ-φλεγμονώδων κυτταροκινών (IL-6, IL-8, IL-16 και TNF- α), γεγονός που συμβάλει στην ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης στη νόσο. Ωστόσο, ο TNF- α ενισχύει τη διέγερση του μονοπατιού που περιλαμβάνει τον NF- κ B, διευκολύνοντας την παραγωγή της οξειδάσης του NADPH (NOX) και της συνθάσης του νιτρικού οξέος (NOS) και έτσι την εμφάνιση ROS και οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες, από την πλευρά του, διεγείρει την έκκριση του TNF- α , ενός προ-φλεγμονώδη παράγοντα, οδηγώντας στην εμφάνιση φλεγμονής και την συνέχιση του φαύλου κύκλου που δημιουργήθηκε (Tian et al., 2017). Ο φαύλος κύκλος που προκύπτει φαίνεται και στην **Εικόνα 8**.



Εικόνα 8: Φαύλος κύκλος ανάμεσα στην εκδήλωση φλεγμονής (TNF-α) και οξειδωτικού στρες (ROS) μέσω του παράγοντα NF-κB (Head and Jurenka, 2003)

Ο μηχανισμός ο οποίος περιλαμβάνει τον πυρηνικό παράγοντα ερυθροειδούς 2 (Nrf2), στηρίζεται στην ιδιότητα του παράγοντα να διατηρεί την ομοιόσταση του βλεννογόνου, καταστέλλοντας την υπερβολική παραγωγή ROS. Ο Nrf2, μέσω ενός αντιοξειδωτικού μηχανισμού, καταστέλλει την προ-φλεγμονώδη απόκριση και τη βλάβη στο βλεννογόνο του εντέρου. Ο ίδιος ο παράγοντας επηρεάζεται αρνητικά στην ενεργοποίησή του από το γονίδιο άμεσης απόκρισης 3 (IER3). Έλλειψη του γονιδίου IER3 συνεπάγεται ενεργότητα του παράγοντα Nrf2. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, εφόσον η φλεγμονώδης απόκριση στα ΙΦΝΕ είναι δεδομένη, σημαίνει πως ο παράγοντας Nrf2 δεν λειτουργεί ορθά και πως το γονίδιο IER3 είναι ενεργοποιημένο στον βλεννογόνο. Αντίστροφα, όσον αφορά το οξειδωτικό στρες, το Nrf2 έχει φανεί ότι μειώνει την ενεργοποίηση του NOX αυξάνοντας τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών. Κατά την ενεργοποίηση του NOX τα προϊόντα που προκύπτουν επάγουν την έκκριση προ-φλεγμονώδων κυτταροκινών και για αυτό βλάβες στον εντερικό φραγμό στη νόσο (Tian et al., 2017).

2.4 ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ

2.4.1 Άμεση μέτρηση ROS

Ένας τρόπος για άμεσο υπολογισμό των επιπέδων των κυττάρων σε ROS, επιτυγχάνεται με τη χρήση φθορίζουσών ανιχνευτών. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), οι ρίζες υδροξυλίου ($OH\cdot$) και οι ρίζες υπεροξυλίου ($ROO\cdot$) μετρούνται μέσω χρώσης με 5-(και -6)-2',7'-διχλωροδιϋδροφθορεσκεΐνη (DCFDA), η οποία υδρολύεται σε DCFH και το τελευταίο μόριο αντιδρά με τις ROS. Άλλος φθορίζον ανιχνευτής που χρησιμοποιείται είναι το διϋδροαιθίδιο (DHE) το οποίο υπόκειται οξείδωση και μετατρέπεται σε βρωμιούχο αιθίδιο. Ακολουθεί φωτομέτρηση των ουσιών που προκύπτουν στα κατάλληλα μήκη κύματος. Αυτή η άμεση μέτρηση των ROS είναι βέβαια μία δύσκολη διαδικασία να ακολουθηθεί στην πράξη, λόγω της μικρής διάρκειας ζωής των ανιχνευτών και της άμεσης οξειδοαναγωγικής αντίδρασης. Για το λόγο αυτό, αναπτύχθηκαν άλλες μέθοδοι έμμεσοι για τον υπολογισμό των ROS.

2.4.2 Αξιολόγηση της οξειδωτικής βλάβης

Οι ROS προκαλούν οξείδωση στα βιομόρια του οργανισμού (πρωτεΐνες, λιπίδια και DNA). Έτσι, η αξιολόγηση της οξειδωτικής βλάβης γίνεται με τη μέτρηση αυτών των οξειδωμένων μορίων.

Η οξειδωτική βλάβη στις πρωτεΐνες μπορεί να αξιολογηθεί μέσω της περιεκτικότητας σε πρωτεϊνικό καρβονύλιο (PC). Το PC προκύπτει από την οξείδωση των πρωτεϊνών και των αμινοξέων. Οι οξειδωμένες πρωτεΐνες μετρούνται χρησιμοποιώντας την ουσία 2,4-δινιτροφαινυλδραζή (DNPH). Οι οξειδωμένες πρωτεΐνες αντιδρούν με την DNPH και σχηματίζονται προϊόντα δινιτροφαινυλδραζόνης που στη συνέχεια φωτομετρούνται στα κατάλληλα μήκη κύματος. Μία άλλη μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της οξείδωσης των πρωτεϊνών σε κλινικά δείγματα είναι η ανίχνευση προχωρημένων προϊόντων οξείδωσης πρωτεϊνών (AOPP), σύμφωνα με την οποία παράγονται με την αντίδραση με πρωτεΐνες χλωριωμένα οξειδωτικά, όπως η χλωραμίνη. Η χλωραμίνη αναμιγνύεται με ιωδιούχο κάλιο και οξικό οξύ και φωτομετρείται.

Οξειδωτική βλάβη στα λιπίδια αξιολογείται με την βοήθεια της μαλονδιαλδεϋδης (MDA). Η MDA αποτελεί ένα από τα καλύτερα μελετημένα τελικά προϊόντα υπεροξείδωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε κλινικά δείγματα. Τα επίπεδά της υπολογίζονται με τη χρήση δραστικών ουσιών θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS), από τα οποία προκύπτει ένα προϊόν το οποίο φωτομετρείται. Άλλοι δείκτες υπεροξείδωσης λιπιδίων περιλαμβάνουν την 8-ισο-

προσταγλανδίνη F2α (8-iso-PGF2α), την 4-υδροξυ-2-νονενάλη (4-HNE), τα συζευγμένα διένια (CD) και τα υδροποϋοεροξείδια λιπιδίων (LOOH). Τελευταία μέθοδος που αξιολογεί τα επίπεδα της βλάβης που προκαλεί το οξειδωτικό στρες είναι η μέτρηση των επιπέδων της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (oxLDL), μέσω της μεθόδου ELISA τύπου sandwich.

Οξειδωτική βλάβη στο DNA αξιολογείται με τη μέτρηση των επιπέδων της 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνης (8-OHdG) στο αίμα ή στα ούρα. Κατά το οξειδωτικό στρες, προκύπτει υδροξυλίωση υπολειμμάτων δεοξυγουανοσίνης. Τα υπολείμματα αυτά αποκόβονται από το DNA, κυκλοφορούν στο αίμα και απεκκρίνονται μέσω των ούρων. Η θυμιδική γλυκόλη (TG) αποτελεί άλλο ένα μόριο που αλλοιώνεται λόγω του οξειδωτικού στρες και χρησιμοποιείται ως δείκτης για την αξιολόγησή του. Η TG αποκόπτεται από το DNA και απεκκρίνεται από τα ούρα. Κατά το οξειδωτικό στρες παρατηρούνται στο DNA μονόκλωνες ή δίκλωνες θραύσεις, οι οποίες μπορούν να ταυτοποιηθούν εξαιτίας της ικανότητάς τους να μεταναστεύουν εκτός του πυρήνα όταν εφαρμοστεί ηλεκτρικό πεδίο. Το μη κατεστραμμένο DNA μεταναστεύει αργότερα και γι' αυτό διαχωρίζονται. Η αέρια χρωματογραφία μάζας αποτελεί ακόμη μία μέθοδο αξιολόγησης της οξειδωτικής βλάβης, η οποία στηρίζεται στο βάρος των μορίων. Εναλλακτικά, μπορούν να αξιολογηθούν και ένζυμα επιδιόρθωσης του DNA, όπως η 8-οξυγουανίνη-DNA-γλυκοζυλάση (hOGG) και οι απουρινικές και απυριμιδινικές ενδονουκλεάσες (APE), τα οποία επιδιορθώνουν τις βλάβες αυτές.

2.4.3 Αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας

Η αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας επιτυγχάνεται μέσω τριών μηχανισμών, τα ενζυμικά συστατικά, οι μη ενζυμικές ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους και η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση.

Όσον αφορά τα ενζυμικά αντιοξειδωτικά, αξιολογούνται η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) που καταλύει τη μετατροπή του υπεροξειδίου σε υπεροξείδιο του υδρογόνου και μοριακό οξυγόνο, η καταλάση που αποικοδομεί το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) που καταλύει τη μείωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου και του υπεροξειδίου των λιπιδίων σε νερό και αλκοόλες, αντίστοιχα και η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GST) που καταλύει τα υδροϋπεροξείδια των λιπιδίων. Όλα αυτά τα ένζυμα φωτομετρούνται στα εξειδικευμένα για αυτά μήκη κύματος.

Όσον αφορά τις μη ενζυμικές ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους, αξιολογούνται η γλουταθειόνη που υπάρχει στο κύτταρο ως ανηγμένη μορφή GSH και ως οξειδωμένη μορφή GSSG, η βιταμίνη Α, η βιταμίνη C, οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις μεταβολικές προστατευτικές λειτουργίες και στην απομάκρυνση των ROS και η βιταμίνη Ε που απορροφά τις ROS αποτρέποντάς τες να οξειδώσουν τις κυτταρικές μεμβράνες.

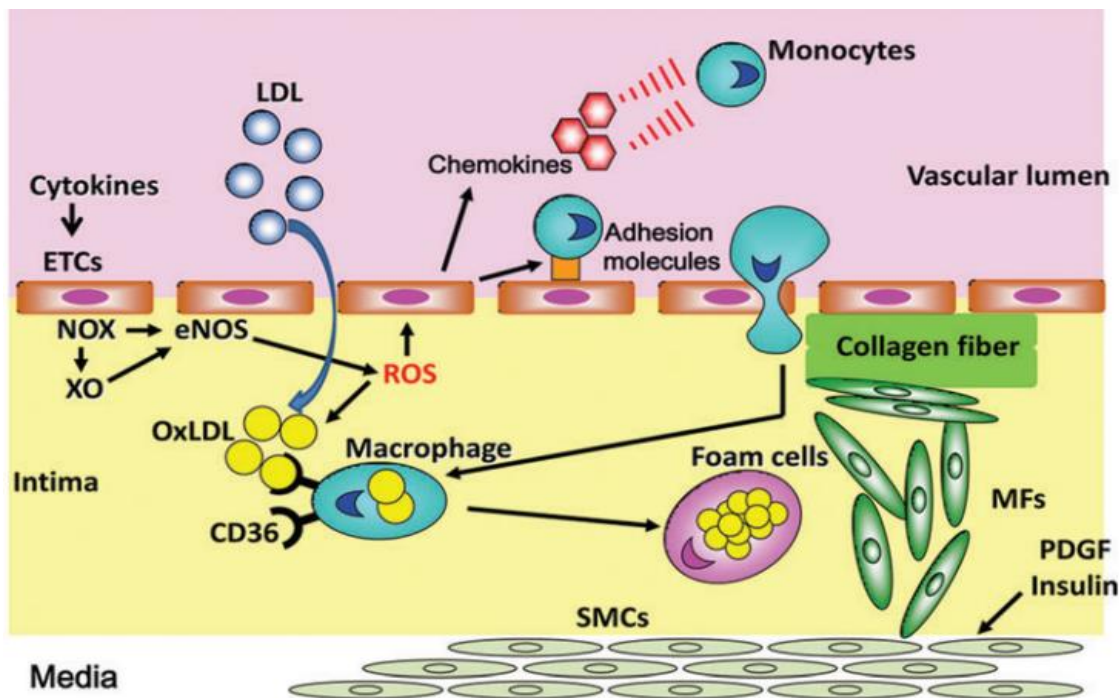
Αν και μέχρι τώρα για μέτρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας χρησιμοποιούνταν μόνο μεμονωμένοι παράγοντες, τελευταία αναπτύχθηκε και η εκτίμηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAS), η οποία είναι χρήσιμη για να φανεί η σχέση ανάμεσα στην αλληλεπίδραση των μεμονωμένων αντιοξειδωτικών. Για τον υπολογισμό της TAS χρησιμοποιούνται διάφοροι μέθοδοι, οι οποίοι στηρίζονται στη μεταβολή ενός χρωματιστού μορίου, είτε υποστρώματος είτε προϊόντος, ανάλογα με το μέγεθος της αντιοξειδωτικής ικανότητας. Έπειτα, ακολουθεί φωτομέτρηση στο κατάλληλο μήκος κύματος. Οι διαθέσιμοι μέθοδοι είναι η δοκιμασία μείωσης της 2,2-διφαινυλ-1-πικρυλ-υδραζίνης (DPPH), η δοκιμασία 2,2'-αζινο-δισ (3-αιθυλοβενζο-θειαζολινο-6-σουλφονικού οξέος) (ABTS), η δοκιμή συνολικής αντιοξειδωτικής παραμέτρου παγίδευσης ριζών (TRAP), η δοκιμασία αντιοξειδωτικής δύναμης που μειώνει τον σίδηρο (FRAP) και η δοκιμή βιολογικού αντιοξειδωτικού δυναμικού (BAP) (Katerji et al., 2019).

