



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
HAROKOPIO UNIVERSITY

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

<< ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ >>

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

***Επίπεδα βιταμίνης B12 σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο
του Εντέρου***

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ανδρέας Γεωργούλης

A.M. 4421709



Αθήνα, 2020



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
HAROKOPIO UNIVERSITY

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

<< ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ >>

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ανδριάννα Καλιώρα (επιβλέπουσα) , Επίκουρη Καθηγήτρια,

ΤΕΔΔ, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γεώργιος Μπάμιας, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή,

ΕΚΠΑ

Μαρία Γιαννακούλια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, ΤΕΔΔ,

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ο Ανδρέας Γεωργούλης

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.

Στην οικογένειά μου...

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα επίκουρη καθηγήτρια κ. Ανδριάννα Καλιώρα που μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Ακόμα την ευχαριστώ για την υποστήριξη και την καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, για τις πολύτιμες γνώσεις και συμβουλές της, καθώς και για την τελική διόρθωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και για τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, την αναπληρώτρια καθηγήτρια κα. Μαρία Γιαννακούλια και τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Γεώργιο Μπάμια για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους στη συγγραφή της εργασίας, αλλά και συνολικά για τις γνώσεις, θεωρητικές και εργαστηριακές, που μου μετέδωσαν κατά την διάρκεια της φοίτησής μου, οι οποίες συνέβαλλαν καθοριστικά στην επιτυχή ολοκλήρωση της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Οφείλω ακόμα ένα μεγάλο ευχαριστώ στη διδακτορική φοιτήτρια κα. Χαραλαμπία Αμερικάνου, για την υποστήριξη, τη βοήθεια και την αμέριστη συμπαράσταση της.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τις φίλες και συναδέλφους Μαρίνα Πλυτά και Μαρία Μαραγκουδάκη για τη στήριξη και τις παρατηρήσεις τους κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας. Επίσης, ένα τεράστιο ευχαριστώ οφείλω στη φίλη και συνάδελφο Ελένη Γαλάτουλα, χωρίς τη συνδρομή της οποίας δεν θα είχε ολοκληρωθεί το παρόν πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών, αλλά και στη συμφοιτήτρια Μελίνα Τσαγκατάκη με την οποία πορευθήκαμε μαζί σε αυτό το μεταπτυχιακό.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου και όσους είναι δίπλα μου και με στηρίζουν σε κάθε μου βήμα.

Περιεχόμενα	Σελίδα
Περίληψη στα ελληνικά	1
Περίληψη στα αγγλικά	2
Κατάλογος εικόνων	3
Κατάλογος πινάκων	4
Κατάλογος σχημάτων	5
Μέρος Α: Θεωρητικό μέρος	
Κεφάλαιο 1: Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου	
1.1 Γενικά	6
1.2 Ορισμός	6
1.3 Επιπολασμός- Επίπτωση	8
1.4 Παράγοντες Κινδύνου	10
1.5 Η παρουσία φλεγμονής στις ΙΦΝΕ	16
1.6 Παθολογοανατομία & Κλινικά χαρακτηριστικά	17
1.7 Διάγνωση	23
1.8 Διαχείριση και θεραπεία	25
1.9 Η διατροφή στις ΙΦΝΕ	27
1.10 ΙΦΝΕ και βιταμίνη B12	30
Κεφάλαιο 2: Βιταμίνη B12	31
2.1 Γενικά	31
2.2 Πέψη και απορρόφηση	31
2.3 Δράσεις-Ρόλος	33
2.4 Διαιτητικές Πηγές	35
2.5 Συνιστώμενη πρόσληψη	36
2.6 Έλλειψη βιταμίνης B12	37
2.7 Αυξημένη συγκέντρωση βιταμίνης B12	41
Μέρος Β: Πειραματικό μέρος	
Κεφάλαιο 3. Πειραματική διαδικασία	41
3.1 Σκοπός της μελέτης	41
3.2 Σχεδιασμός της μελέτης	42

3.3 Στάδια της μελέτης	42
3.4 Εργαστηριακές αναλύσεις	45
Κεφάλαιο 4. Μεθοδολογία	46
4.1 Μέτρηση δεικτών φλεγμονής	46
4.2 Μέτρηση βιταμίνης B12	48
4.3 Στατιστική επεξεργασία	49
Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα	49
Βιβλιογραφία	63
Παράρτημα	68

Περίληψη

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι χρόνιες, υποτροπιάζουσες, φλεγμονώδεις νόσοι του γαστρεντερικού σωλήνα, που χαρακτηρίζονται από απρόβλεπτα επεισόδια φλεγμονής του εντέρου. Σε αυτές εντάσσονται η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, οι οποίες είναι πολυπαραγοντικές νόσοι και διαφέρουν μεταξύ τους τόσο στην παθολογία όσο και στα κλινικά χαρακτηριστικά.

Η βιταμίνη B12 είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος των βιταμινών B, με κύριες λειτουργίες τη συμμετοχή στην αιμοποίηση και τη διατήρηση του DNA. Βασικές πηγες βιταμίνης B12 αποτελούν τα ζωικά τρόφιμα και η απορρόφηση της γίνεται στον ειλεό. Ο επιπολασμός της έλλειψης της, είναι 2,5-2,6% και οι βασικές επιπτώσεις της έλλειψης είναι η αναιμία και οι καρδιακές διαταραχές.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση των επιπέδων της βιταμίνης B12 στον ορό ασθενών με ΙΦΝΕ και η διερεύνηση συσχέτισης των επιπέδων της με άλλους παράγοντες όπως η ενεργότητα, το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα και οι δείκτες φλεγμονής.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως οι ασθενείς με ΙΦΝΕ είχαν μικρό επιπολασμό έλλειψης βιταμίνης B12 (5,7%), χωρίς να εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών με έλλειψη ή επάρκεια βιταμίνης B12 σε δείκτες των ΙΦΝΕ. Τα επίπεδα βιταμίνης B12 σε ασθενείς με ΙΦΝΕ φάνηκε να διαφέρουν, ανάλογα με τον εντοπισμό της νόσου ($p<0,01$), την ηλικία ($p=0,04$) και το κάπνισμα ($p=0,049$) και να σχετίζονται με τη συγκέντρωση χολερυθρίνης, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.

Συμπερασματικά, παρατηρούμε ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν χαμηλό επιπολασμό έλλειψης βιταμίνης B12, διπλάσιο βέβαια, σε σύγκριση με αυτόν του γενικού πληθυσμού. Τα επίπεδα της βιταμίνης B12 διαφέρουν μεταξύ των ασθενών ανάλογα με τον εντοπισμό της νόσου, την ηλικία και το κάπνισμα.

Λέξεις κλειδιά: ΙΦΝΕ, νόσος Crohn, ελκώδη κολίτιδα, βιταμίνη B12, φλεγμονή

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic, recurrent, inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, characterized by unexpected episodes of intestinal inflammation. These diseases include Crohn's disease and ulcerative colitis which are multifactorial and differ in both pathology and clinical features.

Vitamin B12 is a water soluble vitamin of the Vitamin B complex and its main functions are the involvement in the hematopoiesis and the maintenance of DNA. The main sources of vitamin B12 are animal foods and its absorption takes place in the ileum. The prevalence of its deficiency is 2,5-2,6% and the major complications of the deficiency are anemia and cardiac malfunctions.

The aim of the present study was to evaluate the levels of vitamin B12 in IBD patients and to investigate its relationship with other factors such as disease activity and location, gender, age, smoking and inflammation markers.

The results of the study showed that patients with IBD had low prevalence of vitamin B12 deficiency (5,7%), without identifying statistically significant differences in IBD, between patients with vitamin B12 deficiency or adequacy. Vitamin B12 levels differ in IBD patients depending on disease location ($p<0,01$), age ($p=0,04$), and smoking ($p=0,049$), and also have an association with bilirubin, cholesterol and triglycerides levels.

In conclusion, patients with IBD have low prevalence of vitamin B12 deficiency, but double than the general population's. Different concentration of vitamin B12 is observed among patients depending on the disease location, smoking status and age.

Keywords: IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, vitamin B12, inflammation

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Ανατομικές διαφορές νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας.	Σελ. 8
Εικόνα 2. Επιπολασμός των ΙΦΝΕ ανά 100.000 άτομα.	Σελ. 9
Εικόνα 3. Επίπτωση των ΙΦΝΕ ανά 100.000 ασθενείς.	Σελ. 10
Εικόνα 4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την παθογένεση των ΙΦΝΕ.	Σελ. 11
Εικόνα 5. Οζώδης στένωση στο κόλον λόγω της νόσου Crohn.	Σελ. 17
Εικόνα 6: Αξιολόγηση ενεργότητας νόσου Crohn	Σελ. 20
Εικόνα 7. Υγιές και νοσούν παχύ έντερο.	Σελ. 21
Εικόνα 8. Αλγόριθμος για την διατροφική διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ	Σελ. 27
Εικόνα 9. Η δομή της βιταμίνης B12	Σελ. 31
Εικόνα 10. Σχηματική αναπαράσταση απορρόφησης βιταμίνης B12.	Σελ. 33
Εικόνα 11. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας της sandwich ELISA	Σελ. 47
Εικόνα 12. . Πρότυπη καμπύλη συγκέντρωσης βιταμίνης B12	Σελ.49

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κριτήρια ταξινόμησης των ΙΦΝΕ	Σελ. 19
Πίνακας 2. Δείκτης ενεργότητας Truelove & Witts	Σελ. 22
Πίνακας 3. Διαφορές νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας	Σελ. 22
Πίνακας 4. Τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη B12	Σελ. 35
Πίνακας 5. Βιοδιαθεσιμότητα βιταμίνης B12	Σελ. 36
Πίνακας 6. Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης B12	Σελ. 37
Πίνακας 7. Επαρκής πρόσληψη βιταμίνης B12	Σελ. 37
Πίνακας 8. Παράγοντες κινδύνου για έλλειψη βιταμίνης B12	Σελ. 39
Πίνακας 9. Κλινικές εκδηλώσεις έλλειψης βιταμίνης B12	Σελ. 40
Πίνακας 10. Κριτήρια εισαγωγής ή αποκλεισμού στη μελέτη	Σελ. 43
Πίνακας 11. Περιγραφή δείγματος	Σελ. 50
Πίνακας 12. Κατάσταση βιταμίνης B12 σε ασθενείς με ΙΦΝΕ	Σελ. 51
Πίνακας 13. Μέσος όρος βιταμίνης B12, ανά κατηγορία ασθενών με ΙΦΝΕ	Σελ. 51
Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά ασθενών με έλλειψη βιταμίνης B12	Σελ. 52
Πίνακας 15. Κλινική εικόνα, βιοχημικά και εργαστηριακά ευρήματα ασθενών με έλλειψη ή όχι βιταμίνης B12	Σελ. 54
Πίνακας 16. Μέσος όρος βιταμίνης B12, ανά ηλικιακή κατηγορία	Σελ. 55
Πίνακας 17. Μέσος όρος βιταμίνης B12, ανά κατηγορία καπνίσματος	Σελ. 56
Πίνακας 18. Συσχετίσεις βιταμίνης B12	Σελ. 57
Πίνακας 19. Βαθμός συσχέτισης βιταμίνης B12 με την ηλικία ασθενών με νόσο Crohn	Σελ. 59
Πίνακας 20. Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης	Σελ. 61
Πίνακας 21. Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης βιταμίνης B12-ηλικίας σε ασθενείς με νόσο Crohn	Σελ. 62

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών
--

Σελ. 45

Μέρος Α: Θεωρητικό μέρος

Κεφάλαιο 1: Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου

1.1 Γενικά:

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι χρόνιες, υποτροπιάζουσες νόσοι του γαστρεντερικού σωλήνα οι οποίες χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του πεπτικού συστήματος, με εναλλαγή κύκλων υφέσεων και εξάρσεων. Σε αυτές κατατάσσονται η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. Η παθοφυσιολογία των ΙΦΝΕ δεν είναι ακόμα απόλυτα κατανοητή, όμως είναι γνωστό πως σε αυτήν εμπλέκονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και τη φλεγμονώδη απόκριση στον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα δύο νοσήματα χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και τα συμπτώματά τους περιλαμβάνουν διάρροια, κοιλιακό πόνο, αιμορραγίες στο γαστρεντερικό και απώλεια βάρους (Sairenji, Collins και συν. 2017). Επιπροσθέτως, προσβάλλουν παιδιά και ενήλικες και των δυο φύλων, ενώ υπολογίζεται πως το 1,3% του πληθυσμού των ΗΠΑ (3 εκατομμύρια άτομα) νοσούν από ΙΦΝΕ. Όμως παρά τις πολλές ομοιότητες που τις χαρακτηρίζουν, διακρίνονται και πολλές διαφορές με κύρια τον εντοπισμό της φλεγμονής. Στη νόσο Crohn η φλεγμονή μπορεί να εντοπιστεί σε όλο το γαστρεντερικό, είναι διατοιχωματική και ασυνεχούς μορφολογίας, ενώ στην ελκώδη κολίτιδα η φλεγμονή εντοπίζεται μόνο στα επιφανειακά στρώματα του παχέος έντερου και έχει συνεχόμενη μορφολογία. Το 5-15% ασθενών με ΙΦΝΕ δεν μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε καμία από τις δυο ασθένειες (Lamb, Kennedy και συν. 2019).

1.2 Ορισμός:

1.2.1 Νόσος Crohn

Η νόσος Crohn πρώτη φορά περιγράφηκε από τον Dr. Burrill B. Crohn και τους συνεργάτες του το 1932. Χαρακτηρίζεται από ασυνεχή φλεγμονή που μπορεί να εντοπιστεί σε ολόκληρο το γαστρεντερικό σύστημα, από το στόμα έως τον πρωκτό.

Η φλεγμονή αυτή είναι διατοιχωματική και στις βιοψίες είναι πιθανό να εντοπίζονται παθολογικά κοκκιώματα. Η νόσος χαρακτηρίζεται από περιόδους υφέσεων και εξάρσεων, ενώ υπάρχουν τρία ήδη φαινότυπων που μπορεί να εμφανιστούν. Ο φλεγμονώδης, ο στενωτικός και ο διεισδυτικός. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν έναν ή και περισσότερους φαινότυπους. Συνηθέστερα η εξέλιξη της νόσου έχει την ακολουθία φλεγμονή, στένωση, διείσδυση. Τα συμπτώματα της νόσου είναι ποικίλα και μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, διάρροια, έμετο, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους και μερικές φορές πυρετό και ρίγη. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει θεραπεία της νόσου και οι ασθενείς διαχειρίζονται την ασθένεια με φαρμακοθεραπεία, συμπεριφοριστικές αλλαγές και χειρουργικές επεμβάσεις (Feuerstein and Cheifetz 2017).

1.2.2 Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή στα επιφανειακά στρώματα του παχέος εντέρου και εντοπίζεται κυρίως στο ορθό και στο εγγύς κόλον. Όπως και η νόσος Crohn, και αυτή χαρακτηρίζεται από περιόδους υφέσεων και εξάρσεων. Τα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν αιματηρές και βλεννώδεις κενώσεις, διάρροια, ακράτεια, κόπωση, καθώς και απώλεια βάρους και πυρετό. Η ταξινόμηση της νόσου γίνεται ανάλογα με το τμήμα και το μήκος του παχέος εντέρου που φλεγμαίνει. Ένα χρήσιμο εργαλείο για την ταξινόμηση της νόσου είναι η ταξινόμηση του Μόντρεαλ για τους ενήλικες και του Παρισιού για τα παιδιά. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει θεραπεία και γίνεται διαχείριση της νόσου με φαρμακευτική αγωγή, χειρουργείο και συμπεριφοριστικές αλλαγές (Ungaro, Mehandru και συν. 2017).

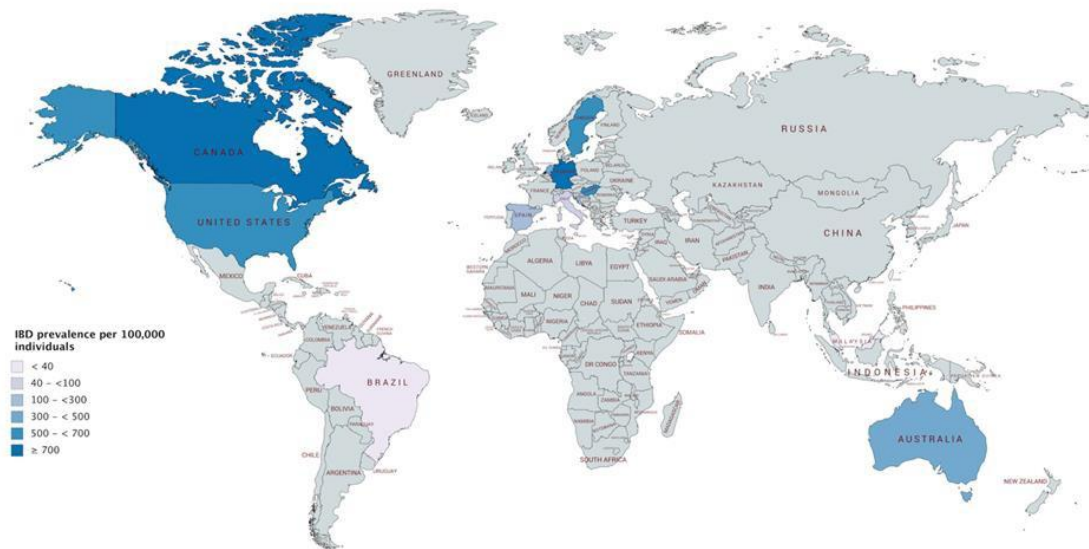


Εικόνα 1. Ανατομικές διαφορές νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας.

1.3 Επιπολασμός-Επίπτωση:

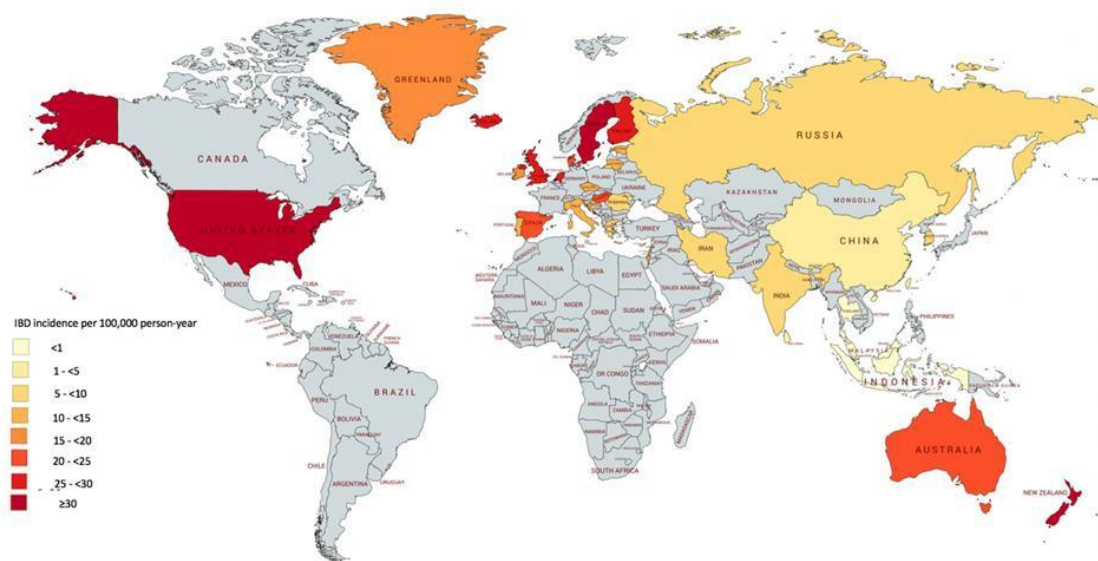
Οι ΙΦΝΕ τον προηγούμενο αιώνα αποτελούσαν φαινόμενο κυρίως του Δυτικού κόσμου. Τα αποτελέσματα όμως των επιδημιολογικών μελετών έχουν δείξει μια μεγάλη αύξηση στην επίπτωση των ΙΦΝΕ τον τελευταίο αιώνα στην κεντρική Ευρώπη, την Ασία και τη Νότια Αμερική. Παρόλο που τον 20^ο αιώνα η επίπτωση των ΙΦΝΕ αυξήθηκε δραματικά στη Δύση, τον 21^ο φαίνεται να σταθεροποιείται και οι διαφορές ανάμεσα σε Ανατολή και Δύση να αμβλύνονται (Lamb, Kennedy και συν. 2019). Αυτό το γεγονός υποδηλώνει ότι στην παθοφυσιολογία της νόσου ίσως εμπλέκονται παράγοντες σχετιζόμενοι με τη δυτικοποίηση του σύγχρονου τρόπου ζωής.

Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ στη νότια Αμερική τον 21^ο αιώνα έφτασε στο 0,3%, ενώ αναμένεται πως θα φτάσει στο 0,6% τα επόμενα 10 χρόνια. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ είναι στα ίδια επίπεδα του 0,3% και κυμαίνεται από 1,5-213 άτομα ανά 100.000 για τη νόσο Crohn και 2,4-294 ασθενείς για την ελκώδη κολίτιδα. Στην Ασία ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ είναι ακόμα χαμηλός σε σύγκριση με τον Δυτικό κόσμο, όμως αυξάνεται ραγδαία. Αποτελέσματα επιδημιολογικής μελέτης στην Ταϊβάν έδειξαν πως ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ αυξήθηκε από 0,6 και 2,1, σε 3,9 και 12,8 ανά 100.000 άτομα στη νόσο Crohn και την ελκώδη κολίτιδα αντίστοιχα (Mak, Zhao και συν. 2019).



Εικόνα 2. Επιπολασμός των ΙΦΝΕ ανά 100.000 άτομα.

Η επίπτωση της νόσου Crohn ήταν 6,3 ανά 100.000 ασθενείς στη Βόρεια Ευρώπη και 3,6 ανά 100.000 στη Νότια Ευρώπη, ενώ της ελκώδους κολίτιδας ήταν 11,4 και 8 αντίστοιχα. Στον ανατολικό κόσμο μέχρι πριν 20 χρόνια οι ΙΦΝΕ θεωρούνταν σπάνιο φαινόμενο, όμως επιδημιολογική μελέτη στην Κορέα έδειξε πως η επίπτωση της νόσου Crohn αυξήθηκε από σχεδόν 0 σε 1,6 ανά 100.000 ασθενείς από το 1986 έως το 2005 και της ελκώδους κολίτιδας από 0,22 σε 3,62. Στην Αμερική η επίπτωση της νόσου αυξήθηκε από 8,7 σε 10,7 ανά 100.000 ασθενείς από το 1970 έως το 2000, ενώ της ελκώδους κολίτιδας από 10,7 σε 12,2 ανά 100.000 άτομα από το 2000 έως το 2010 (Mak, Zhao και συν. 2019).