2.5 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΙΦΝΕ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα ορίζονται ως το αποτέλεσμα συσσώρευσης πολλών αθηροσκληρωτικών παραγόντων κινδύνου που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με διάφορους τρόπους και έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων. Σε ορισμένους από τους παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία, η παχυσαρκία, η προχωρημένη ηλικία και το κάπνισμα, ο παθογενετικός μηχανισμός και ο προγνωστικός ρόλος τους είναι καλά μελετημένος. Ωστόσο, όλοι αυτοί οι παράγοντες κινδύνου χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη ενός κοινού χαρακτηριστικού, το οξειδωτικό στρες (Pastori et al., 2014). Αθηρογένεση είναι η καθαρή επίδραση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της προθρομβωτικής κατάστασης και της αγγειακής φλεγμονής με αλληλένδετες παθολογικές οδούς, που έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό πλακών στα τοιχώματα των αγγείων (Tibaut et al., 2019). Ένας από τους κύριους παράγοντες ενεργοποίησης της διαδικασίας σχηματισμού αθηρωματικών πλακών είναι η ενδοθηλιακή παραγωγή ROS, που έχει ως απόρροια

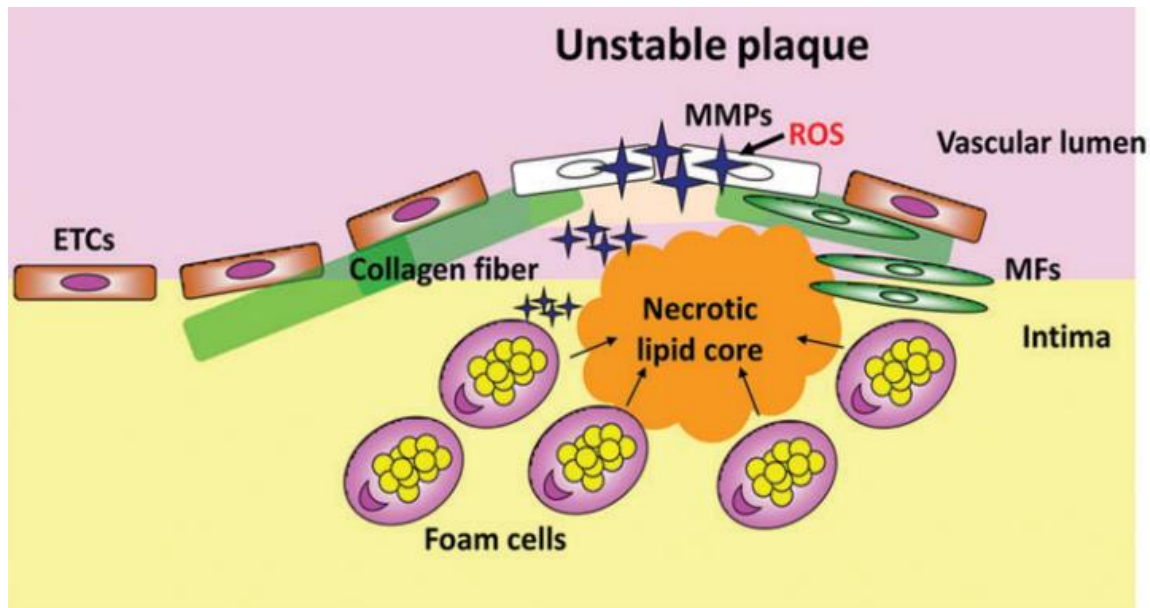
την εμφάνιση οξειδωτικού στρες (Pastori et al., 2014). Για το λόγο αυτό, η οξείδωση που πραγματοποιείται στην LDL χοληστερόλη, εξαιτίας του οξειδωτικού στρες, καθιστά την oxLDL ως έναν από τους βασικούς ενεργοποιητές της αθηροσκλήρυνσης (Tibaut et al., 2019).

Η οδός μέσω της οποίας η oxLDL συμβάλει στην αθηρογένεση, περιλαμβάνει την απορρόφηση της oxLDL από τα μακροφάγα μέσω των CD36 υποδοχέων και τον μετασχηματισμό των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα (Soeki and Sata, 2016). Οι ROS, εκτός από την πρόκληση οξείδωσης της LDL, διεγείρουν την πρόσληψη των μονοκυττάρων-μακροφάγων στον έσω χιτώνα του ενδοθηλίου, μέσω αύξησης της έκφρασης μορίων προσκόλλησης και χημειοκινών. Ταυτόχρονα, τα λεία μυϊκά κύτταρα (SMCs) μεταναστεύουν από τον μέσο στον έσω ενδοθηλιακό χιτώνα. Εκεί υπόκεινται σε διαφοροποίηση σε μυοϊνοβλάστες (MFs), καθώς και σε πολλαπλασιασμό, έπειτα από τη δράση ενός αριθμού μιτογόνων μορίων, όπως ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (PDGF) και η ινσουλίνη. Οι μυοϊνοβλάστες, στη συνέχεια, αφού έχουν υποστεί τον πολλαπλασιασμό, συνθέτουν κολλαγόνο και προάγουν την πάχυνση του έσω χιτώνα (Otani, 2011). Η διαδικασία που ακολουθείται παρουσιάζεται σχηματικά στην **Εικόνα 9**.



Εικόνα 9: Ο ρόλος της oxLDL στην πάχυνση του έσω χιτώνα του ενδοθηλίου κατά την αθηρογένεση (Otani, 2011)

Η αυξημένη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, όπως απεικονίζεται και στην **Εικόνα 10**, συνεισφέρουν και σε μεταγενέστερο στάδιο εξέλιξης των αθηρωματικών πλακών, προκαλώντας απόπτωση των αφρωδών κυττάρων οδηγώντας στον σχηματισμό του νεκρωτικού λιπιδικού πυρήνα. Ο νεκρωτικός πυρήνας λιπιδίου καλύπτεται με ένα λεπτό ινώδες κύπελλο, προκαλώντας τη δημιουργία ασταθούς πλάκας λόγω αποικοδόμησης ινών κολλαγόνου από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP), παρουσία των ROS (Otani, 2011).



Εικόνα 10: Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στη δημιουργία του νεκρωτικού λιπιδικού πυρήνα σε μεταγενέστερα στάδια της αθηρογένεσης (Otani, 2011)

Διάφορες μελέτες έχουν ασχοληθεί με την εκτίμηση αθηρωματικών δεικτών. Το συμπέρασμα που προκύπτει από τις μελέτες αυτές είναι ότι ο λόγος oxLDL προς LDL (oxLDL/LDL) και ο λόγος oxLDL προς λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL) (oxLDL/HDL) αποτελούν τους καλύτερους δείκτες αθηροσκλήρυνσης και πιθανόν τους καλύτερους βιοδείκτες πλάσματος της οξειδωτικής κατάστασης των λιποπρωτεϊνών (Girona et al., 2008), ανεξαρτήτως ΔΜΣ, φύλου, ηλικίας και υπολιπιδαιμικής θεραπείας (Harmon et al., 2016). Οι μελέτες αυτές πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Girona et al., 2008), σε ασθενείς με διαρθρωτικό εκφυλισμό βαλβίδων (Nsaibia et al., 2016) και σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (Parada et al., 2018) και συγκρίθηκαν σε σχέση με υγιή πληθυσμό. Οι λόγοι oxLDL/LDL και oxLDL/HDL παρατηρούνται αυξημένοι στα νοσούντα άτομα, γεγονός το οποίο προσδίδει ανάγκη για αυστηρότερη στατηγική πρόληψης αθηροσκλήρυνσης στα άτομα αυτά, αλλά επίσης και για

παραιτέρω σημασία στην εκτίμηση βιοδεικτών ή στην πρόβλεψη εκδήλωσης κάποιας νόσου που έχει ως υπόβαθρο το οξειδωτικό στρες (Nsaibia et al., 2016).

ΜΕΡΟΣ Β: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες, μέσω της μέτρησης της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (oxLDL), σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση.

Επιπλέον, εξέταση πιθανής συσχέτισης των επιπέδων της oxLDL με άλλες παραμέτρους, δηλαδή με δείκτες ενεργότητας της νόσου, με βιοχημικές παραμέτρους, με δείκτες φλεγμονής και με φλεγμονώδεις δείκτες κοπράνων.

3.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε αρχικά από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Στη συνέχεια, όλοι οι συμμετέχοντες πριν τη λήψη οποιασδήποτε πληροφορίας ενημερώθηκαν σχετικά με τους σκοπούς της μελέτης, καθώς και με τη διαδικασία της και κλήθηκαν να υπογράψουν γραπτή συναίνεση για την συμμετοχή τους σε αυτήν την μελέτη.