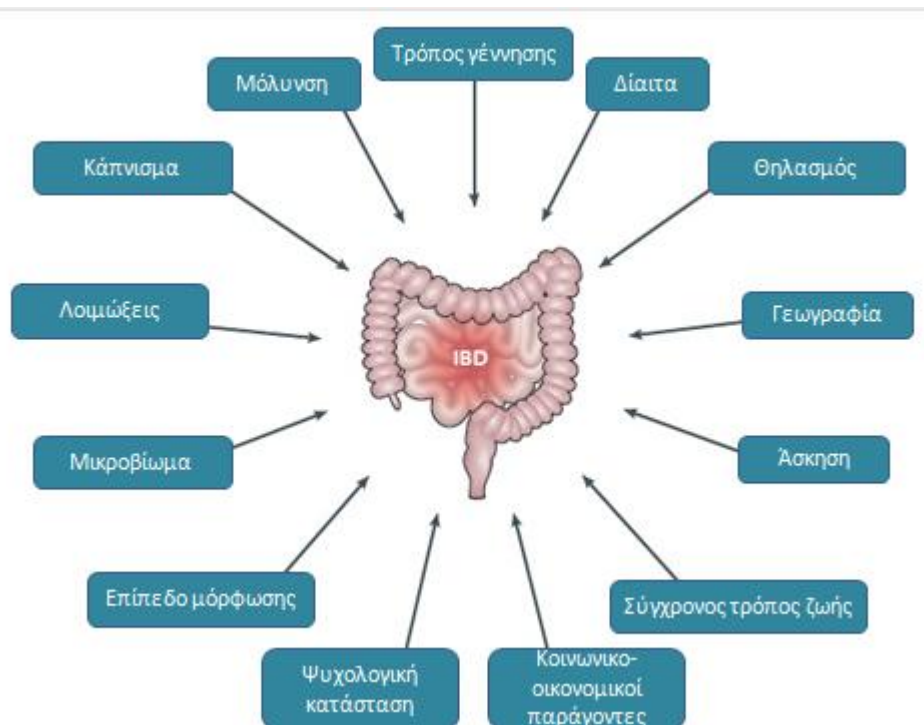
Εικόνα 3. Επίπτωση των ΙΦΝΕ ανά 100.000 ασθενείς.

1.4 Παράγοντες Κινδύνου

Αν και η παθοφυσιολογία των ΙΦΝΕ δεν είναι ακόμα απόλυτα κατανοητή, στην αιτιοπαθογένεια της νόσου φαίνεται να εμπλέκονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Αυτοί φαίνεται να σχετίζονται τόσο με την εκδήλωση και την εξέλιξη της νόσου όσο και με τη διαφορετική κατανομή των ΙΦΝΕ ανά τον κόσμο. Η ύπαρξη των παραγόντων αυτών είναι πιθανό να διαταράξει την εντερική χλωρίδα των ατόμων, γεγονός που αποτελεί την αρχική και βασική συνθήκη για την πυροδότηση της απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος, την έναρξη της φλεγμονής και την εκδήλωση των ΙΦΝΕ (Shouval and Rufo 2017).

1.4.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ εντάσσονται η διατροφή, το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα, το στρες, ο ύπνος, η χρήση φαρμάκων, η σκωλικοειδεκτομή, αλλά και παράγοντες όπως ο θηλασμός, το βάρος γέννησης και οι συνθήκες διαβίωσης.



Εικόνα 4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την παθογένεση των ΙΦΝΕ.

Προγεννητικοί παράγοντες και οικογενειακό περιβάλλον

Ξεκινώντας από τους πρώτους παράγοντες της ζωής ενός ατόμου, η μέθοδος τοκετού φαίνεται πως επηρεάζει σημαντικά τον εντερικό μικροβιόκοσμο. Κατά συνέπεια ίσως επηρεάζεται η ανάπτυξη και η λειτουργία των εντερικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στη μετέπειτα ζωή του ατόμου. Μελέτη κοορτής στη Δανία έδειξε πως όσοι γεννήθηκαν με καισαρική είχαν μέτριο αλλά στατιστικά σημαντικό κίνδυνο να εμφανίσουν ΙΦΝΕ (Bager, Simonsen και συν. 2012). Αντίθετα μελέτη στη Νορβηγία, έδειξε πως ασθενείς με ΙΦΝΕ ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν γεννηθεί με καισαρική (Bengtson, Solberg και συν. 2010).

Ο επόμενος παράγοντας της ζωής ενός ατόμου είναι ο θηλασμός. Ο θηλασμός εκτός των άλλων πλεονεκτημάτων που έχει στην μετέπειτα ζωή ενός ατόμου, φαίνεται πως δρα προστατευτικά στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ (Barclay, Russell και συν. 2009).

Επιπλέον παράγοντες που σχετίζονται με την υπόθεση υγιεινής και την πρώιμη έκθεση σε βακτήρια, όπως η έκθεση σε κατοικίδια, η ζωή στην επαρχία, ο αριθμός

των ατόμων που ζουν σε ένα δωμάτιο, το μέγεθος της οικογένειας αλλά και η νοσηλεία σε νοσοκομείο πριν τα 5 έτη φαίνεται πως μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ (Shouval and Rufo 2017).

Δίαιτα

Ένας από τους πιο σημαντικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζεται είτε θετικά είτε αρνητικά με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ είναι η διατροφή.

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής και η δυτικοποίηση της καθημερινότητας έχουν σαν αποτέλεσμα δίαιτες πλούσιες σε κορεσμένα λιπαρά με συνέπεια την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΙΦΝΕ. Μάλιστα το επεξεργασμένο κρέας, πλούσιο σε κορεσμένα λιπαρά, φαίνεται πως όχι μόνο αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ, αλλά μπορεί να επηρεάσει αρνητικά και την πορεία της νόσου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (Ananthakrishnan, Khalili και συν. 2014).

Ένα συστατικό της δίαιτας που φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι της εμφάνισης ΙΦΝΕ είναι οι φυτικές ίνες. Ο πιθανός μηχανισμός είναι η πέψη τους από τα εντερικά βακτήρια για την παραγωγή βραχείας αλύσου λιπαρών οξέων, τα οποία εμφανίζουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Vinolo, Rodrigues και συν. 2011). Δεδομένα από τη Nurse Health Study έδειξαν πως οι φυτικές ίνες από φρούτα και λαχανικά, αλλά όχι από δημητριακά και ολικής άλεσης προϊόντα, μείωσαν τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn κατά 40% (Ananthakrishnan, Khalili και συν. 2013).

Επίσης, η βιταμίνη D φαίνεται πως δρα προστατευτικά έναντι της εμφάνισης ΙΦΝΕ, καθώς έχει ρόλο στην ανάπτυξη αλλά και τη διατήρηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η επίδραση της βιταμίνης D στην εμφάνιση των ΙΦΝΕ ίσως εξηγεί και την γεωγραφική κατανομή των ΙΦΝΕ, διότι η βιταμίνη D συντίθεται στην επιφάνεια της επιδερμίδας από έκθεση στον ήλιο.(Zhang and Li 2014)

Τρόπος ζωής

Η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, το άγχος, η κατάθλιψη και το κάπνισμα αποτελούν μερικούς από τους παράγοντες του τρόπου ζωής που σχετίζονται με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ. Οι καπνιστές έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν

νόσο Crohn, αλλά και όταν νοσήσουν να υποστούν υποτροπή και διάφορες επιπλοκές. Το ίδιο ισχύει και για την έκθεση των παιδιών σε προϊόντα καπνού. Όταν όμως το αίτιο πάψει να υπάρχει, τότε και το αποτέλεσμα αρχίζει να φθίνει. Δηλαδή η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να έχει προστατευτική δράση και να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιδρά το κάπνισμα δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Η υπόθεση που υποστηρίζεται περισσότερο είναι πως ο καπνός ενεργοποιεί το εντερικό μικροβίωμα και ίσως επηρεάζει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Το παράδοξο όμως είναι πως το κάπνισμα φαίνεται να έχει προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας (Mahid, Minor και συν. 2006).

Η συστηματική φυσική δραστηριότητα φαίνεται να είναι προστατευτικός παράγοντας για εμφάνιση νόσου Crohn και μάλιστα δεδομένα από μελέτη σε γυναίκες δείχνουν πως μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ακόμα και όταν γίνει προσαρμογή για σωματικό βάρος και κάπνισμα (Khalili, Ananthakrishnan και συν. 2013).

Το άγχος και η κατάθλιψη, μέσω ενεργοποίησης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, σχετίζονται αρνητικά με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ (Shouval and Rufo 2017). Τέλος ο ύπνος (λιγότερος από 6 ώρες ή περισσότερος από 9 ώρες ανά ημέρα) φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ελκώδη κολίτιδα αν και αυτό δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρο (Ananthakrishnan, Long και συν. 2013; Ananthakrishnan, Khalili και συν. 2014).

Μολύνσεις-Φάρμακα

Πολλοί μικροοργανισμοί έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ και τη φλεγμονή στον εντερικό βλεννογόνο. Μερικοί από αυτούς είναι οι Έλμινθες, η *Salmonella*, το *Campylobacter* και το *Mycobacterium avium*. Επίσης αρκετά φάρμακα και κυρίως τα αντιβιοτικά, ειδικά η χρήση τους από νεαρή ηλικία έχουν συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης νόσου Crohn κυρίως, αλλά και ελκώδους κολίτιδας. Βέβαια αριθμός μελετών έρχεται σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα και υποστηρίζει πως η χρήση αντιβιοτικών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ. Το γεγονός αυτό δείχνει πως τελικά ίσως η έκθεση σε παθογόνα

και η χρήση αντιβιοτικών είναι μια πολύπλοκη εξίσωση που περιλαμβάνει και άλλους παράγοντες όπως γενετικούς, τρόπου ζωής και υγιεινής. Άλλα φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τόσο νόσου Crohn όσο και ελκώδους κολίτιδας είναι τα αντισυλληπτικά και τα μη στεροειδή-αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Mak, Zhao και συν. 2019).

Μικροβίωμα

Γενικά το είδος και η ποικιλία του μικροβιώματος φαίνεται να διαφέρει μεταξύ υγιούς πληθυσμού και ασθενών με ΙΦΝΕ. Το φυσιολογικό μικροβίωμα είναι πλούσιο σε Firmicutes και Bacteroidetes που συμβάλλουν στην παραγωγή επιθηλιακών μεταβολικών υποστρωμάτων. Σχεδόν όλοι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τη βιοποικιλότητα του μικροβιώματος. Έτσι, το μικροβίωμα των ασθενών με νόσο Crohn χαρακτηρίζεται από την παρουσία λίγων Firmicutes και Bacteroidetes και αυξημένη συγκέντρωση εντεροβακτηρίων. Οι ασθενείς με νόσο Crohn έχουν πιο αυξημένα επίπεδα ενός προσκολλητικού είδους E. Coli (AIEC). Αυτό έχει την ικανότητα να προσκολλάται στον εντερικό βλεννογόνο και να μετατρέπεται σε μακροφάγα (Ungaro, Mehandru και συν. 2017). Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι η αύξηση της βλέννας λόγω παρουσίας E.coli τόσο στο κόλον όσο και στον ειλέο αλλά και η παρουσία τους στα κοκκιώματα στη νόσο Crohn, είναι πρωταρχικός παθογενετικός παράγοντας (Ryan, Kelly και συν. 2004).

Σκωληκοειδεκτομή

Τέλος ένας μη απόλυτα κατανοητός παράγοντας που σχετίζεται με τις ΙΦΝΕ είναι η σκωληκοειδεκτομή. Η ελκώδης κολίτιδα είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς που έχουν προβεί σε εκτομή της σκωλικοειδούς απόφυσης, ιδιαίτερα όταν αυτή έγινε πριν την ηλικία των 20, σε αντίθεση με τη νόσο Crohn που είναι πιο συχνή σε όσους έκαναν σκωληκοειδεκτομή πριν την ηλικία των 10 (Andersson, Olaison και συν. 2001; Andersson, Olaison και συν. 2003).

1.4.2 Γενετικοί παράγοντες:

Η γενετική προέλευση των ΙΦΝΕ έχει αποδειχθεί εδώ και χρόνια. Όμως, οι γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ δεν είναι ακόμα

απόλυτα κατανοητοί. Τα τελευταία χρόνια χάρη στην ανάπτυξη νέων μεθόδων έχουν γίνει μεγάλες μελέτες ανάλυσης του ανθρώπινου γονιδιώματος. Σύμφωνα με αυτές, 201 γενετικοί τόποι σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ. Από αυτούς, 41 είναι ειδικοί για τη νόσο Crohn και 30 για ελκώδη κολίτιδα. Το 68% αυτών των γενετικών τόπων σχετίζονται και με τις δύο ασθένειες. Από δεδομένα μελετών φαίνεται πως όσοι έχουν συγγενή με ΙΦΝΕ έχουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΙΦΝΕ στο μέλλον και πως η νόσος Crohn σχετίζεται περισσότερο με τους γενετικούς παράγοντες (Ramos and Papadakis 2019).

Το πρώτο γονίδιο που ταυτοποιήθηκε ότι σχετίζεται με την εμφάνιση νόσου Crohn είναι το NOD2. Αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί για μια πρωτεΐνη που αποτελεί ενδοκυττάριο υποδοχέα για το διπεπτίδιο muramyl (MDP), ένα μοτίβο που εμφανίζεται τόσο στα gram θετικά όσο και στα gram αρνητικά βακτήρια. Η διέγερση του οδηγεί σε αυτοφαγία και επηρεάζει την παρουσία αντιγόνων και την αναπαραγωγή των μικροβίων επηρεάζοντας τόσο το εκ γενετής όσο και το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα. Επίσης το NOD2 σχετίζεται με απάντηση των T-κυττάρων και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Άλλα δυο γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία είναι το ATG16L1 και το IRGM. Και τα δύο έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση νόσου Crohn (Zhang, Massey και συν. 2008).

Ένα ακόμη γονίδιο που σχετίζεται με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ είναι το IL23R, το οποίο κωδικοποιεί μια υπομονάδα του υποδοχέα για την προφλεγμονώδη κυτταροκίνη ιντερλευκίνη-23 (IL-23) που εμπλέκεται στην παραγωγή των Th17 κυττάρων. Το μονοπάτι των Th17 κυττάρων και της IL-23 εμπλέκεται στην παθογένεση των ΙΦΝΕ, με τους γονιδιακούς τύπους IL23R, IL12B, JAK2 και STAT3 να εμπλέκονται και στη νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα (Zhang and Li 2014).

Ανοσολογικοί παράγοντες

Η ανακάλυψη της παθοφυσιολογίας των ΙΦΝΕ έδειξε πως αυτή σχετίζεται με δυσλειτουργίες του εκ γενετής αλλά και του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος, που θα οδηγήσουν σε μη φυσιολογική φλεγμονώδη απόκριση στο έντερο. Η νόσος Crohn φαίνεται να σχετίζεται με την απάντηση των Th1 κυττάρων,

ενώ η ελκώδης κολίτιδα με μη φυσιολογική απόκριση των Th2 κυττάρων (Zhang and Li 2014).

1.5 Η παρουσία φλεγμονής στις ΙΦΝΕ

Φλεγμονή είναι η απάντηση του οργανισμού στην ιστική βλάβη. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη αιματική ροή, μεγάλη αγγειακή διαπερατότητα, διήθηση λευκοκυττάρων και συσσώρευση κυτταροκινών. Κύριοι ανοσοφλεγμονώδεις παράγοντες στην ΙΦΝΕ είναι τα CD4+ κύτταρα και τα T-βοηθητικά υποσύνολα. Τα CD4+ κύτταρα έχουν ταξινομηθεί ως Th1 και Th2 ανάλογα με την λειτουργία που επιτελούν και την ικανότητά τους να ρυθμίζουν συγκεκριμένες κυτταροκίνες (Matricon, Barnich και συν. 2010). Οι κυτταροκίνες που ρυθμίζονται από τα Th1 κύτταρα φαίνεται ότι εκφράζονται στη νόσο Crohn, ενώ αυτές που ρυθμίζονται από τα Th2 είναι αυτές που εκφράζονται στην ελκώδη κολίτιδα. Στην νόσο Crohn παράγονται κυτταροκίνες όπως η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), η ιντερλευκίνη-2 (IL-2) και η ιντερλευκίνη-12 (IL-12), ενώ στην ελκώδη κολίτιδα παρατηρείται αυξημένη παραγωγή ιντερλευκίνης-5 (IL-5) και φυσιολογικά επίπεδα IFN-γ. Όμως, η χαρακτηριστική κυτταροκίνη της απάντησης των Th2 κυττάρων, η ιντερλευκίνη-4 (IL-4) δεν είναι αυξημένη στην ελκώδη κολίτιδα, και έτσι η νόσος χαρακτηρίζεται ως "Th2-όμοια" ασθένεια. Μια ακόμα υποομάδα των T κυττάρων είναι τα Th3, τα οποία λειτουργούν ως αναστολείς της φλεγμονής οδηγώντας σε αντιφλεγμονώδεις καταλήξεις, όπως η ιντερλευκίνη-10 (IL-10) και ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β) που οδηγεί σε κυτταρική απόπτωση (Bouma and Strober 2003; Strober and Fuss 2011).

Σε έναν υγιή εντερικό βλεννογόνο, η ισορροπία μεταξύ T-βοηθητικών και των ρυθμιστικών κυττάρων και κατ' επέκταση των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων ρυθμίζει την παρουσία ή όχι φλεγμονής. Στο πλαίσιο της ομοιόστασης ενός υγιούς εντερικού βλεννογόνου, δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί που ρυθμίζουν τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα στην περίπτωση εμφάνισης φλεγμονής. Ο πρώτος βασίζεται στην απόκριση των κυττάρων τελεστών που επάγουν τη φλεγμονή και στην ενεργοποίηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων που μπορούν να την καταστείλουν. Η ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα των T κυττάρων απαιτεί την παραγωγή της IL-10 και του τροποποιητικού αυξητικού

παράγοντα-β (TGF-β) και εξαρτάται από τη σηματοδότηση του κυτταροτοξικού Τ λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4). Ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει τη λήξη των ανοσοαποκρίσεων με την επαγωγή της απόπτωσης στα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα, όταν τα παθογόνα έχουν αντιμετωπιστεί. Σε ασθενείς με νόσο Crohn, τα Τ-κύτταρα του βλεννογόνου είναι ανθεκτικά στην απόπτωση και αυτό οδηγεί σε συσσώρευση των Τ κυττάρων στην περιοχή της ιστικής βλάβης και σε επιμονή της φλεγμονώδους απόκρισης (Bouma and Strober 2003).

1.6 Παθολογοανατομία & Κλινικά χαρακτηριστικά

1.6.1 Νόσος Crohn

Η νόσος Crohn χαρακτηρίζεται από διατοιχωματική φλεγμονή και μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα της γαστρεντερικής οδού, από το στόμα μέχρι την περιπρωκτική περιοχή. 25% των ασθενών εμφανίζουν μόνο κολίτιδα, 25% μόνο ειλεΐτιδα και 50% ειλεοκολίτιδα. Το 1/3 των ασθενών έχουν περιπρωκτική συμμετοχή και το 5-15% συμμετοχή του στόματος ή της γαστροδωδεκαδακτυλικής περιοχής.



Εικόνα 5. Οζώδης στένωση στο κόλον λόγω της νόσου Crohn.

Το πιο κοινό σύμπτωμα της νόσου είναι η διάρροια λόγω της μειωμένης απορρόφησης νερού και της μεγάλης έκκρισης ηλεκτρολυτών ή της βακτηριακής

υπερανάπτυξης. Άλλα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν κοιλιακό πόνο στο κάτω δεξί τεταρτημόριο, πυρετό, αφθώδη έλκη στόματος, σχισμές δέρματος και ραγάδες πρωκτού. Ενεργή και εκτεταμένη νόσος μπορεί να οδηγήσει σε δυσθρεψία και στεατόρροια. Απώλεια βάρους 10-20% είναι συνήθης σε ασθενείς με νόσο Crohn λόγω της μειωμένης διαιτητικής πρόσληψης και της δυσθρεψίας. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου, περιλαμβάνουν οφθαλμικές εκδηλώσεις (ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα), δερματικές εκδηλώσεις (οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, και σύνδρομο Sweet) και φλεγμονώδεις οροαρνητικές αρθροπάθειες (ιερολαγονίτιδα, αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, και αντιδραστική αρθρίτιδα). (Rothfuss, Stange και συν. 2006). Οι αγωγοί του ήπατος και της χολής μπορεί επίσης να συμμετέχουν. Η συχνότητα εμφάνισης πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας αυξάνεται κατά περίπου 10% σε ασθενείς με ιστορικό της νόσου του Crohn (Gajendran, Loganathan και συν. 2018).

Επίσης οι ασθενείς με νόσο Crohn είναι πιθανό να εμφανίσουν συρίγγια και στενώσεις. Η χρόνια διατοιχωματική φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε ρωγμές στο τοίχωμα του εντέρου με επακόλουθα συρίγγια και αποστήματα (Mekhjian, Switz και συν. 1979). Συρίγγια μπορεί να εμφανιστούν μεταξύ του εντέρου και των άλλων οργάνων και να οδηγήσουν σε ποικίλες βλάβες και συμπτώματα, όπως ο έμετος και οι λοιμώξεις. Ακόμη, πολύ συχνά στη νόσο είναι και τα αποστήματα, είτε είναι ενδοπεριτοναϊκά, οπισθοπεριτοναϊκά, ή περιπρωκτικά. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίζουν συμπτώματα απόφραξης που περιλαμβάνουν κράμπες, μεταγευματικά φουσκώματα, οιδήματα του τοιχώματος του εντέρου, δυσκοιλιότητα μέχρι και πλήρη απόφραξη ως αποτέλεσμα της πάχυνσης του τοιχώματος του εντέρου (Cayci, Bostanci και συν. 2015). Οι ασθενείς με Crohn διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, γνωστή ως δυσπλασία και αδenoκαρκίνωμα του παχέος εντέρου (Itzkowitz 1997).

Η νόσος έχει περιόδους υφέσεων και εξάρσεων. Κάθε στιγμή το 50% των ασθενών υπολογίζεται πως βρίσκεται σε ύφεση. Αν ένας ασθενής βρίσκεται σε ύφεση για έναν χρόνο έχει 80% πιθανότητες να διατηρηθεί σε ύφεση. Αν όμως ένας ασθενής είχε ενεργή νόσο τον προηγούμενο χρόνο, υπάρχει πιθανότητα 70% να έχει ενεργή νόσο και την επόμενη χρονιά.