3.2.1 Στρατολόγηση ασθενών

Οι ασθενείς που στρατολογήθηκαν για τη συγκεκριμένη μελέτη είναι ενήλικες άνδρες και γυναίκες με διαγνωσμένη NC ή ΕΚ, είτε σε φάση έξαρσης είτε σε φάση ύφεσης. Η στρατολόγηση επιτεύχθηκε από έμπειρους ειδικευμένους γαστρεντερολόγους και διαιτολόγους σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού:

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ
Ηλικία 18-65 ετών	Εντερική ή παρεντερική διατροφή
Διαγνωσμένη ΙΦΝΕ με βιοψία	Κατάχρηση φαρμάκων ή αλκοόλ - χρήση κανναβινοειδών και μη ναρκωτικών ουσιών
	Λήψη συμπληρώματος αντιοξειδωτικών
	Χορτοφαγία ή μακροβιοτική δίαιτα πριν και

	κατά την διάρκεια της μελέτης
	Ομοιοπαθητική
	Καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, ιστορικό απόφραξης του μυοκαρδίου, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο
	Μη σταθερή φαρμακευτική αγωγή
	Ψυχιατρικές διαταραχές
	Εγκυμοσύνη, θηλασμός

Πίνακας 2: Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη

Σύμφωνα με τα κριτήρια του **Πίνακα 2** έγινε η τελική επιλογή των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

3.2.2 Τελική επιλογή ασθενών

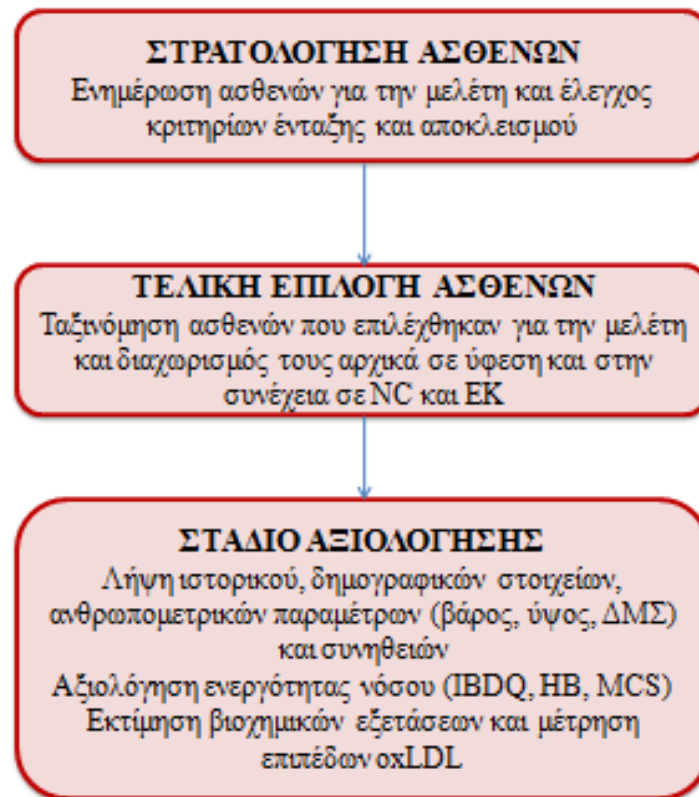
Προσκλήθηκαν συνολικά 150 άτομα. Από αυτά, μετά την εφαρμογή των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού προέκυψαν 66 άτομα που είναι στη φάση της ύφεσης με 45 από αυτά να έχουν NC και 21 από αυτά EK. (**Σχήμα 4**).

3.2.3 Στάδιο αξιολόγησης

Κατά την επίσκεψη των ασθενών που επιλέχθηκαν, κατά την αρχή της μελέτης πραγματοποιήθηκαν τα εξής:

1. Λήψη πλήρους ιστορικού από τους γαστρεντερολόγους της επιστημονικής ομάδας, πιο συγκεκριμένα έγινε καταγραφή δημογραφικών στοιχείων, ανθρωπομετρικών παραμέτρων όπως βάρος, ύψος, ΔΜΣ και συνηθειών όπως κάπνισμα και επίπεδο μόρφωσης. Επίσης, έγινε λήψη ιστορικού της νόσου, δηλαδή ηλικία διάγνωσης, διάρκεια, ενεργότητα, περιοχή εντόπισης της νόσου και εξωεντερικές εκδηλώσεις.
2. Συμπλήρωση ερωτηματολογίων δεικτών ενεργότητας - ποιότητας ζωής ειδικών για ΙΦΝΕ, NC και EK (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-IBDQ, Harvey-Bradshaw-HB και Partial Mayo Score-MCS), αντίστοιχα.
3. Λήψη 25μL αίματος για απομόνωση ορού και πλάσματος, με σκοπό τη διεξαγωγή πλήρους βιοχημικού ελέγχου και μέτρηση των επιπέδων oxLDL.

Στο **Σχήμα 3**, απεικονίζεται το διάγραμμα ροής στο οποίο συνοψίζονται τα τρία βασικά στάδια της κλινικής μελέτης που αναλύθηκαν.



Σχήμα 3: Διάγραμμα ροής σταδίων κλινικής μελέτης

3.3 ΑΡΧΗ ELISA

Η μέθοδος ELISA αποτελεί μία ετερογενή ανοσοδοκιμασία ή ανοσοχημικό προσδιορισμό, η οποία στηρίζεται στην αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος. Ουσιαστικά, στηρίζεται στη φυσική ιδιότητα των αντιγόνων και των αντισωμάτων να ενώνονται μεταξύ τους με εξαιρετικά μεγάλη συνάφεια και ειδικότητα, καθώς επίσης στηρίζεται και στην ανίχνευση του συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος (AgAb) με τη χρήση συγκεκριμένου συμπλέγματος που αποτελείται από ομόλογο αντίσωμα και ένα ένζυμο. Τα ένζυμα που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι η αλκαλική φωσφατάση και η υπεροξειδάση. Η ποσότητα του συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος προσδιορίζεται από την προσθήκη κατάλληλου υποστρώματος, το οποίο δίνει έγχρωμο προϊόν. Ειδικά φωτόμετρα μετρούν την ένταση του χρώματος και δίνουν πληροφορίες για τον αριθμό των

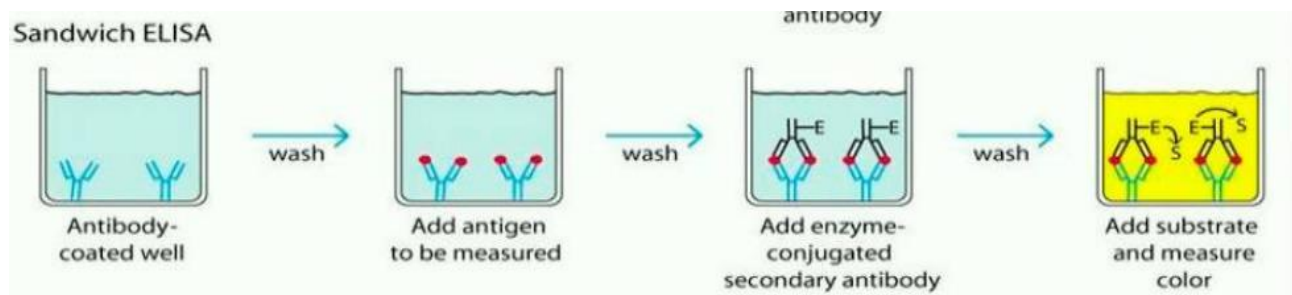
σημασμένων συμπλόκων και έτσι και για τον αριθμό του αντιγόνου ή αντισώματος προς ανίχνευση. Η ποσοτικοποίηση γίνεται με τη βοήθεια πρότυπης καμπύλης.

Υπάρχουν τρεις τύποι μεθόδου ELISA, η ανταγωνιστική, η έμμεση και η τύπου sandwich. Στην παρούσα μελέτη εφαρμόζεται η τύπου sandwich ELISA. Αρχικά, γίνεται προσκόλληση ενός αντισώματος ειδικού για συγκεκριμένο αντιγόνο (αντίσωμα σύλληψης) σε μία πλαστική πλάκα μικροτιτλοδότητης (dish) με πολλά βοθρία (wells), μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων μεταξύ αντισώματος και πλαστικού. Κάθε δείγμα τοποθετείται σε κάθε βοθρίο. Αυτό οδηγεί σε ανοσοειδική ισχυρή πρόσδεση ενός αντιγόνου στο αντίσωμα αυτό. Στην περίπτωση που τα αντιγόνα δεν ταιριάζουν με το αντίσωμα, αυτά απομακρύνονται με τις πλύσεις που γίνονται. Στη συνέχεια, ένα δεύτερο αντίσωμα (αντίσωμα ανίχνευσης), που είναι συνδεδεμένο με βιοτίνη, τοποθετείται στις πλάκες και δεσμεύεται ειδικά μόνο στο αντιγόνο. Ακολουθεί η προσθήκη του υποστρώματος και μέσω της δράσης του ενζύμου (υπεροξειδάση) παράγεται το έγχρωμο προϊόν που πρόκειται να ποσοτικοποιηθεί. Εάν στον αυτόματο αναλυτή εμφανίζεται χρώμα σημαίνει ότι στο δείγμα υπάρχει το αντίστοιχο αντιγόνο που προσδένεται στο πρώτο αντίσωμα, ενώ εάν δεν εμφανίζεται χρώμα σημαίνει ότι δεν υπάρχει το αντιγόνο αυτό.

Στη διαδικασία αυτή χρησιμοποιούνται και δείγματα ελέγχου, τα οποία είναι απαραίτητα για την εξακρίβωση της ορθής λειτουργίας της διαδικασίας. Η ποσοτικοποίηση της διαδικασίας γίνεται με τη βοήθεια μαρτύρων γνωστής συγκέντρωσης. Στην περίπτωση αυτή, τα θετικά δείγματα ελέγχου πρέπει να χρωματίζονται, ενώ τα αρνητικά δείγματα ελέγχου να παραμένουν άγχρωμα. Η ποσότητα του παραγόμενου έγχρωμου προϊόντος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του ενζύμου, όπως ανάλογη είναι και η συγκέντρωση του ενζύμου με την συγκέντρωση του ειδικού αντισώματος που συνδέθηκε με το αντιγόνο.

Η προσέγγιση αυτή εμπεριέχει ακριβή και ευαίσθητη ανίχνευση του αντιγόνου και για αυτό θεωρείται ως πρότυπη μέθοδος για τη μέτρηση κυτταροκινών και χρησιμοποιείται ευρέως σε κλινικά εργαστήρια και στη βιοχημική έρευνα. Επιπλέον, πολύ σημαντικό θεωρείται ότι τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη μέθοδο αυτήν έχουν υψηλή ποσοτικοποίηση και είναι γενικά αναπαραγώγιμα. Ωστόσο, υπάρχουν και αδυναμίες της μεθόδου ELISA, οι οποίες αφορούν την εξάρτηση της επιτυχίας της μεθόδου από την ποιότητα του αντισώματος, το kit, τις δεξιότητες και την εμπειρία του χειριστή. Τέλος, η ELISA επιτρέπει τη χρήση μίας κυτταροκίνης κάθε φορά

και το δυναμικό εύρος είναι μικρό σχετικά με άλλες τεχνικές, οπότε κάποια δείγματα απαιτούν αραίωση.



Εικόνα 11: Μέθοδος sandwich ELISA (Alahi and Mukhopadhyay, 2017)

3.4 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ELISA

Για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκε το kit Mercodia oxidized LDL ELISA της εταιρείας Mercodia. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν ακριβώς, σύμφωνα με την εταιρεία αυτή, παρουσιάζονται αναλυτικά παρακάτω:

1. Προετοιμασία ρυθμιστικού διαλύματος και αραίωση δειγμάτων, σύμφωνα με τις οδηγίες του πρωτοκόλλου.
2. Προετοιμασία δειγμάτων των ασθενών, δειγμάτων ελέγχου και ενζύμου σύζευξης.
3. Προσθήκη 25μL από τα δείγματα των ασθενών και τα δείγματα ελέγχου στα αντίστοιχα βοθρία.
4. Προσθήκη 100μL ρυθμιστικού διαλύματος στο κάθε βοθρίο.
5. Επώση σε αναδευτήρα για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (18-25°C).
6. Έκπλυση 6 φορές με 700μL ρυθμιστικό διάλυμα.
7. Προσθήκη 100μL ενζύμου σύζευξης σε κάθε βοθρίο.
8. Επώση σε αναδευτήρα για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (18-25°C).
9. Έκπλυση 6 φορές με 700μL ρυθμιστικό διάλυμα.
10. Προσθήκη 200μL υποστρώματος τετραμεθυλβενζιδίνης.
11. Επώση για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
12. Προσθήκη 50μL διαλύματος τερματισμού σε κάθε βοθρίο για διακοπή της αντίδρασης.
13. Τοποθέτηση του τρυβλίου σε φωτόμετρο και μέτρηση της απορρόφησης στα 450nm.