Η κατηγοριοποίηση της νόσου μπορεί να γίνει είτε με το σημείο εντοπισμού της, είτε βάσει της ενεργότητάς της. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται είτε τα κριτήρια της Βιέννης του 1998, είτε τα κριτήρια του Μόντρεαλ του 2005, είτε ο δείκτης ενεργότητας Harvey & Bradshaw. Τέλος, ο δείκτης Lemann χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει τη συνολική βλάβη που έχει προκαλέσει η νόσος στο γαστρεντερικό σύστημα (Gajendran, Loganathan και συν. 2018).

Πίνακας 1. Κριτήρια ταξινόμησης των ΙΦΝΕ (Satsangi, Silverberg και συν. 2006).

.	Ταξινόμηση Βιέννης	Ταξινόμηση Μόντρεαλ
Ηλικία διάγνωσης	A1<40 A2>40	A1<16 A2: 17-40 A3> 40
Εντοπισμός	L1: ειλεός L2: κόλον L3: ειλεοκολονική L4: ανώτερο γαστρεντερικό	L1: ειλεός L2: κόλον L3: ειλεοκολονική L4: απομονωμένη ή διάσπαρτη στο ανώτερο γαστρεντερικό
Συμπεριφορά	B1: Μη σκληρυντική, μη διαπεραστική B2: ακληρυντική B3: διαπεραστική	B1: Μη σκληρυντική, μη διαπεραστική B2: ακληρυντική B3: διαπεραστική B4:περιπρωκτική νόσος

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 βαθμός για κάθε μία από τις παρακάτω): αρθραλγία, στοματικά έλκη, ραγοειδίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδεσμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα)

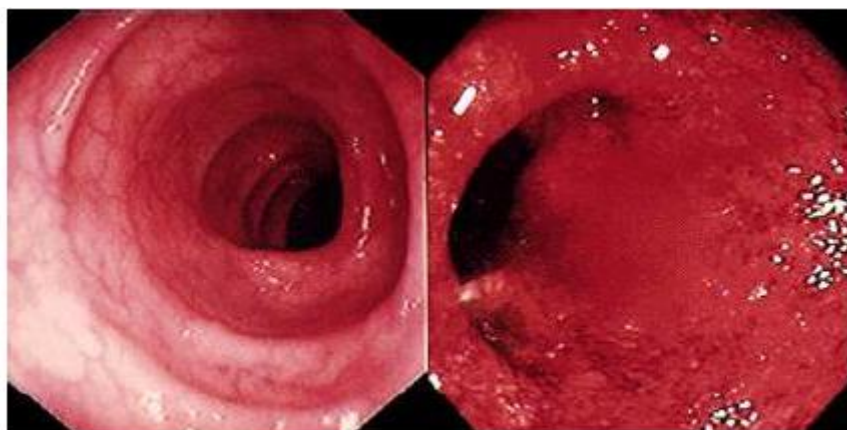
Συνολικό σκορ> 4 ενεργή νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

Εικόνα 6: Αξιολόγηση ενεργότητας νόσου Crohn

1.6.2 Ελκώδης κολίτιδα

Η εικόνα της ελκώδους κολίτιδας περιλαμβάνει περιφερειακή, συνεχή φλεγμονή που προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο και αρχίζει από το ορθό συνεχίζοντας στο εγγύς κόλον. Τα εμπλεκόμενα τμήματα είναι διάχυτα, συχνά με διαβάθμιση της φλεγμονής από την πιο ήπια στην πιο σοβαρή μορφή της. Στην ελκώδη κολίτιδα εντοπίζεται φλεγμονή και ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου εμφανίζει υπεραίμια, με απώλεια του φυσιολογικού αγγειακού μοτίβου. Ο βλεννογόνος είναι κοκκιώδης και εύθρυπτος. Συχνά προκαλούνται ευρείες εξελκώσεις, οδηγώντας στην εμφάνιση εξογκωμάτων που δίνουν την εικόνα πολυπόδων. Το 40-50% των ασθενών εμφανίζουν πρωκτίτιδα, το 30-40% αριστερής πλευράς κολίτιδα, ενώ το 25-30% πανκολίτιδα. Παρόλο που η ελκώδης κολίτιδα εντοπίζεται μόνο στο παχύ έντερο 10-20% των ασθενών θα αντιμετωπίσουν φλεγμονή στον τελικό ειλεό.



Υγιές παχύ έντερο

Ελκώδης Κολίτιδα

Εικόνα 7. Υγιές και νοσούν παχύ έντερο.

Στην ελκώδη κολίτιδα συμβαίνουν αρκετές ανοσολογικές αλλαγές. Μια ομάδα T-κυττάρων συσσωρεύονται στο τμήμα του παχέος εντέρου που νοσεί. Εκεί αυτά είναι κυτταροτοξικά προς το επιθήλιο του παχέος εντέρου και προκαλείται μια αύξηση στον πληθυσμό των B-κυττάρων και των κυττάρων του πλάσματος, με αυξημένη παραγωγή ανοσοσφαιρίνης G (IgG) και ανοσοσφαιρίνης E (IgE). Επίσης, σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έχουν εντοπιστεί αντισώματα έναντι του παχέος εντέρου και σε μικρό ποσοστό των ασθενών αντισώματα κατά του κυτταροσκελετού (Himmel, Hardenberg και συν. 2008).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου εξαρτώνται από την έκταση της φλεγμονής αλλά και την ένταση της νόσου. Συνήθως περιλαμβάνουν αιματηρές κενώσεις, διάρροιες και χρόνιο κοιλιακό άλγος. Ακόμη μπορεί να υπάρξει απώλεια βάρους και εάν πρόκειται για παιδιά, μειωμένη ανάπτυξη. Οι πιο κοινές εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι οι φλεγμονώδεις αρθροπάθειες κι η σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Λιγότερο συχνές είναι οι επιπλοκές στο δέρμα (ερύθυμα), στα μάτια (επισκληρίτιδα), στα οστά (οστεοπόρωση).

Η κατηγοριοποίηση της νόσου γίνεται με δείκτες ενεργότητας της. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι αυτοί των Trulove και Witts και της κλινικής Mayo. Η νόσος χαρακτηρίζεται ως ήπια (<4 κενώσεις/ημέρα), μέτρια (4-6

κενώσεις/ημέρα), έντονη (>6 κενώσεις/ημέρα και σημάδια τοξικότητας, όπως πυρετός και ταχυκαρδία) (Conrad, Roggenbuck και συν. 2014).

Πίνακας 2. Δείκτης ενεργότητας Truelove & Witts (Dignass, Van Assche και συν. 2010)

Δείκτης Ενεργότητας Truelove & Witts			
	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Κενώσεις (αριθμός ημερησίως)	<4	4-5	>6 και τουλάχιστον ένα από τα χαρακτηριστικά με (*)
Αίμα στα κόπρανα	Όχι περισσότερες από μικρές ποσότητες	Μέτρια ως σοβαρή ποσότητα	Ορατό αίμα
Πυρετός* (>37,8°C)	Όχι	Όχι	Ναι
Σφυγμοί* (>90 bpm)	Όχι	Όχι	Ναι
Αναιμία*	Όχι	Όχι	Ναι
ΤΚΕ* (mm/hour)	30 ή χαμηλότερη	30 ή χαμηλότερη	>30

Πίνακας 3. Διαφορές νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας

Διαφορές νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας		
	Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος Crohn
Κατανομή στο γαστρεντερικό	Πάντα προσβάλλει το ορθό, προχωρά προς το εγγύς, μπορεί να προβάλλει τον τελικό ειλεό.	Συχνότερα στον ειλεό και το κόλον. Μπορεί να προσβάλλει στόμα, οισοφάγο και στομάχι
Προσβολή εντερικού τοιχώματος	Προσβάλλει μόνο το βλεννογόνο	Διατοιχωματική προσβολή
Προσβολή βλεννογόνου	Συνεχή, ευρέα επιπολής έλκη	Ασυνεχείς, εν τω βάθει οξείες, διαμήκεις βλάβες και έλκη
Επιπλοκές	Νεοπλασία, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα	Στενώσεις αποστήματα συρρίγεια, δυσαπορρόφηση βιταμινών και λίπους
Χειρουργική θεραπεία	Ίαση σε σοβαρές περιπτώσεις ή σε νεοπλασίες	Ενδείκνυται μόνο για αντιμετώπιση επιπλοκών

1.7 Διάγνωση

Οι εξεταζόμενοι για ΙΦΝΕ, προηγούμενα της διάγνωσης, θα παρουσιάζουν διάρροιες, συνήθως αιματηρές και βλεννώδεις. Η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων αυτών μπορεί να ποικίλλει από εβδομάδες έως μήνες.

Στην κλινική εξέταση, η εξέταση της κοιλιακής χώρας μπορεί να αποκαλύψει ευαισθησία στην ψηλάφηση, διάταση ή στην περίπτωση διάτρησης, ακαμψία. Εκ των διαγνωσθέντων με νόσο Crohn, 20% έως 80% αυτών θα παρουσιάσουν περιπρωκτικές μεταβολές του δέρματος, σχισμές ή αποστήματα. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να γίνεται ορθικός έλεγχος σε όλους τους ασθενείς.

Εργαστηριακοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση των ΙΦΝΕ είναι η καλπροτεκτίνη κοπράνων (89%-98% ευαίσθητη και 81%-91% ειδική), η λακτοφερρίνη κοπράνων (80% ευαίσθητη και 82% ειδική) και λιγότερο συχνά η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η οποία είναι αυξημένη σχεδόν σε όλα τα περιστατικά νόσου Crohn, αλλά μόνο στο 50% των περιστατικών ελκώδους κολίτιδας (Maaser, Sturm και συν. 2019).

Επιπροσθέτως, για τη διάγνωση αλλά και τη διαφορική διάγνωση μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντισώματα του ορού. Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) υποδηλώνει νόσο Crohn, καθώς είναι ειδικά για νόσο Crohn (96% -100%), αλλά όχι για ελκώδη κολίτιδα (50%). Από την άλλη, περιπυρηνικό αντινευροφιλικό κυτταροπλασματικό αντίσωμα βρέθηκε στο 70% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, αλλά μόνο στο 18% αυτών με νόσο Crohn (Suzuki 2017).

Η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση των ΙΦΝΕ είναι η ενδοσκοπική εξέταση με την κολονοσκόπηση να αποτελεί την πιο κοινή εξέταση (Sairenji, Collins και συν. 2017).

1.7.1 Ελκώδης Κολίτιδα

Σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ελκώδους κολίτιδας θα πρέπει να γίνει καλλιέργεια κοπράνων και δοκιμασία για την τοξίνη του *Clostridium difficile*, ώστε να αποκλειστούν τα μολυσματικά αίτια.

Η αρχική διάγνωση πραγματοποιείται με σιγμοειδοσκόπηση (είτε ευέλικτη, είτε άκαμπτη) και ακολούθως επιβεβαιώνεται η έκταση και η σοβαρότητα της νόσου με πλήρη ειλεοκολονοσκόπηση εντός του πρώτου έτους από τη διάγνωση. Η εξέταση αυτή μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση με τη νόσο Crohn αλλά και να δώσει πληροφορίες για μελλοντικούς κινδύνους, όπως αυτός της δυσπλασίας, καθώς και να επηρεάσει το σχέδιο διαχείρισης της νόσου. Η ιστολογική αξιολόγηση περιλαμβάνει δύο βιοψίες από πέντε διαφορετικές τοποθεσίες του τμήματος που εξετάζεται και απαιτείται από τον ειλέο και τον πρωκτό. Η παρουσία τοπικής, απομονωμένης φλεγμονής γύρω από τη σκωληκοειδή απόφυση και τον τελικό ειλέο (>20% των περιστατικών) μπορεί να εντοπιστεί στην ελκώδη κολίτιδα, αλλά αν η ιστολογία και η κλινική εικόνα δεν είναι χαρακτηριστικές της ελκώδους κολίτιδας απαιτείται εξέταση και του λεπτού εντέρου για τον αποκλεισμό της νόσου Crohn. Ιστολογικά κανένα χαρακτηριστικό δεν είναι διαγνωστικό για την ελκώδη κολίτιδα. Η παρουσία της υποδηλώνεται από συνεχή και συμμετρική φλεγμονή και από τον συνδυασμό βασικής πλασματοκυττάρωσης, διάχυτων ατροφικών και παραμορφωμένων ελκών, επιφανειακής ανωμαλίας και μειωμένης βλέννας. Μη ομοιόμορφη κατανομή της φλεγμονής στο εσωτερικό του παχέος εντέρου ή εντός των βιοψιών μπορεί να υποδηλώσει χρόνια πάσχοντες ασθενείς ή ασθενείς μετά από θεραπεία (Lamb, Kennedy και συν. 2019).

1.7.2 Νόσος Crohn

Η νόσος Crohn είναι μια ετερογενής νόσος, η οποία περιλαμβάνει μια ποικιλία φαινοτύπων με διαφορετική ηλικία έναρξης, εντοπισμό και συμπεριφορά. Δεν υπάρχει ένας μοναδικός, κοινός ορισμός για τη νόσο Crohn και η διάγνωση γίνεται με συνδυασμό πολλών διερευνητικών παραγόντων και επιβεβαίωση της διάγνωσης. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται το αναλυτικό ιατρικό ιστορικό, η

φυσική εξέταση, η ειλεοκολονοσκόπηση, η απεικόνιση του λεπτού εντέρου, αιματολογικές εξετάσεις και ιστολογικές εξετάσεις. Συνεπώς, γίνεται κατανοητό πως είναι μια διαδικασία που αρχίζει από το ιστορικό του ασθενούς, την κλινική εξέταση αλλά και τις πιθανές εξω-εντερικές εκδηλώσεις της νόσου και συνεχίζει με αιματολογικούς δείκτες και ενδοσκοπικές μεθόδους.

Η νόσος Crohn μπορεί να εμφανιστεί κατά μήκος όλου του γαστρεντερικού σωλήνα. Δείγματα βιοψιών από ενδοσκοπικές ή χειρουργικές επεμβάσεις δείχνουν εστιακή φλεγμονή ή/και παραμορφωμένα έλκη. Η φλεγμονή αυτή είναι ασυνεχής και στο 15%-70% των ασθενών εμφανίζει κοκκιώματα. Επίσης χαρακτηριστικό της νόσου Crohn είναι η συχνή συμμετοχή του ειλεού και η πιο έντονη φλεγμονή στο εγγύς κόλον. Όμως ακόμα υπάρχουν προβλήματα στη διάγνωση και μέσα στον πρώτο χρόνο στο 5% των περιπτώσεων αλλάζει η διάγνωση σε ελκώδη κολίτιδα. Η γενετική διάγνωση δεν συστήνεται για την καθημερινή ανεύρεση ή διαχείριση της νόσου. Η ενδοσκόπηση του λεπτού εντέρου με κάψουλα αποτελεί μια νέα μέθοδο, με μεγάλη ακρίβεια και θα πρέπει οπωσδήποτε να γίνεται σε ασθενείς στους οποίους η κλινική υποψία για νόσο Crohn είναι έντονη, παρά τον αρνητικό έλεγχο κατά την ειλεοκολονοσκόπηση και τις ακτινολογικές εξετάσεις (Magro, Langner και συν. 2013).

Τέλος, να αναφερθεί πως εκτός από τη διάγνωση της νόσου, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και η σοβαρότητα και η ενεργότητά της. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ βιώνουν συχνά κύκλους υφέσεων και εξάρσεων, που πρέπει να αξιολογούνται ώστε να ακολουθεί η κατάλληλη διαχείριση. Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται είτε επιλεγμένοι δείκτες που καταδεικνύουν την ενεργότητα, είτε απεικονιστικές και ενδοσκοπικές μέθοδοι (Sairenji, Collins και συν. 2017).

1.8 Διαχείριση-Θεραπεία

Οι ΙΦΝΕ είναι χρόνιες, αθεράπευτες νόσοι. Σκοπός της διαχείρισης αυτών των νοσημάτων είναι η επαγωγή ή διατήρηση της ύφεσης σε αυτούς τους ασθενείς, η μείωση και η διαχείριση των συμπτωμάτων τους καθώς και η συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η σύγχρονη θεραπεία πέρα από την απλή αντιμετώπιση

των συμπτωμάτων, στοχεύει και στην επούλωση. Η στρατηγική της πρώιμης εισαγωγής ανοσοτροποποιητικών και βιολογικών παραγόντων για την επαγωγή βαθιάς ύφεσης ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος (Dabritz, Gerner και συν. 2017).

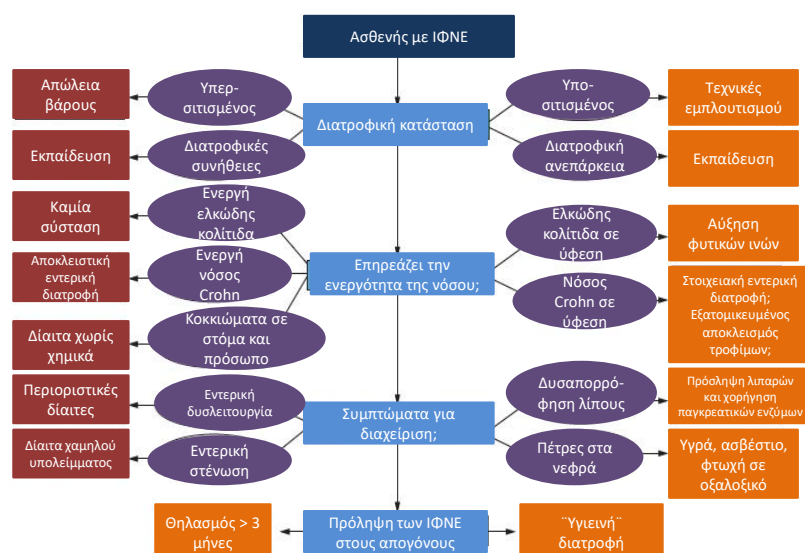
Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη θεραπευτική προσέγγιση είναι πολλοί. Η εντόπιση της νόσου, η ενεργότητα, οι επιπλοκές της, η προηγούμενη απόκριση σε θεραπεία, καθώς και το κόστος και τα οφέλη από την εκάστοτε θεραπεία. Αναλόγως, χρησιμοποιούνται αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά και αντιβιοτικά φάρμακα, ανάλογα με την πορεία της νόσου.

Η πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της νόσου μέχρι σήμερα ήταν η χορήγηση 5-ASA (mesalamine or sulfasalazine) και βουδεσονίδης. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από το European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) δεν συστήνουν τη χορήγηση 5-ASA σε ήπια-μέτρια νόσο Crohn, ενώ συστήνουν τη χρήση βουδεσονίδης για την πρόκληση κλινικής ύφεσης σε ασθενείς με ενεργή ήπια έως μέτρια νόσο του Crohn που περιορίζεται στον ειλεό ή/και προέρχεται από το κόλον (Torres, Bonovas και συν. 2019). Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήπιας-μέτριας ενεργότητας συστήνεται η χορήγηση mesalamine ή και αμινοσαλλυκυλικού ανάλογα με τον εντοπισμό της νόσου. Στους ασθενείς που αντιμετωπίζουν μέτριας έως έντονης μορφής ΙΦΝΕ συστήνεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών, τα οποία είναι πιο αποτελεσματικά σε συνδυαστική θεραπεία με άλλα φάρμακα. Η χρήση αντιβιοτικών ως μονοθεραπεία μπορεί να είναι μια ασφαλής επιλογή, ειδικά για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που αντιμετωπίζουν προβλήματα με τη χρήση των κορτικοστεροειδών (Harbord, Eliakim και συν. 2017). Όσοι ασθενείς δεν ανταποκριθούν στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή τελικά οδηγούνται στη χρήση αντισωμάτων έναντι του παράγοντα TNF-α (infliximab, adalimumab και certolizumab pegol) για την επαγωγή της ύφεσης. Ασθενείς που μετά από αυτό το στάδιο δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία ή εμφανίζουν έντονη συμπτωματολογία, πρέπει να νοσηλευτούν και - αν κριθεί απαραίτητο - να οδηγηθούν σε χειρουργική επέμβαση (Torres, Bonovas και συν. 2019).

1.9 Η Διατροφή στις ΙΦΝΕ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESPEN για το 2016 συστήνεται μια δίαιτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, ω-3 λιπαρά οξέα και φτωχή σε ω-6 λιπαρά οξέα για την πρόληψη εμφάνισης των ΙΦΝΕ (Forbes, Escher και συν. 2017).

Στόχος της διατροφικής διαχείρισης των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι αρχικά η διατήρηση επαρκούς κατάστασης θρέψης, έπειτα η επαγωγή και η διατήρηση της ύφεσης, η διαχείριση των συμπτωμάτων της νόσου και της φαρμακευτικής αγωγής και τελικά η βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς.



Εικόνα 8. Αλγόριθμος για την διατροφική διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ (Halmos and Gibson 2015).

Περισσότεροι από το 85% των ασθενών με ΙΦΝΕ υποσιτίζονται. Η απώλεια βάρους και ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος είναι κοινά σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς αλλά και κατά την υποτροπή της νόσου. Οι αιτίες του υποσιτισμού και της κακής θρέψης αυτών των ασθενών είναι πολλές και περιλαμβάνουν μη επαρκή σίτιση, αλλαγές στις ενεργειακές και θρεπτικές ανάγκες, δυσασπορρόφηση και αυξημένες απώλειες από το γαστρεντερικό, καθώς και επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής. Γι' αυτό οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάγνωση αλλά και στην πορεία της νόσου για υποσιτισμό και επί εντοπισμού αυτού, να αναστρέφεται

άμεσα, αφού μπορεί να χειροτερέψει την πρόγνωση, τις επιπλοκές, τη θνησιμότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών (Forbes, Escher και συν. 2017). Υπερσιτισμός εμφανίζεται στο 15%-40% των ασθενών με ΙΦΝΕ, κυρίως λόγω αποτελεσματικής διαχείρισης της νόσου και βελτίωσης της ποιότητας ζωής τους (Lamb, Kennedy και συν. 2019).

Σε γενικές γραμμές οι ενεργειακές ανάγκες των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι παρόμοιες με αυτές του υγιούς πληθυσμού. Σε ασθενείς σε ύφεση, οι πρωτεϊνικές ανάγκες είναι όμοιες με του γενικού πληθυσμού (1g/kg), ενώ σε ασθενείς με ενεργή νόσο αυτές αυξάνονται σε 1,2g/kg. Σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ συχνή η έλλειψη κάποιων μικροθρεπτικών συστατικών και γι' αυτό το λόγο πρέπει να ελέγχονται τακτικά. Βιταμίνη D, βιταμίνη B₁₂, σίδηρος, φεριττίνη, ψευδάργυρος, φυλλικό οξύ, σελήνιο και χαλκός είναι μερικά από τα μικροθρεπτικά συστατικά που πιθανά ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν έλλειψη. Σε ασθενείς που εμφανίζουν σιδηροπενική αναιμία συστήνεται η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου με στόχο τη σταθεροποίηση των επιπέδων αιμογλοβίνης (Forbes, Escher και συν. 2017). Ακόμη, συστήνεται η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, για τη διόρθωση της συγκέντρωσης της (Lamb, Kennedy και συν. 2019).