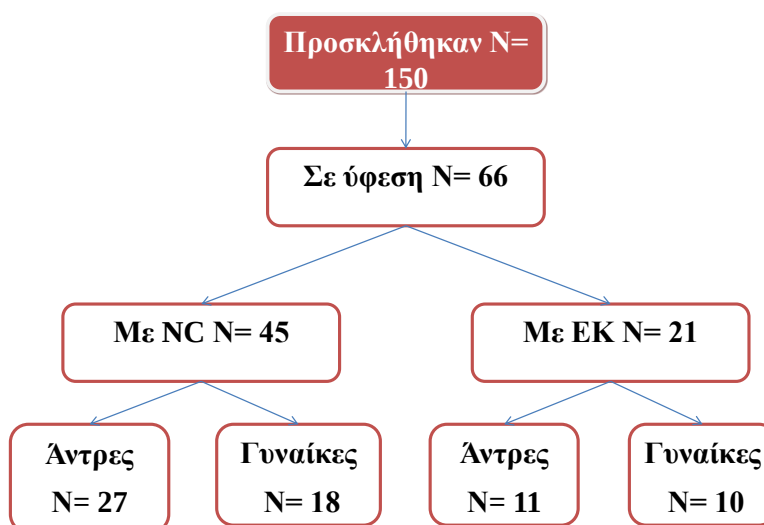
3.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε περιγραφική στατιστική με την βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS Statistics 21. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p \leq 0.05$. Ο έλεγχος κανονικότητας των υπό εξέταση μεταβλητών στην παρούσα μελέτη έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (Mean $\pm$ SD), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές. Η σύγκριση των μέσων όρων μίας ποσοτικής μεταβλητής σε δύο ή περισσότερες κατηγορίες μίας ποιοτικής μεταβλητής έγινε με Mann-Whitney ή Kruskal-Wallis test, αντίστοιχα. Για τον έλεγχο συσχέτισης μεταξύ δύο ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε έλεγχος κατά Spearman και για όσες παραμέτρους παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση σχεδιάστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της παραπάνω σχέσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

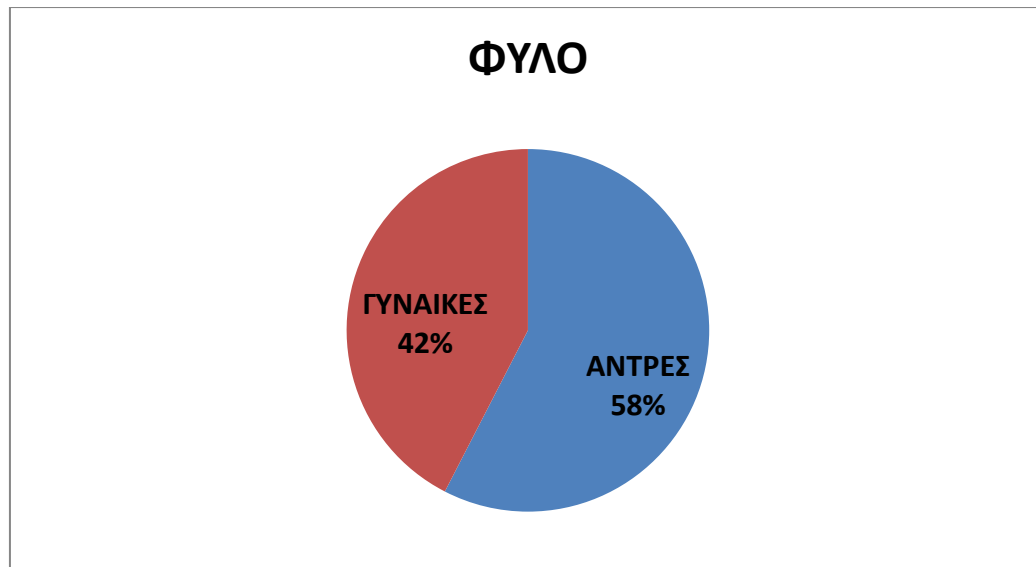
4.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Προσκλήθηκαν συνολικά 150 άτομα. Από αυτά, τα άτομα που είναι στη φάση της ύφεσης τόσο σε NC όσο και σε EK και τελικά συμμετείχαν είναι 66, 45 με NC και 21 με EK. Παρουσιάζεται αναλυτικά το διάγραμμα ροής.



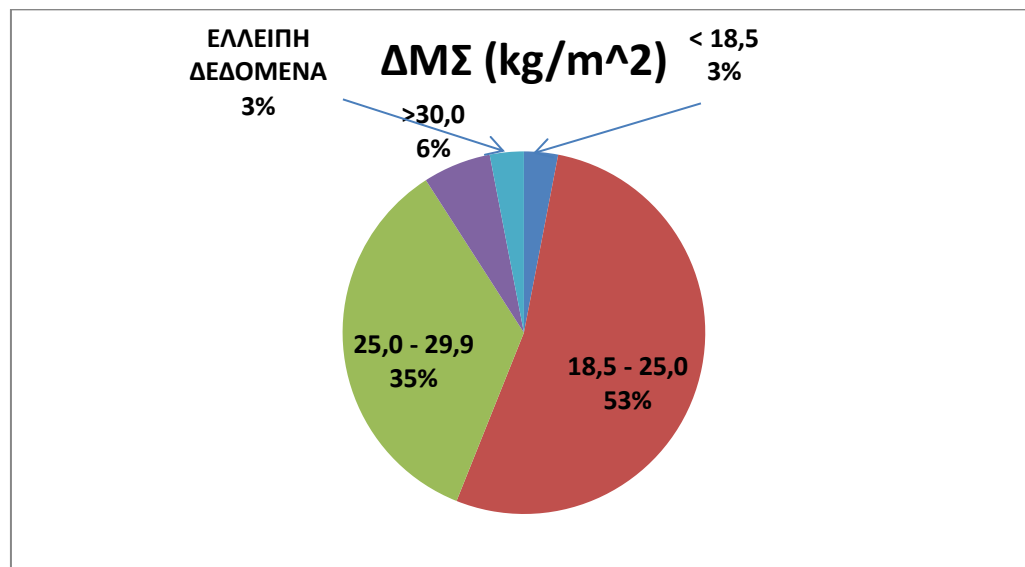
Σχήμα 4: Διάγραμμα ροής τελικής επιλογής ατόμων

Παρακάτω παρουσιάζονται σε μορφή πίτας χαρακτηριστικά των ασθενών τόσο σε NC όσο και σε ΕΚ σε ύφεση:



Σχήμα 5: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με το φύλο

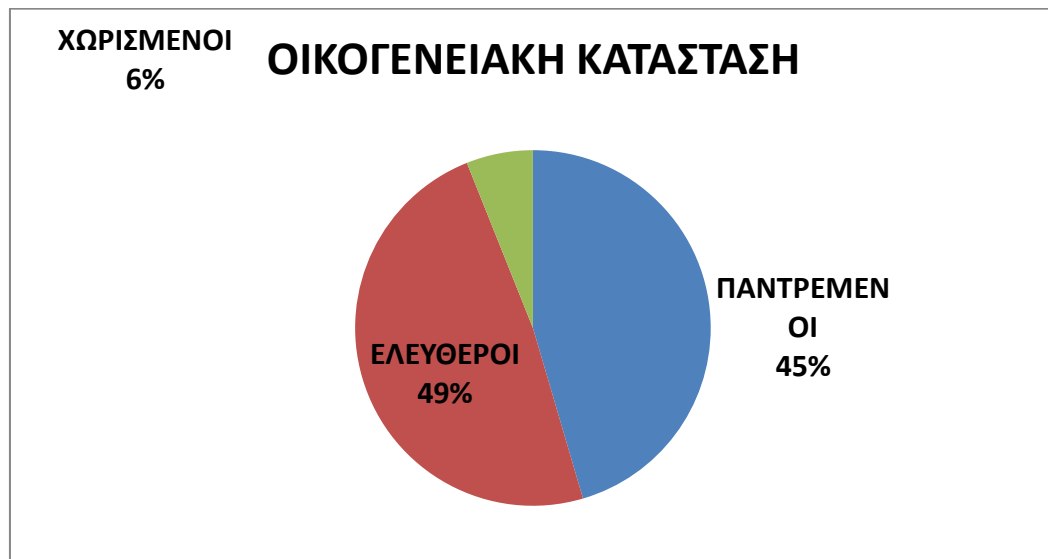
Σύμφωνα με το **Σχήμα 5**, οι άντρες (58%) σε ύφεση που συμμετείχαν στη μελέτη είναι περισσότεροι από τις γυναίκες (42%).



Σχήμα 6: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με ΔΜΣ

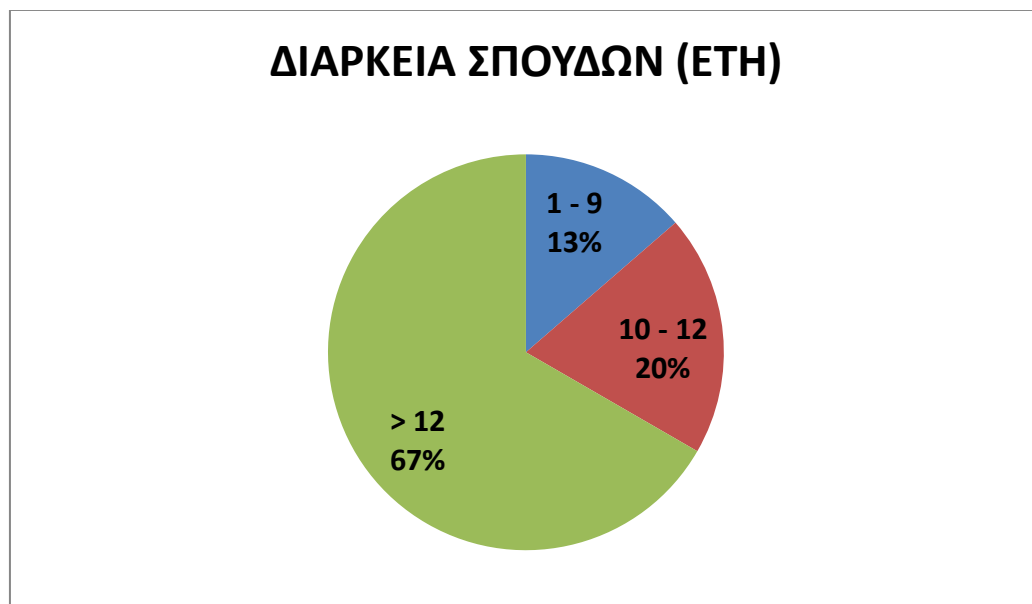
Σύμφωνα με το **Σχήμα 6**, σε μεγαλύτερο ποσοστό (53%) τα άτομα που συμμετείχαν είχαν φυσιολογικό ΔΜΣ, δηλαδή ήταν μεταξύ του 18,5-25,0kg/m². Στη συνέχεια, ακολουθούν τα

υπέρβαρα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} = 25,0\text{-}29,9\text{kg/m}^2$), τα παχύσαρκα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} >30,0\text{kg/m}^2$) και τέλος τα λιποβαρή άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} <18,5\text{kg/m}^2$). Για ποσοστό περίπου 3% τα δεδομένα ήταν ελλιπή όσο αφορά τον ΔΜΣ.



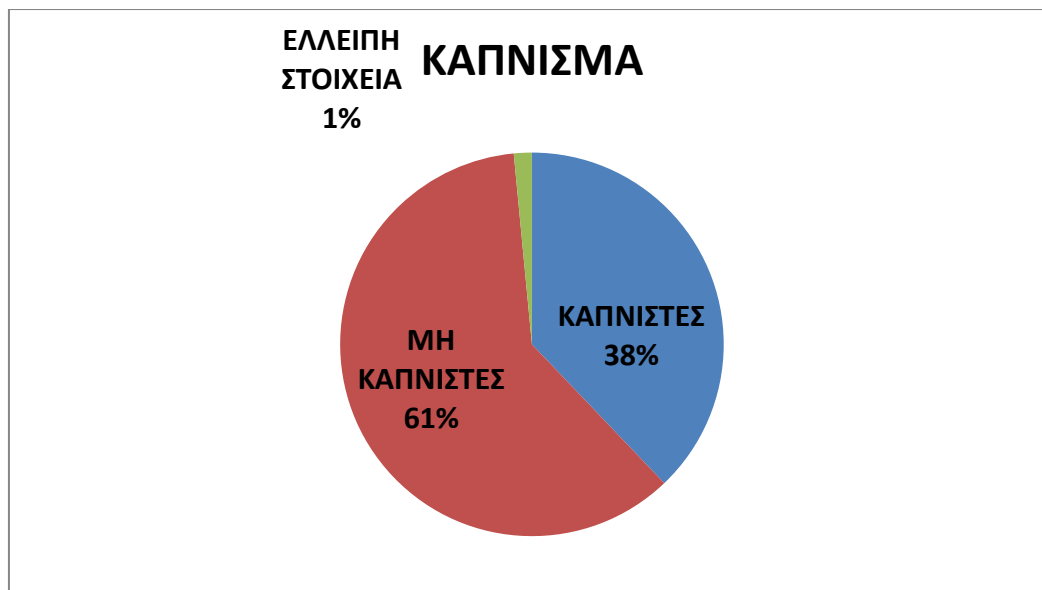
Σχήμα 7: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με οικογενειακή κατάσταση

Σύμφωνα με το **Σχήμα 7**, οι περισσότεροι νοσούντες ήταν ελεύθεροι (49%), στη συνέχεια ακολουθούν οι παντρεμένοι (45%) και τέλος οι χωρισμένοι (6%).



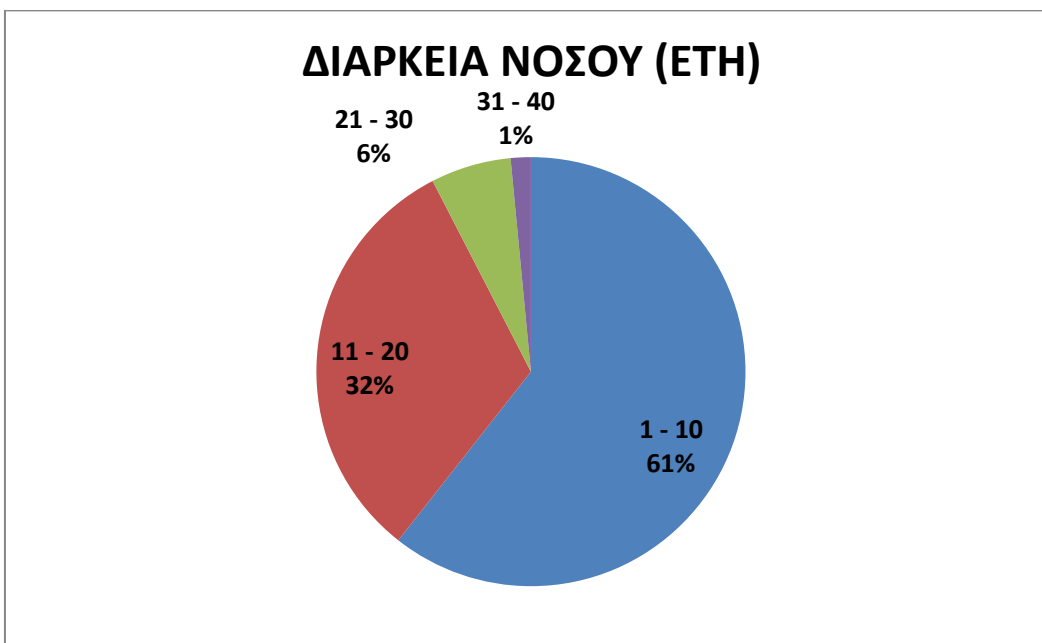
Σχήμα 8: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με τη διάρκεια σπουδών τους (έτη)

Σύμφωνα με το **Σχήμα 8**, ασθενείς με περισσότερα από 12 έτη σπουδών αποτελούν το 67% της μελέτης, ασθενείς με 10-12 έτη σπουδών το 20% και ασθενείς με 1-9 έτη σπουδών το 13%.



Σχήμα 9: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με το κάπνισμα

Σύμφωνα με το **Σχήμα 9**, το 61% των ασθενών είναι μη καπνιστές, το 38% είναι καπνιστές και για ένα ποσοστό 1% έχουμε ελλιπή δεδομένα σε σχέση με το κάπνισμα.



Σχήμα 10: Ασθενείς σε ύφεση σε σχέση με τη διάρκεια νόσου (έτη)

Σύμφωνα με το **Σχήμα 10**, το 61% των ασθενών πάσχει από τη νόσο για 1-10 έτη, το 32% για 11-20 έτη, το 6% για 21-30 έτη και το 1% για 31-40 έτη.

4.2 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΣΟΥ ΟΡΟΥ ΗΛΙΚΙΑΣ ΣΕ NC ΚΑΙ ΕΚ

	NC (N= 45) (MO ± SD)	ΕΚ (N= 21) (MO ± SD)	P
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	37,4 ± 11,4	38,0 ± 9,5	0,854

Πίνακας 3: Σύγκριση μέσου όρου ηλικίας ασθενών σε ύφεση σε NC και ΕΚ

Η ηλικία των ασθενών σε ύφεση σε NC και ΕΚ δεν έχει στατιστικά σημαντική διαφορά και όπως αναμένεται από τα επιδημιολογικά στοιχεία, κυμαίνεται γύρω στα 30 έτη, σύμφωνα με τον **Πίνακα 3**.

4.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΣΩΝ ΟΡΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΣΕ NC ΚΑΙ ΕΚ

	NC (N= 45) (MO ± SD)	ΕΚ (N= 21) (MO ± SD)	P
IBDQ	176,1 ± 25,6	178,8 ± 31,2	0,713
HB	2,3 ± 1,3	-	-
PMCS	-	0,7 ± 0,5	-

Πίνακας 4: Σύγκριση μέσων όρων δεικτών ενεργότητας ασθενών σε ύφεση σε NC και ΕΚ

Οι δείκτες ενεργότητας για τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου που χρησιμοποιούνται είναι οι Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Harvey-Bradshaw (HB) και Partial Mayo Score (MCS). Ο δείκτης IBDQ είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο περιλαμβάνει 32 ερωτήσεις που προήλθαν από δείγμα ασθενών με ΙΦΝΕ και αφορούν την ποιότητα ζωής των ατόμων αυτών. Αυξημένο σκορ στο ερωτηματολόγιο υποδηλώνει καλύτερη ποιότητα ζωής. Οποιαδήποτε μεταβολή στην ποιότητα ζωής των ατόμων προκύπτει είναι ανιχνεύσιμη και μεταβάλλει το σκορ στον δείκτη (Guyatt et al., 1989). Ο δείκτης Harvey-Bradshaw είναι ένα απλό και εύκολο στη χρήση εργαλείο που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της σοβαρότητας μόνο στη NC. Αυξημένες τιμές στο σκορ προσδιορίζουν σοβαρότερη κλινική εικόνα της νόσου. Σκορ ≤ 4 ορίζει την ύφεση της νόσου (Vermeire et al., 2010). Ο δείκτης Partial

Mayo Score είναι ένας δείκτης ενεργότητας που υπολογίζει την σοβαρότητα για ΕΚ, αντίστοιχος με τον HB στη NC. Τιμές από 0-1 δηλώνουν ύφεση, 2-4 ήπια, 5-6 μέτρια και ≥ 7 σοβαρή μορφή ΕΚ (Buer et al., 2019).

Ο **Πίνακας 4** δείχνει πως ο δείκτης ενεργότητας IBDQ της νόσου, ο οποίος υπολογίζεται και στη NC και στην ΕΚ, δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των νοσημάτων. Ο δείκτης HB, που αφορά τη NC μόνο, κυμαίνεται σε μία τιμή μικρότερη του 4, γεγονός που επιβεβαιώνει όντως ότι οι ασθενείς με NC βρίσκονται σε ύφεση της νόσου. Αντίστοιχα, ο δείκτης MCS που αφορά την ΕΚ, παίρνει τιμές από 0-1, τιμές που προσδιορίζουν επίσης την ύφεση της νόσου.

4.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΣΟΥ ΟΡΟΥ ΕΠΙΠΕΔΩΝ oxLDL ΣΕ NC ΚΑΙ ΕΚ

	NC (N= 45) (MO $\pm$ SD)	ΕΚ (N= 21) (MO $\pm$ SD)	P
oxLDL (U/L)	98,2 $\pm$ 52,7	122,9 $\pm$ 37,8	0,311

Πίνακας 5: Σύγκριση μέσου όρου επιπέδων oxLDL σε ασθενείς σε ύφεση σε NC και ΕΚ

Η oxLDL αποτελεί έναν από τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους δείκτες για αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες, γεγονός το οποίο στηρίζει και η Ευρωπαϊκή αρχή για την ασφάλεια των τροφίμων (EFSA Panel on Dietetic Products and Allergies, 2011). Το οξειδωτικό στρες συμμετέχει στη νόσο και συγκεκριμένα περιγράφεται ως το συστατικό ενός φαύλου κύκλου που δημιουργείται σε σχέση με τη φλεγμονώδη απάντηση της νόσου (Tian et al., 2017). Για το λόγο αυτό, η αξιολόγησή του κρίνεται σημαντική και στην παρούσα μελέτη επιτυγχάνεται μέσω της μέτρησης των επιπέδων oxLDL στο πλάσμα.

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 5**, εξάγεται το συμπέρασμα πως το οξειδωτικό στρες δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο νόσους όταν αυτές βρίσκονται σε ύφεση.

4.5 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ oxLDL ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΥΓΙΗ ΑΤΟΜΑ, ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ ΣΕ ΥΦΕΣΗ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ ΣΕ ΕΞΑΡΣΗ

	ΥΓΙΕΙΣ (N= 13) (MO $\pm$ SD)	ΥΦΕΣΗ (N= 66) (MO $\pm$ SD)	ΕΞΑΡΣΗ (N= 63) (MO $\pm$ SD)	P
oxLDL (U/L)	111,6 $\pm$ 51,6	105,8 $\pm$ 49,3*	150,5 $\pm$ 46,9*	0,001

Πίνακας 6: Σύγκριση επιπέδων οξειδωμένης LDL σε υγιή άτομα και ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση και έξαρση

Το συμπέρασμα που εξάγεται από τον **Πίνακα 6** είναι ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της oxLDL ανάμεσα στην ύφεση και στην έξαρση ($p < 0,05$) της νόσου. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν αναμενόμενο, καθώς όπως είναι γνωστό, κατά την έξαρση, που η νόσος είναι ενεργή, υπάρχει φλεγμονή. Η φλεγμονή αυτή οδηγεί στη δημιουργία οξειδωτικού στρες, το οποίο οξειδώνει τα βιομόρια και κατ' επέκταση και την LDL, με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδά της στο πλάσμα (Tian et al., 2017). Παρ' όλα αυτά, δεν φάνηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα επίπεδα της oxLDL σε σχέση με τους υγιείς και τους ασθενείς, ούτε κατά την ύφεση ούτε κατά την έξαρση. Αυτό που αναμενόταν θα ήταν να υπήρχε διαφορά ανάμεσα στους υγιείς και στους ασθενείς με έξαρση. Η μη ύπαρξη αυτής της διαφοράς είναι πιθανόν να οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος των υγιών ατόμων.

4.6 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ oxLDL ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

	ΑΝΤΡΕΣ (MO ± SD)	ΓΥΝΑΙΚΕΣ (MO ± SD)	P
oxLDL (U/L)	90,0 ± 49,5	121,6 ± 45,4	0,113

Πίνακας 7: Σύγκριση επιπέδων οξειδωμένης LDL σε σχέση με το φύλο

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 7**, δεν φαίνεται να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα oxLDL, δηλαδή οξειδωτικού στρες, που να σχετίζεται με το φύλο ($p > 0,05$). Επιδημιολογικά, φάνηκε κάποια συσχέτιση στη συχνότερη εκδήλωση NC στους άνδρες, ενώ στην ΕΚ στις γυναίκες (Cosnes et al., 2011).

4.7 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ oxLDL ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

	ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ (MO ± SD)	ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ (MO ± SD)	P
oxLDL (U/L)	102,9 ± 47,1	106,2 ± 56,3	0,760

Πίνακας 8: Σύγκριση επιπέδων οξειδωμένης LDL σε σχέση με το κάπνισμα

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 8**, οι μέσοι όροι των επιπέδων της oxLDL δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ καπνιζόντων και μη. Το κάπνισμα, όπως έχει αναφερθεί, φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση NC, αλλά δρα προστατευτικά στην ΕΚ.