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ESPEN δεν υπάρχει καμία δίαιτα ειδική για τις ΙΦΝΕ, δηλαδή δεν συστήνεται κάποια συγκεκριμένη δίαιτα, όπως η παλαιολιθική, η κετογονική, η FODMAP ή η χωρίς γλουτένη (Forbes, Escher και συν. 2017). Η σύσταση αυτή έρχεται σε αντίθεση με τις τελευταίες συστάσεις του British Society of Gastroenterology (BSG) που εκτιμά πως μια δίαιτα φτωχή σε FODMAP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των λειτουργικών συμπτωμάτων του εντέρου στους ασθενείς αυτούς.

Σχετικά με τη χρήση προβιοτικών οι οδηγίες της ESPEN αναφέρουν τη μη χρήση τους σε ενεργή νόσο Crohn. Θεραπεία με E. coli Nissle 1917 ή VSL#3, αλλά όχι απαραίτητα άλλα προβιοτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ελκώδη κολίτιδα για την διατήρηση της ύφεσης (Zhang, Massey και συν. 2008).

Συμπληρωματική χορήγηση βοτάνων δεν συστήνεται. Όμως, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει ένα σημαντικό όφελος από τη χρήση Μαστίχας Χίου σε μορφή ταμπλέτας, στη μείωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (Papada, Forbes και συν. 2018; Papada, Giochari και συν. 2019).

Σήμερα οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι η στοιχειακή εντερική διατροφή χρησιμοποιείται ως πρώτη γραμμής θεραπεία για τη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών, αλλά και της φλεγμονής όταν ο ασθενής αρνείται τη συμβατική αγωγή. Διαφορετικά χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία για την υποστήριξη της θρέψης. Τα αποτελέσματα της χρήσης της στοιχειακής διατροφής είναι περισσότερο θετικά στη νόσο Crohn, παρά στην ελκώδη κολίτιδα. Τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, οι στοιχειακές και πολυμερείς δίαιτες φαίνεται να είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της ενεργού νόσου, όχι όμως όσο τα κορτικοστεροειδή. Στους ανήλικους ασθενείς, ωστόσο, στους οποίους η λήψη κορτικοστεροειδών μπορεί να επιφέρει καθυστέρηση της ανάπτυξης, η στοιχειακή δίαιτα είναι μια καλή στρατηγική αντιμετώπισης της νόσου. Παρόλα αυτά, ο αποκλεισμός τροφίμων και η υιοθέτηση υγρών διαιτών, όπως οι στοιχειακές, είναι δύσκολο να διατηρηθούν για καιρό και γι' αυτό δεν αποτελούν μακροπρόθεσμες λύσεις (Zhang, Massey και συν. 2008). Δυστυχώς, μια σταδιακή επαναφορά στην κανονική τροφή έπειτα από τέτοιες επιλογές, πιθανά να οδηγήσει σε υποτροπή της νόσου. Ασθενείς με διεισδυτικού ή στενωτικού τύπου νόσο Crohn ή υποσιτισμένοι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από την αποκλειστική ή μερική εντερική διατροφή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες προεγχειρητικά (Lamb, Kennedy και συν. 2019). Η ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ) συμβάλει στην ύφεση, παρέχοντας την απαιτούμενη ενέργεια και εξασφαλίζοντας τη θρέψη του. Όμως, καμία έρευνα δεν έχει δείξει να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χρήση κορτικοστεροειδών. Παρά το γεγονός ότι η παρεντερική διατροφή συνεισφέρει στην επαγωγή της ύφεσης, η συνεισφορά της στη διατήρηση της ύφεσης είναι ελάχιστη. Επιπροσθέτως, η παρεντερική διατροφή θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις που η εντερική διατροφή δεν είναι ανεκτή ή κατά την περιεγχειρητική περίοδο (Wedrychowicz, Zajac και συν. 2016).

Σε γενικές γραμμές, σε περιόδους ύφεσης συστήνεται μια δίαιτα που καλύπτει τις ενεργειακές και πρωτεϊνικές ανάγκες των ασθενών αλλά και τις απαιτήσεις τους σε σίδηρο, ασβέστιο, βιταμίνη D, βιταμίνη B12, βιταμίνη A, φυλλικό οξύ και ψευδάργυρο.

1.10 ΙΦΝΕ και βιταμίνη B12

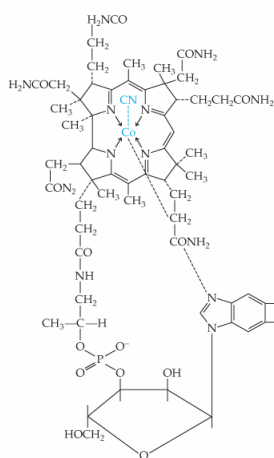
Η βιταμίνη B12 είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη που απορροφάται στο μεγαλύτερο ποσοστό της στον ειλεό του λεπτού εντέρου. Στις ΙΦΝΕ, και ιδιαίτερα στη νόσο Crohn, λόγω της φλεγμονής που υπάρχει στο γαστρεντερικό σωλήνα είναι πιθανό οι ασθενείς να εμφανίσουν μειωμένη συγκέντρωση, ακόμα και έλλειψη βιταμίνης B12. Ως εκ τούτου, ο έλεγχος των επιπέδων της συστήνεται κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών με ΙΦΝΕ (Pan, Liu και συν. 2017).

Εκτός του γεγονότος ότι η νόσος Crohn είναι μια ασθένεια που εντοπίζεται στον ειλεό, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της βιταμίνης B12. Η εκτομή τμήματος του εντέρου, η ύπαρξη συριγγίων, οι αυξημένες μεταβολικές ανάγκες, η μειωμένη πρόσληψή της από την τροφή, η βακτηριακή υπερανάπτυξη, η απώλεια πρωτεϊνών λόγω εντερικής δυσλειτουργίας και η ηπατική δυσλειτουργία είναι μερικές από τις αιτίες που μπορεί να σχετίζονται με μειωμένη συγκέντρωση βιταμίνης B12 στον ορό των ασθενών με ΙΦΝΕ (Battat, Korylon και συν. 2014).

Ο επιπολασμός της έλλειψης βιταμίνης B12 σε ασθενείς με νόσο Crohn κυμαίνεται από 5,6% έως 38% γεγονός που υποδηλώνει πως δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς με νόσο Crohn έλλειψη βιταμίνης B12. Σε αντίθεση με τη νόσο Crohn, η εμφάνιση έλλειψης βιταμίνης B12 δεν είναι συχνή σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Ο επιπολασμός της έλλειψης στους ασθενείς αυτούς είναι όμοιος με αυτόν του υγιούς πληθυσμού (Battat, Korylon και συν. 2014).

Οι επιπτώσεις της έλλειψης βιταμίνης B12 περιλαμβάνουν δυσλειτουργίες στο νευρικό σύστημα και μεγαλοβλαστική αναιμία και συνήθως συνοδεύονται από έλλειψη και άλλων μικροθρεπτικών συστατικών, όπως ο σίδηρος (Langan and Zawistoski 2011).

Κεφάλαιο 2: Η βιταμίνη B12



Εικόνα 9. Η δομή της βιταμίνης B12

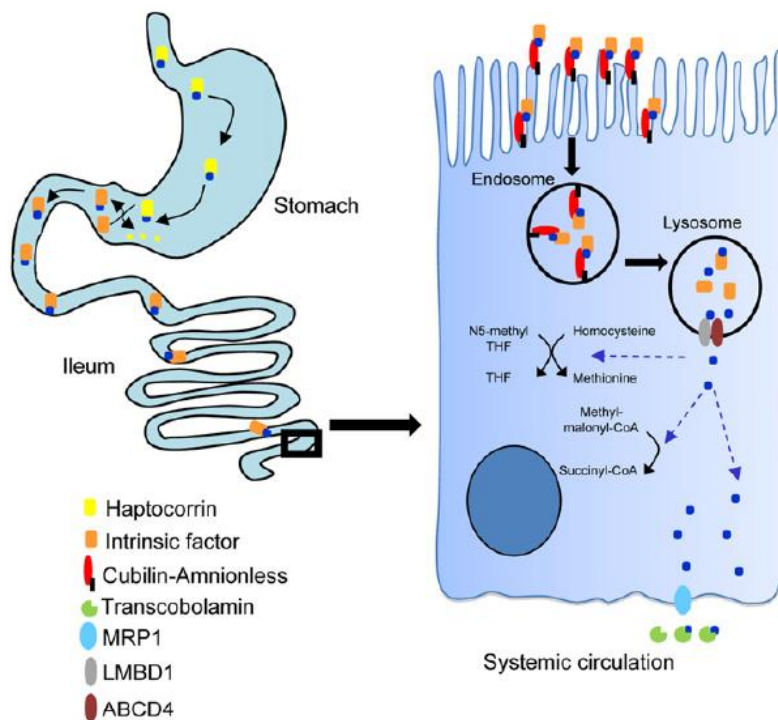
2.1 Γενικά

Η βιταμίνη B12, ανήκει στις βιταμίνες του συμπλέγματος B και είναι υδατοδιαλυτή. Υπάρχει φυσικά σε ορισμένες τροφές, όπως το κρέας και σε πολλές άλλες προστίθεται για να ενισχύσει τη διατροφική τους αξία. Ο όρος βιταμίνη B12 αναφέρεται σε ένα σύνολο ενώσεων που περιέχουν κορρινοειδή πυρήνα, στο κέντρο των οποίων υπάρχει το μέταλλο κοβάλτιο. Επομένως, όλες αυτές οι ενώσεις με δράση βιταμίνης B12 ονομάζονται κοβαλαμίνες. Η μεθυλοκοβαλαμίνη και η 5-δεοξυαδενοσυλοκοβαλαμίνη είναι οι μορφές αυτής που είναι δραστικές στον ανθρώπινο οργανισμό ως συνένζυμα. Το ανθρώπινο σώμα βέβαια, έχει την ικανότητα να μετατρέπει τις περισσότερες από τις άλλες κοβαλαμίνες στην ενεργή μορφή της βιταμίνης B12. Η βιταμίνη B12 είναι απαραίτητη για την παραγωγή ερυθρών και λευκών κυττάρων του αίματος, καθώς και για την ανάπτυξη του νευρικού ιστού (Sareen S. Gropper 2005).