4.8 ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΕΠΙΠΕΔΩΝ oxLDL ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ (ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ, ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΟΠΡΑΝΩΝ)

4.8.1 Δείκτες ενεργότητας της νόσου

	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ	P
IBDQ	-0,052	0,804
HB	-0,369	0,131
MCS	0,169	0,689

Πίνακας 9: Έλεγχος συσχέτισης oxLDL και δεικτών ενεργότητας της νόσου

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 9**, δεν φάνηκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της oxLDL και στους δείκτες ενεργότητας ($p > 0,05$), δηλαδή το οξειδωτικό στρες δεν επηρεάζει την έξαρση ή ύφεση της νόσου.

4.8.2 Βιοχημικές παράμετροι

	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ	P
ΑΜΥΛΑΣΗ	-0,099	0,632
C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	0,062	0,765
ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ	0,195	0,341
ΣΙΔΗΡΟΣ	0,210	0,303
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ	-0,089	0,667
ΑΜΕΣΗ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ	-0,250	0,218
ΓΛΥΚΟΖΗ	-0,215	0,303
ΟΥΡΙΑ	0,106	0,615
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	0,430*	0,032
HDL-ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	0,218	0,294

LDL-ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	0,282	0,173
ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	0,019	0,927
ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ	0,109	0,602
ΟΞΑΛΟΞΙΚΗ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΗ	0,290	0,151
ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΗ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΗ	0,234	0,260
γ-ΓΛΟΥΤΑΜΥΛΟΤΡΑΝΦΕΡΑΣΗ	-0,005	0,981
ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ	0,215	0,302
ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ	0,494*	0,012

Πίνακας 10: Έλεγχος συσχέτισης oxLDL και βιοχημικών παραμέτρων

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 10**, η ολική χοληστερόλη (Total Cholesterol) και η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) ($p < 0,05$) φάνηκαν να συσχετίζονται θετικά με την ύπαρξη οξειδωτικού στρες, υποδηλώνοντας ότι η αύξηση του ενός παράγοντα θα σημαίνει και αύξηση του άλλου παράγοντα, χωρίς να υποδηλώνεται σχέση αιτίου-αποτελέσματος. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ άλλων βιοχημικών παραμέτρων και των επιπέδων της oxLDL ($p > 0,05$).

Η LDH είναι ένα ένζυμο το οποίο κατά την αναερόβια γλυκόλυση καταλύει το τελευταίο στάδιο μετατροπής του πυροσταφυλικού οξέος σε γαλακτικό οξύ. Βρίσκεται στα κύτταρα σχεδόν όλων των ιστών του σώματος και υπάρχει σε 5 μορφές (5 ισοένζυμα). Διαφορετικοί ιστοί περιέχουν διαφορετική μορφή του ενζύμου. Τα επίπεδα της LDH μεταβάλλονται αποκρινόμενα σε μεταβολές σε βιολογικές συνθήκες και σε παθολογικές διεργασίες. Η δραστηριότητα του ενζύμου αυξάνεται στον ορό ως δείκτης κυτταρικής νέκρωσης, γι' αυτό και μελετάται αρκετά στις περιπτώσεις καρκίνων (Terragni et al., 2016). Δεν υπάρχουν δεδομένα που να καταδεικνύουν την ακριβή αιτιολογία αύξησης της LDH στα ΙΦΝΕ, παρά μόνο μία μελέτη που έγινε σε ποντίκια και μία μελέτη περίπτωσης σε ένα κορίτσι. Η πρώτη μελέτη αφορά ποντίκια με ΙΦΝΕ, τα οποία παρουσίαζαν αυξημένες τιμές του ενζύμου που αποδόθηκαν στην καταστροφή των κυττάρων και στις φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Nagarjun et al., 2017). Η μελέτη περίπτωσης περιλαμβάνει ένα κορίτσι 6 ετών από την Ιταλία με ΕΚ που είχε αυξημένες τιμές LDH. Στην περίπτωση αυτή, γίνεται λόγος για την ύπαρξη κάποιων μεγάλων μορίων τα οποία δεν φιλτράρονται από τα νεφρικά

σπειράματα, με αποτέλεσμα να παραμένουν στην κυκλοφορία και γι' αυτό να έχουν αυξημένη ενεργότητα. Τέτοιο μόριο υποστηρίζεται ότι είναι η LDH (Pascarella et al., 2007). Συμπερασματικά, υπάρχει σαφής ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης LDH και οξειδωτικού στρες στα ΙΦΝΕ.

Τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, γενικά, σχετίζονται με αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου και πιο συγκεκριμένα την πρόκληση αθηροσκλήρυνσης, γεγονός το οποίο οδηγεί σε μείωση του προσδόκιμου ζωής (Schulte et al., 2018). Οι κύριοι παράγοντες πρόκλησης αθηροσκλήρυνσης είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα (Ustun et al., 2016). Ένα είδος υπερχοληστερολαιμίας θεωρείται και η αυξημένη ολική χοληστερόλη (TC), έτσι σημαντικός ήταν ο έλεγχος για ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στα επίπεδα TC και oxLDL. Ωστόσο, αύξηση των επιπέδων TC μπορεί να προκύψει και από άλλες αιτίες άσχετες με το οξειδωτικό στρες. Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το αυξημένο σωματικό βάρος, γι' αυτό απαιτείται έλεγχος συγχυτικών παραγόντων σε περίπτωση ύπαρξης πιθανής συσχέτισης.

4.8.3 Δείκτες φλεγμονής

Για εκτίμηση της φλεγμονής στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, χρησιμοποιούνται ως δείκτες οι ιντερλευκίνες και πιο συγκεκριμένα η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η ιντερλευκίνη 10 (IL-10), η ιντερλευκίνη 17 (IL-17), η ιντερλευκίνη 22 (IL-22) και η ιντερλευκίνη 11 (IL-11). Είναι γνωστό πως η παραγωγή προφλεγμονώδων κυτταροκινών επηρεάζει την εκδήλωση των ΙΦΝΕ (He et al., 2018). Για το λόγο αυτό, ήταν πιθανή και η ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στους δείκτες φλεγμονής και στα επίπεδα οξειδωτικού στρες.

	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ	P
IL-6	0,234	0,260
IL-10	-0,242	0,243
IL-17	-0,356	0,135
IL-22	0,094	0,761
IL-11	0,136	0,689

Πίνακας 11: Έλεγχος συσχέτισης oxLDL και δεικτών φλεγμονής

Ωστόσο, σύμφωνα με τον **Πίνακα 11**, φάνηκε πως δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα oxLDL και στους δείκτες φλεγμονής ($p > 0,05$).

4.8.4 Φλεγμονώδεις δείκτες κοπράνων

Οι φλεγμονώδεις δείκτες που μετρούνται στα κόπρανα είναι η καλπροτεκτίνη (CAL), η ντεφενσίνη (DEF), η λυσοζύμη (LYS) και η λακτοφερίνη (LAC).

	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ	P
CAL	-0,197	0,345
DEF	0,133	0,681
LYS	-0,140	0,496
LAC	-0,069	0,738

Πίνακας 12: Έλεγχος συσχέτισης oxLDL και φλεγμονωδών δεικτών στα κόπρανα

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 12**, δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα oxLDL και στους δείκτες στα κόπρανα ($p > 0,05$).

Συμπερασματικά, τα επίπεδα oxLDL συσχετίστηκαν με την ολική χοληστερόλη και τη γαλακτική αφυδρογονάση. Για την περιγραφή της παραπάνω σχέσης εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης στα οποία ελήφθησαν υπόψη διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, ο ΔΜΣ, το κάπνισμα, η διάρκεια της νόσου και ο εντοπισμός της νόσου.

4.9 ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΗΣ ΟΛΙΚΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗΣ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΗ LDL

	ΜΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ		ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ (ΦΥΛΟ, ΗΛΙΚΙΑ, ΔΜΣ)		ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ (ΦΥΛΟ, ΗΛΙΚΙΑ, ΔΜΣ, ΚΑΠΝΙΣΜΑ, ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ, ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΝΟΣΟΥ)	
	Beta	P	Beta	P	Beta	P
ΟΛΙΚΗ	0,483*	0,059	0,268	0,374	0,186	0,645

ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ (mg/dL)						
ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ (U/L)	0,740*	0,011	0,683	0,105	0,602	0,138

Πίνακας 13: Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για περιγραφή σχέσης ολικής χοληστερόλης και γαλακτικής αφυδρογονάσης με την oxLDL

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 13**, αρχικά γίνεται γραμμική παλινδρόμηση με μη προσαρμοσμένο μοντέλο. Το αποτέλεσμα που προκύπτει είναι οριακά στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στην TC και την oxLDL ($p = 0,059$) και στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στη LDH και την oxLDL ($p = 0,011$). Φαίνεται ότι για κάθε μονάδα αύξησης της TC και της LDH αυξάνεται η oxLDL κατά 0,483 και 0,740mg/dL, αντίστοιχα. Στη συνέχεια, ακολουθούν δύο προσαρμοσμένα μοντέλα. Στο πρώτο προσαρμοσμένο μοντέλο προστίθενται ως συγχυτικοί παράγοντες το φύλο, η ηλικία και ο ΔΜΣ και στο δεύτερο προσαρμοσμένο μοντέλο προστίθενται εκτός του φύλου, της ηλικίας και του ΔΜΣ, επιπλέον το κάπνισμα, η διάρκεια και ο εντοπισμός της νόσου. Παρατηρείται απώλεια της σχέσης ανάμεσα στους δείκτες που μελετούνται και της oxLDL, ήδη από το πρώτο προσαρμοσμένο μοντέλο. Η σχέση αυτή δηλαδή παύει να είναι στατιστικά σημαντική ($p > 0,05$) όταν λαμβάνονται υπόψιν συγχυτικοί παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ, το κάπνισμα, η διάρκεια και ο εντοπισμός της νόσου.

Η απώλεια σχέσης ανάμεσα στα επίπεδα οξειδωτικού στρες και TC πιθανόν να οφείλεται στο αυξημένο σωματικό βάρος που σύμφωνα με το **Σχήμα 6** παρατηρείται στο 41% του δείγματος (35% με ΔΜΣ 25,0-29,9kg/m² και 6% με ΔΜΣ >30,0kg/m²).

Προβλέψεις που να αιτιολογούν την απώλεια σχέσης ανάμεσα στα επίπεδα οξειδωτικού στρες και LDH δεν υπάρχουν, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για διεκπεραίωση μελετών που να εξετάζουν τη σχέση αυτή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα που εξάγονται έπειτα από την παρούσα μελέτη αφορούν κυρίως στη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα επίπεδα της oxLDL σε σχέση με ασθενείς με έξαρση

και ασθενείς με ύφεση ($p= 0,001$) (**Πίνακας 6**). Το αποτέλεσμα αυτό είναι ενθαρρυντικό, καθώς υπογραμμίζει πως κατά τη διάρκεια της ύφεσης το οξειδωτικό στρες είναι ανενεργό και έτσι δεν προκαλεί αλλοιώσεις στα βιομόρια του οργανισμού.

Ένα γεγονός το οποίο ήταν αναμενόμενο αλλά δεν προέκυψε, ήταν η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς σε σχέση με τα επίπεδα της oxLDL σε ασθενείς με έξαρση και σε υγιή άτομα (**Πίνακας 6**). Αυτό το αποτέλεσμα είναι πιθανόν να μην φάνηκε, εξαιτίας του μικρού μεγέθους δείγματος σε υγιή άτομα. Το μικρό αυτό μέγεθος δείγματος αποτελεί έναν από τους περιορισμούς της μελέτης αυτής.

Ένα άλλο πεδίο στο οποίο πρέπει να δοθεί έμφαση είναι η μελέτη της επίδρασης της LDH στη νόσο. Ενώ στον **Πίνακα 10** φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση της LDH με το οξειδωτικό στρες ($p= 0,012$) και να διατυπώνονται πιθανές θεωρίες για την ερμηνεία της, αργότερα η σχέση έπαψε να είναι πλέον στατιστικά σημαντική.

Στον **Πίνακα 10**, παρουσιάζεται η συσχέτιση ανάμεσα στο οξειδωτικό στρες και τα επίπεδα της TC. Η σχέση αυτή αποτελεί αιτία για την εισαγωγή των παρατηρήσεων που προέκυψαν από άλλες μελέτες που αφορούν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε νοσήματα που χαρακτηρίζονται από οξειδωτικό στρες, όπως είναι και τα ΙΦΝΕ. Η υπερχοληστερολαιμία, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρυνση. Η αθηροσκλήρυνση είναι η οδός μέσω της οποίας συνδέεται το οξειδωτικό στρες με την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, άρα υπάρχει ανάγκη για εύρεση προγνωστικών αθηρωματικών δεικτών που να εφαρμόζονται στα νοσούντα άτομα με ΙΦΝΕ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- AHMED, I., ROY, B. C., KHAN, S. A., SEPTER, S. & UMAR, S. 2016. Microbiome, Metabolome and Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*, 4.
- ALAHY, M. E. E. & MUKHOPADHYAY, S. C. 2017. Detection Methodologies for Pathogen and Toxins: A Review. *Sensors (Basel)*, 17.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N., BERNSTEIN, C. N., ILIOPOULOS, D., MACPHERSON, A., NEURATH, M. F., ALI, R. A. R., VAVRICKA, S. R. & FIOCCHI, C. 2018. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 15, 39-49.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N., CAGAN, A., GAINER, V. S., CAI, T., CHENG, S. C., SAVOVA, G., CHEN, P., SZOLOVITS, P., XIA, Z., DE JAGER, P. L., SHAW, S. Y., CHURCHILL, S., KARLSON, E. W., KOHANE, I., PLENGE, R. M., MURPHY, S. N. & LIAO, K. P. 2013a. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 19, 1921-7.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N., HIGUCHI, L. M., HUANG, E. S., KHALILI, H., RICHTER, J. M., FUCHS, C. S. & CHAN, A. T. 2012a. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*, 156, 350-9.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N., KHALILI, H., HIGUCHI, L. M., BAO, Y., KORZENIK, J. R., GIOVANNUCCI, E. L., RICHTER, J. M., FUCHS, C. S. & CHAN, A. T. 2012b. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 142, 482-9.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N., KHALILI, H., KONIJETI, G. G., HIGUCHI, L. M., DE SILVA, P., FUCHS, C. S., WILLETT, W. C., RICHTER, J. M. & CHAN, A. T. 2014. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 63, 776-84.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N., KHALILI, H., KONIJETI, G. G., HIGUCHI, L. M., DE SILVA, P., KORZENIK, J. R., FUCHS, C. S., WILLETT, W. C., RICHTER, J. M. & CHAN, A. T. 2013b. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 145, 970-7.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N., KHALILI, H., SONG, M., HIGUCHI, L. M., RICHTER, J. M. & CHAN, A. T. 2015. Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, 44, 1995-2005.

- BAUMGART, D. C. & SANDBORN, W. J. 2007. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 369, 1641-57.
- BIERNACKA, K. B., BARANSKA, D., GRZELAK, P., CZKWIANIANC, E. & SZABELSKA-ZAKRZEWSKA, K. 2019. Up-to-date overview of imaging techniques in the diagnosis and management of inflammatory bowel diseases. *Prz Gastroenterol*, 14, 19-25.
- BITTON, A., DOBKIN, P. L., EDWARDES, M. D., SEWITCH, M. J., MEDDINGS, J. B., RAWAL, S., COHEN, A., VERMEIRE, S., DUFRESNE, L., FRANCHIMONT, D. & WILD, G. E. 2008. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*, 57, 1386-92.
- BOIRIVANT, M. & COSSU, A. 2012. Inflammatory bowel disease. *Oral Dis*, 18, 1-15.
- BRAUS, N. A. & ELLIOTT, D. E. 2009. Advances in the pathogenesis and treatment of IBD. *Clin Immunol*, 132, 1-9.
- BUER, L. C. T., MOUM, B. A., CVANCAROVA, M., WARREN, D. J., BOLSTAD, N., MEDHUS, A. W. & HOIVIK, M. L. 2019. Real world data on effectiveness, safety and therapeutic drug monitoring of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. A single center cohort. *Scand J Gastroenterol*, 54, 41-48.
- CAMARA, R. J., SCHOEPFER, A. M., PITTET, V., BEGRE, S., VON KANEL, R. & SWISS INFLAMMATORY BOWEL DISEASE COHORT STUDY, G. 2011. Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 17, 2358-65.
- CHASSAING, B., KOREN, O., GOODRICH, J. K., POOLE, A. C., SRINIVASAN, S., LEY, R. E. & GEWIRTZ, A. T. 2015. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 519, 92-6.
- CHASSAING, B., VAN DE WIELE, T., DE BODT, J., MARZORATI, M. & GEWIRTZ, A. T. 2017. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*, 66, 1414-1427.
- CLEYNEN, I., BOUCHER, G., JOSTINS, L., SCHUMM, L. P., ZEISSIG, S., AHMAD, T., ANDERSEN, V., ANDREWS, J. M., ANNESE, V., BRAND, S., BRANT, S. R., CHO, J. H., DALY, M. J., DUBINSKY, M., DUERR, R. H., FERGUSON, L. R., FRANKE, A., GEARRY, R. B., GOYETTE, P., HAKONARSON, H., HALFVARSON, J., HOV, J. R., HUANG, H., KENNEDY, N. A., KUPCINSKAS, L., LAWRENCE, I. C., LEE, J. C., SATSANGI, J., SCHREIBER, S., THEATRE, E., VAN DER MEULEN-DE JONG, A. E., WEERSMA, R. K., WILSON, D. C., INTERNATIONAL INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

- GENETICS, C., PARKES, M., VERMEIRE, S., RIOUX, J. D., MANSFIELD, J., SILVERBERG, M. S., RADFORD-SMITH, G., MCGOVERN, D. P., BARRETT, J. C. & LEES, C. W. 2016. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*, 387, 156-67.
- COSNES, J., GOWER-ROUSSEAU, C., SEKSIK, P. & CORTOT, A. 2011. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140, 1785-94.
- COSTANTINI, D. 2019. Understanding diversity in oxidative status and oxidative stress: the opportunities and challenges ahead. *J Exp Biol*, 222.
- DAMAS, O. M., GARCES, L. & ABREU, M. T. 2019. Diet as Adjunctive Treatment for Inflammatory Bowel Disease: Review and Update of the Latest Literature. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 17, 313-325.
- DE SILVA, P. S., OLSEN, A., CHRISTENSEN, J., SCHMIDT, E. B., OVERVAAD, K., TJONNELAND, A. & HART, A. R. 2010. An association between dietary arachidonic acid, measured in adipose tissue, and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 139, 1912-7.
- EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, N. & ALLERGIES 2011. Guidance on the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health. *EFSA Journal*, 9, 2474.
- FAKHOURY, M., NEGRULJ, R., MOORANIAN, A. & AL-SALAMI, H. 2014. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*, 7, 113-20.
- FERRARI, L., KRANE, M. K. & FICHERA, A. 2016. Inflammatory bowel disease surgery in the biologic era. *World J Gastrointest Surg*, 8, 363-70.
- FEUERSTEIN, J. D. & CHEIFETZ, A. S. 2017. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*, 92, 1088-1103.
- FIOCCHI, C. 2015. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *J Gastroenterol Hepatol*, 30 Suppl 1, 12-8.
- FORBES, A., ESCHER, J., HEBUTERNE, X., KLEK, S., KRZANARIC, Z., SCHNEIDER, S., SHAMIR, R., STARDELOVA, K., WIERDSMA, N., WISKIN, A. E. & BISCHOFF, S. C. 2017. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*, 36, 321-347.

- GARCIA-CARBONELL, R., YAO, S. J., DAS, S. & GUMA, M. 2019. Dysregulation of Intestinal Epithelial Cell RIPK Pathways Promotes Chronic Inflammation in the IBD Gut. *Front Immunol*, 10, 1094.
- GIRONA, J., MANZANARES, J. M., MARIMON, F., CABRE, A., HERAS, M., GUARDIOLA, M., RIBALTA, J. & MASANA, L. 2008. Oxidized to non-oxidized lipoprotein ratios are associated with arteriosclerosis and the metabolic syndrome in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18, 380-7.
- GOODHAND, J. R., GREIG, F. I., KOODUN, Y., MCDERMOTT, A., WAHED, M., LANGMEAD, L. & RAMPTON, D. S. 2012. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis*, 18, 1232-9.
- GRZYBOWSKA-CHLEBOWCZYK, U., WYSOCKA-WOJAKIEWICZ, P., JASIELSKA, M., CUKROWSKA, B., WIECEK, S., KNIAZEWSKA, M. & CHUDEK, J. 2018. Oxidative and Antioxidative Stress Status in Children with Inflammatory Bowel Disease as a Result of a Chronic Inflammatory Process. *Mediators Inflamm*, 2018, 4120973.
- GUYATT, G., MITCHELL, A., IRVINE, E. J., SINGER, J., WILLIAMS, N., GOODACRE, R. & TOMPKINS, C. 1989. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 96, 804-10.
- HARMON, M. E., CAMPEN, M. J., MILLER, C., SHUEY, C., CAJERO, M., LUCAS, S., PACHECO, B., ERDEI, E., RAMONE, S., NEZ, T. & LEWIS, J. 2016. Associations of Circulating Oxidized LDL and Conventional Biomarkers of Cardiovascular Disease in a Cross-Sectional Study of the Navajo Population. *PLoS One*, 11, e0143102.
- HE, F., WU, C., LI, P., LI, N., ZHANG, D., ZHU, Q., REN, W. & PENG, Y. 2018. Functions and Signaling Pathways of Amino Acids in Intestinal Inflammation. *Biomed Res Int*, 2018, 9171905.
- HEAD, K. A. & JURENKA, J. S. 2003. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev*, 8, 247-83.
- HENDRICKSON, B. A., GOKHALE, R. & CHO, J. H. 2002. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*, 15, 79-94.

- HUGOT, J. P., CHAMAILLARD, M., ZOUALI, H., LESAGE, S., CEZARD, J. P., BELAICHE, J., ALMER, S., TYSK, C., O'MORAIN, C. A., GASSULL, M., BINDER, V., FINKEL, Y., CORTOT, A., MODIGLIANI, R., LAURENT-PUIG, P., GOWER-ROUSSEAU, C., MACRY, J., COLOMBEL, J. F., SAHBATOU, M. & THOMAS, G. 2001. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411, 599-603.
- KAPLAN, G. G., HUBBARD, J., KORZENIK, J., SANDS, B. E., PANACCIONE, R., GHOSH, S., WHEELER, A. J. & VILLENEUVE, P. J. 2010. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol*, 105, 2412-9.
- KATERJI, M., FILIPPOVA, M. & DUERKSEN-HUGHES, P. 2019. Approaches and Methods to Measure Oxidative Stress in Clinical Samples: Research Applications in the Cancer Field. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 1279250.
- KHOR, B., GARDET, A. & XAVIER, R. J. 2011. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474, 307-17.
- KIM, S. Y., KIM, H. S. & PARK, H. J. 2019. Adverse events related to colonoscopy: Global trends and future challenges. *World J Gastroenterol*, 25, 190-204.
- KUCHARZIK, T., MAASER, C., LUGERING, A., KAGNOFF, M., MAYER, L., TARGAN, S. & DOMSCHKE, W. 2006. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis*, 12, 1068-83.
- KUMAR, V. 2019. Inflammation research sails through the sea of immunology to reach immunometabolism. *Int Immunopharmacol*, 73, 128-145.
- LEE, S. H., KWON, J. E. & CHO, M. L. 2018. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*, 16, 26-42.
- LESLIE, W. D., MILLER, N., ROGALA, L. & BERNSTEIN, C. N. 2008. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*, 103, 1451-9.
- LIMKETKAI, B. N., WOLF, A. & PARIAN, A. M. 2018. Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 47, 155-177.
- LONG, M. D., KAPPELMAN, M. D., MARTIN, C. F., CHEN, W., ANTON, K. & SANDLER, R. S. 2016. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*, 50, 152-6.

- LUSHCHAK, V. I. 2014. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*, 224, 164-75.
- MARKS, D. J., HARBORD, M. W., MACALLISTER, R., RAHMAN, F. Z., YOUNG, J., AL-LAZIKANI, B., LEES, W., NOVELLI, M., BLOOM, S. & SEGAL, A. W. 2006. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet*, 367, 668-78.
- MIJAN, M. A. & LIM, B. O. 2018. Diets, functional foods, and nutraceuticals as alternative therapies for inflammatory bowel disease: Present status and future trends. *World J Gastroenterol*, 24, 2673-2685.
- NA, Y. R., STAKENBORG, M., SEOK, S. H. & MATTEOLI, G. 2019. Macrophages in intestinal inflammation and resolution: a potential therapeutic target in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.
- NAGARJUN, S., DHADDE, S. B., VEERAPUR, V. P., THIPPESWAMY, B. S. & CHANDAKAVATHE, B. N. 2017. Ameliorative effect of chromium-d-phenylalanine complex on indomethacin-induced inflammatory bowel disease in rats. *Biomed Pharmacother*, 89, 1061-1066.
- NEVULIS, M. G., BAKER, C., LEOVICS, E. & FRISHMAN, W. H. 2018. Overview of Link Between Inflammatory Bowel Disease and Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev*, 26, 287-293.
- NSAIBIA, M. J., MAHMUT, A., MAHJOUR, H., DAHOU, A., BOUCHAREB, R., BOULANGER, M. C., DESPRES, J. P., BOSSE, Y., ARSENAULT, B. J., LAROSE, E., PIBAROT, P. & MATHIEU, P. 2016. Association between plasma lipoprotein levels and bioprosthetic valve structural degeneration. *Heart*, 102, 1915-1921.
- OGURA, Y., BONEN, D. K., INOHARA, N., NICOLAE, D. L., CHEN, F. F., RAMOS, R., BRITTON, H., MORAN, T., KARALIUSKAS, R., DUERR, R. H., ACHKAR, J. P., BRANT, S. R., BAYLESS, T. M., KIRSCHNER, B. S., HANAUER, S. B., NUNEZ, G. & CHO, J. H. 2001. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411, 603-6.
- OTANI, H. 2011. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. *Antioxid Redox Signal*, 15, 1911-26.
- PAPADA, E., FORBES, A., AMERIKANOU, C., TOROVIC, L., KALOGEROPOULOS, N., TZAVARA, C., TRIANTAFILLIDIS, J. K. & KALIORA, A. C. 2018. Antioxidative Efficacy of a Pistacia Lentiscus Supplement and Its Effect on the Plasma Amino Acid Profile in Inflammatory Bowel Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 10.

- PASCARELLA, F., CAROPRESO, M., MIELE, E., FORTUNATO, G., VAJRO, P. & STAIANO, A. 2007. Macro-creatine kinase and macro-lactate dehydrogenase in a girl with ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*, 39, 780-1.
- PASTORI, D., CARNEVALE, R. & PIGNATELLI, P. 2014. Is there a clinical role for oxidative stress biomarkers in atherosclerotic diseases? *Intern Emerg Med*, 9, 123-31.
- PROSBERG, M., BENDTSEN, F., VIND, I., PETERSEN, A. M. & GLUUD, L. L. 2016. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 51, 1407-1415.
- RAMOS, G. P. & PAPADAKIS, K. A. 2019. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*, 94, 155-165.
- RUEMMELE, F. M. 2016. Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Ann Nutr Metab*, 68 Suppl 1, 33-41.
- SANDBORN, W. J., STENSON, W. F., BRYNSKOV, J., LORENZ, R. G., STEIDLE, G. M., ROBBINS, J. L., KENT, J. D. & BLOOM, B. J. 2006. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4, 203-11.
- SCHULTE, D. M., PAULSEN, K., TURK, K., BRANDT, B., FREITAG-WOLF, S., HAGEN, I., ZEUNER, R., SCHRODER, J. O., LIEB, W., FRANKE, A., NIKOLAUS, S., MROWIETZ, U., GERDES, S., SCHREIBER, S. & LAUDES, M. 2018. Small dense LDL cholesterol in human subjects with different chronic inflammatory diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 28, 1100-1105.
- SOEKI, T. & SATA, M. 2016. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Int Heart J*, 57, 134-9.
- SPEHLMANN, M. E., BEGUN, A. Z., BURGHARDT, J., LEPAGE, P., RAEDLER, A. & SCHREIBER, S. 2008. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*, 14, 968-76.
- STJERNMAN, H. 2011. *Crohn's Disease in Sickness and in Health: Studies of Health Assessment Strategies and Impact on Health-Related Quality of Life*. Linköping University Electronic Press.
- TAKEUCHI, K., SMALE, S., PREMCHAND, P., MAIDEN, L., SHERWOOD, R., THJODLEIFSSON, B., BJORNSSON, E. & BJARNASON, I. 2006. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-

- inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4, 196-202.
- TERRAGNI, R., MORSELLI-LABATE, A. M., VIGNOLI, M., BOTTERO, E., BRUNETTI, B. & SAUNDERS, J. H. 2016. Is Serum Total LDH Evaluation Able to Differentiate between Alimentary Lymphoma and Inflammatory Bowel Disease in a Real World Clinical Setting? *PLoS One*, 11, e0151641.
- TIAN, T., WANG, Z. & ZHANG, J. 2017. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 4535194.
- TIBAUT, M., CAPRND, M., KUBATKA, P., SINKOVIC, A., VALENTOVA, V., FILIPOVA, S., GAZDIKOVA, K., GASPAR, L., MOZOS, I., EGOM, E. E., RODRIGO, L., KRUZLIAK, P. & PETROVIC, D. 2019. Markers of Atherosclerosis: Part 1 - Serological Markers. *Heart Lung Circ*, 28, 667-677.
- TIMMER, A., PREISS, J. C., MOTSCALL, E., RUCKER, G., JANTSCHKE, G. & MOSER, G. 2011. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006913.
- TYSK, C., LINDBERG, E., JARNEROT, G. & FLÖDERUS-MYRHED, B. 1988. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*, 29, 990-6.
- USTUN, Y., KILINCALP, S., COBAN, S., COSKUN, Y., YUKSEL, I., ONGUN, A., SOYKAN, I., BEKTAS, M., TORUNER, M., CETINKAYA, H. & ORMECI, N. 2016. Evaluation of Early Atherosclerosis Markers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Med Sci Monit*, 22, 3943-3950.
- VERMEIRE, S., SCHREIBER, S., SANDBORN, W. J., DUBOIS, C. & RUTGEERTS, P. 2010. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8, 357-63.
- VIND, I., JESPERGAARD, C., HOUGS, L., RIIS, L., DINESEN, L., ANDERSEN, P. S., LOCHT, H., JESS, T. & MUNKHOLM, P. 2005. Genetic and environmental factors in monozygotic twins with Crohn's disease and their first-degree relatives: a case report. *Digestion*, 71, 262-5.
- VITALI, F., NAEGEL, A., SIEBLER, J., NEURATH, M. F. & RATH, T. 2018. Endoscopic full-thickness resection with an over-the-scope clip device (FTRD) in the colorectum: results from a university tertiary referral center. *Endosc Int Open*, 6, E98-E103.

- WAWRZYNIAK, M. & SCHARL, M. 2018. Genetics and epigenetics of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*, 148, w14671.
- WRIGHT, E. K., DING, N. S. & NIEWIADOMSKI, O. 2018. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust*, 209, 318-323.
- XAVIER, R. J. & PODOLSKY, D. K. 2007. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448, 427-34.
- ZHANG, Y. Z. & LI, Y. Y. 2014. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 20, 91-9.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



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 II 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 αναγκασία 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

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

A.1. Κωδικός ασθενούς

A.2. Όνομα:

Επώνυμο:

A.3. Τηλέφωνο οικίας:

Κινητό:

A.4. Έτος γέννησης:

A.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

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΙΦΕΝ

Σύντομο ιστορικό της ΙΦΕΝ	
<i>Ενεργότητα νόσου</i>	
<i>Εντόπιση νόσου</i>	
<i>Διάρκεια νόσου (έτη)</i>	
Ηλικία έναρξης συμπτωμάτων	
Ηλικία διαγνώσεως της νόσου	
Εξωεντερικές εκδηλώσεις <i>Ήπαρ</i> <i>Δέρμα-βλεννογόνοι</i> <i>Σκελετικό σύστημα</i> <i>Οφθαλμοί</i> <i>Αιματολογικές διαταραχές</i> <i>Εμβολικά επεισόδια</i> <i>Αναπνευστικό</i> <i>Ουροποιητικό</i> <i>Εντερικές επιπλοκές</i>	

<i>Περιπρωκτικές βλάβες</i> <i>Ραγδαία αιμορραγία</i> <i>Τοξικό megacolon</i> <i>Πολύποδες</i> <i>Στενώσεις</i> <i>Συρίγγια</i> <i>Αποστήματα</i> <i>Καρκίνος</i>	
--	--

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΤΩΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ)

5-ASA			
Κορτικοειδή			
Αζαθειοπρίνη			
Μετρονιδαζόλη			
Σιπροφλοξασίνη			
Στοιχειακή διαίτα			
MODULEN IBD			

<i>T. P. N.</i>			
<i>Βιολογικοί παράγοντες</i>			
<i>Άλλη</i>			

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : ΝΑΙ ΟΧΙ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX

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

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

MAYO ACTIVITY INDEX FOR UC

(ύφεση= μέχρι 2, ήπια= 3-5, μέτρια=6-10, σοβαρή= 11-12)

1) Αριθμός κενώσεων (0-3)

Κανονικός για τον ασθενή

1-2 πάνω από το κανονικό

3-4 πάνω από το κανονικό

>5 πάνω από το κανονικό

2) Αιμορραγία από το ορθό (0-3)

Απουσία αίματος στα κόπρανα

Σταγόνες αίματος σε λιγότερες από τις μισές κενώσεις

Εμφανές αίμα στις περισσότερες κενώσεις

Αίμα σε όλες τις κενώσεις της ημέρας

3) Ενδοσκοπικά ευρήματα (0-3)

Κανονικός βλεννογόνος ή ανενεργός νόσος

Ήπια νόσος (ερύθημα, αλλοιωμένη αγγειακή εικόνα, ήπια ευθρυπτότητα)

Μέτρια νόσος (σοβαρό ερύθημα, αλλοιωμένη αγγειακή εικόνα, ευθρυπτότητα)

Σοβαρή νόσος (περιστασιακή αιμορραγία, εξελκώσεις)

4) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

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. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

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

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

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. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

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

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

Πόσο δραστήριος ήσασταν τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

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

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

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

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

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

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

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

4. Μερικές φορές.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε γενική αδιαθεσία;

1. Όλο το διάστημα.

5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά.

6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά.

7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

1. Όλο το διάστημα.

5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά.

6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά.

7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές

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.

5. Ελαφρά δυσκολία.

2. Εξαιρετική δυσκολία.

6. Ελάχιστη δυσκολία.

3. Μεγάλη δυσκολία.

7. Καθόλου δυσκολία.

4. Μέτρια δυσκολία.

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

1. Όλο το διάστημα.

5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά.

6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά.

7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

1. Όλο το διάστημα.

5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά.

6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά.

7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε κατάθλιψη ή αποθάρρυνση;

1. Όλο το διάστημα.

5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά.

6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά.

7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

1. Όλο το διάστημα.

5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά.

6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά.

7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

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

Πολλοί ασθενείς με εντερικά προβλήματα νιώθουν συχνά ανησυχία και αγωνία για την ασθένειά 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. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

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

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

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

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

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

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

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

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 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. | 5. Λίγες φορές. |
|---------------------|-----------------|

- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές 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 το εντερικό σας πρόβλημα περιορίσει την σεξουαλική σας ζωή κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

- 1. Πλήρης περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.
- 5. Ελαφρός περιορισμός.

2. Εξαιρετικά μεγάλος περιορισμός

της σεξουαλικής ζωής.

3. Μεγάλος περιορισμός.

4. Μέτριος 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.