2.2 Πέψη και Απορρόφηση

Τα θηλαστικά δε μπορούν να συνθέσουν βιταμίνη B12. Η ύπαρξη της στα ζωικά τρόφιμα είναι αποτέλεσμα βακτηριακής επίδρασης και η διαιτητική πρόσληψη είναι η μόνη οδός πρόσληψης για τον άνθρωπο. Στα τρόφιμα οι κοβαλαμίνες είναι

συνδεδεμένες σε πεπτίδια. Για να πραγματοποιηθεί η πέψη και η απορρόφηση τους, θα πρέπει αρχικά να απελευθερωθούν από αυτά τα πεπτίδια. Η διαδικασία αυτή γίνεται με τη βοήθεια του υδροχλωρικού οξέος και του ενζύμου πεψίνη. Στη συνέχεια, η διαδικασία της απορρόφησης απαιτεί την πρόσδεση της με δυο πρωτεΐνες. Η πρώτη είναι ο ενδογενής παράγοντας (IF) και η δεύτερη οι πρωτεΐνες R. Μόλις απελευθερωθούν από τα τρόφιμα οι κοβαλαμίνες είναι συνδεδεμένες με πρωτεΐνες R, που τις απελευθερώνουν στο δωδεκαδάκτυλο με τη δράση των παγκρεατικών πρωτεασών. Ο παράγοντας IF, που δεν επηρεάζεται από τα παγκρεατικά ένζυμα, προσδένεται με τις κοβαλαμίνες, μόλις αυτές απελευθερωθούν από τις πρωτεΐνες R και το σύμπλοκο μεταφέρεται προς τον ειλεό. Η απορρόφηση τους γίνεται σε όλο το μήκος του ειλεού και ιδίως στο τελευταίο τρίτο αυτού, όπου υπάρχουν ειδικοί υποδοχείς πρόσδεσης. Η διαδικασία της απορρόφησης δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Το μεγαλύτερο μέρος αυτής γίνεται με μια διαδικασία μεσολαβούμενη από υποδοχείς και το ποσοστό που απορροφάται από τη διατροφή κυμαίνεται από 11% έως 65%. Πολύ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η εντεροηπατική κυκλοφορία, καθώς σημαντική ποσότητα κοβαλαμίνης εκκρίνεται στη χολή, προσδένεται με τον IF στο λεπτό έντερο και απορροφάται στον ειλεό. Έπειτα, η κοβαλαμίνη εμφανίζεται στην κυκλοφορία και η μέγιστη συγκέντρωσή της μπορεί να επιτευχθεί 4-8 ώρες μετά. Εκεί μεταφέρεται με τρεις ειδικές πρωτεΐνες τις τρανσκοβαλαμίνες. Η είσοδος στους ιστούς γίνεται με ειδικούς υποδοχείς με τη διαδικασία της ενδοκυττάρωσης. Τότε συντήκεται στα λυσοσώματα, αποχωρίζεται από τον μεταφορέα της και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Σε αντίθεση με τις άλλες υδατοδιαλυτές βιταμίνες, η βιταμίνη B12 μπορεί να αποθηκευτεί στο σώμα για μεγάλες χρονικές περιόδους, ακόμα και για αρκετά χρόνια. Κυρίως αποθηκεύεται στο ήπαρ και μικρές ποσότητες μπορεί να εντοπιστούν στους μύες, τα οστά, τους νεφρούς, την καρδιά και τον σπλήνα. Όσο αναφορά τον καταβολισμό της, καταβολίζεται ελάχιστα και απεκκρίνεται μέσω της χολής. Η απέκκριση στα ούρα είναι πολύ μικρή, ενώ ίχνη απεκκρίνονται και από το δέρμα (Kozyraki and Cases 2013).



Εικόνα 10. Σχηματική αναπαράσταση απορρόφησης βιταμίνης B12. Στο ανώτερο πεπτικό, η διατροφική βιταμίνη B12, σε μπλε χρώμα, δεσμεύεται με την ηπατοκορρίνη. Μετά την απομάκρυνση της ηπατοκορρίνης στο δωδεκαδάκτυλο, η βιταμίνη B12, δεσμεύεται στο IF και φτάνει στον τελικό ειλεό. Στην κορυφή των εντεροκυττάρων, εκφράζεται ο υποδοχέας του IF-B12 συμπλέγματος, που μαζί με την Amnionless, εσωτερικοποιούν το σύμπλεγμα. Μετά την εισαγωγή στο κύτταρο, η βιταμίνη B12 απελευθερώνεται στο λυσόσωμα από το οποίο εξέρχεται μέσω LMBD1 και ABCD4. Η βιταμίνη B12 εξέρχεται στην κυκλοφορία μέσω του μεταφορέα MRP1.

2.3 Δράσεις-Ρόλος

Η βιταμίνη B12 συμμετέχει σε δυο αντιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά είναι απαραίτητη για πάρα πολλές λειτουργίες.

Η πρώτη από αυτές τις αντιδράσεις απαιτεί τη μεθυλοκοβαλαμίνη ως συνένζυμο, ώστε να μετατραπεί η ομοκυστεΐνη σε μεθειονίνη, διαδικασία που καταλύεται από το ένζυμο συνθετάση της μεθειονίνης. Το κυτοσολικό αυτό ένζυμο είναι σημαντικό

για την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης (υποθετική αγγειακή νευροτοξίνη) και τη σύνθεση της μεθειονίνης. Η μεθειονίνη είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό και τη σύνθεση πρωτεϊνών αλλά και για τη σύνθεση του καθολικού δότη μεθυλίου S-αδενοσυλμεθειονίνη (SAM) για την ικανότητα μεθυλίωσης και τη διατήρηση του DNA (Allen, Miller και συν. 2018).

Περιγραφή της αντίδρασης: Αρχικά για να σχηματισθεί η μεθυλοκοβαλαμίνη, η κοβαλαμίνη που είναι προσδεσμένη στη συνθετάση της μεθειονίνης, προσλαμβάνει μεθυλομάδα από το 5-μέθυλο-THF, σχηματίζοντας μεθυλοκοβαλαμίνη. Έπειτα αυτή απελευθερώνει τη μεθυλομάδα για να μεταφερθεί στην ομοκυστεΐνη, παράγοντας μεθειονίνη και κοβαλαμίνη. Επειδή ο σχηματισμός του N⁵-μέθυλο-THF είναι μη αντιστρεπτός, έλλειψη βιταμίνης B12 παγιδεύει το φυλλικό οξύ του οργανισμού στην 5-μεθυλιωμένη του μορφή. Έτσι εξηγείται και εν μέρει ο συνεργιστικός ρόλος της βιταμίνης B12 με το φυλλικό οξύ.

Η δεύτερη αντίδραση που εξαρτάται από τη βιταμίνη B12 απαιτεί αδενοσυλοκοβαλαμίνη, λαμβάνει χώρα στο μιτοχόνδριο και καταλύεται από μουτάσες. Το μιτοχονδριακό ένζυμο αυτό είναι σημαντικό για τον μεταβολισμό λιπαρών οξέων περιττής αλύσου και των κετογονικών αμινοξέων. Ειδικότερα, η αδενοσυλοκοβαλαμίνη χρειάζεται για τη μουτάση του μεθυλομηλόνυλο-CoA, η οποία μετατρέπει το L-μέθυλομηλόνυλο-CoA σε ηλέκτυρλο-CoA, το οποίο αποτελεί ενδιάμεσο μόριο του κύκλου του Krebs. Η μετατροπή αυτή είναι ένα σημαντικό βήμα στην οξείδωση των λιπαρών οξέων με περιττή ανθρακική αλυσίδα και στον καταβολισμό των κετογονικών αμινοξέων (Sareen S. Gropper 2005).

Οι διάφορες μορφές της βιταμίνης B12 που δρουν ως συμπράγοντες είναι απαραίτητες για το φυσιολογικό μεταβολισμό και τη λειτουργία πολλών οργανικών συστημάτων. Συνοπτικά, σε αυτούς περιλαμβάνονται ο σχηματισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η πρόληψη της μεγαλοβλαστικής αναιμίας, η νευρολογική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης της νευροπάθειας και της απομυελίνωσης, η γνωστική λειτουργία και πρόληψη της άνοιας αλλά και της υπερομοκυστεϊναιμίας. Ακόμη έχει διερευνηθεί ο ρόλος τους σε παθήσεις, όπως η

κατάθλιψη, τα καρδιαγγειακά, ο καρκίνος, νοσήματα των οστών αλλά και διαταραχές του νευρικού σωλήνα εμβρύων (Allen, Miller και συν. 2018).

2.4 Διαιτητικές πηγές

Η βιταμίνη B12 μπορεί να προσλαμβάνεται από τον άνθρωπο από τρόφιμα τα οποία την περιέχουν είτε φυσικά, είτε τεχνικά ή από συμπληρώματα διατροφής. Οι φυσικές διαιτητικές πηγές είναι κυρίως τα ζωικής προέλευσης τρόφιμα, τα οποία περιέχουν κοβαλαμίνες που προέρχονται από μικροοργανισμούς. Η ύπαρξη βιταμίνης B12 σε φυτικά τρόφιμα οφείλεται σε πιθανή επιμόλυνση από μικροοργανισμούς του εδάφους ή στην περίπτωση των οσπρίων από την παρουσία αζωτοβακτηρίων στις ρίζες των φυτών. Οι καλύτερες πηγές κοβαλαμινών είναι το κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια, που περιέχουν κυρίως αδενοσυκοβαλαμίνη και υδροξυκοβαλαμίνη. Το γάλα και τα γαλακτοκομικά περιέχουν μικρότερες ποσότητες και κυρίως ως μέθυλο- και υδροξυκοβαλαμίνη. Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη B12.

Πίνακας 4. Τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη B12 (USDA 2015)

Τρόφιμο	Ποσότητα	μg βιταμίνης B12
Μύδια, μαγειρεμένα	85mg	84,1
Συκώτι μοσχαρίσιο, μαγειρεμένο	85mg	70,7
Πέστροφα άγρια, μαγειρεμένη	85mg	5,4
Σολομός, μαγειρεμένος	85mg	4,8
Τόνος κονσέρβα σε νερό	85mg	2,5
Μοσχάρι φιλέτο, ψημένο	85mg	1,4
Γάλα χαμηλό σε λιπαρά,	1 φλιτζάνι	1,2
Τυρί Ελβετικό	28g	0,9
Χοιρινό επεξεργασμένο μαγειρεμένο	85mg	0,6
Αυγό βρασμένο	1 μεγάλο	0,6
Κοτόπουλο στήθος, ψημένο	85g	0,3

Πίνακας 5. Βιοδιαθεσιμότητα βιταμίνης B12 (Watanabe 2007)

Τρόφιμο	Βιοδιαθεσιμότητα
Αρνί μαγειρεμένο	56-89%
Κοτόπουλο μαγειρεμένο	61-66%
Αγελαδινό γάλα	65%
Αυγό	<9%
Πέστροφα μαγειρεμένη	42%

2.5 Συνιστώμενη πρόσληψη

Οι συστάσεις για διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης B12 διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία και την κατάσταση υγείας του πληθυσμού. Το φύλο, αν και συνήθως διαφοροποιεί τις ανάγκες των ατόμων, δεν φαίνεται να επηρεάζει τις ανάγκες για βιταμίνη B12. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης B12, δηλαδή η πρόσληψη που καλύπτει τις ανάγκες του 97,5% του πληθυσμού φαίνεται στον Πίνακα 6. Οι συστάσεις για επαρκή πρόσληψη από την Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA) φαίνονται στον Πίνακα 7. Οι αλλαγές ανάλογα με την ηλικία φαίνεται οφείλονται κυρίως στην επίδραση του χρόνου στην υγεία του γαστρεντερικού. Με την πάροδο του χρόνου αλλαγές στη λειτουργία του γαστρεντερικού, θα επηρεάσουν την πέψη, την απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης B12 (Allen, Miller και συν. 2018). Οι ηλικιωμένοι συστήνεται να προσλαμβάνουν βιταμίνη B12 σε κρυσταλλική μορφή, δηλαδή από συμπληρώματα ή εμπλουτισμένα τρόφιμα, διότι κατ' αυτό τον τρόπο η απορρόφηση της είναι μεγαλύτερη. Οι συστάσεις για τους ενήλικες βασίζονται στην ποσότητα βιταμίνης B12 που απαιτείται ώστε να διατηρούνται φυσιολογικές αιματολογικές τιμές (150-980 pg/mL), σε ασθενείς με μειωμένη απορρόφηση λόγω ιστορικού κακοήθους αναιμίας. Οι συστάσεις για τις εγκύους αυξάνονται για να υποστηρίξουν την εμβρυική ανάπτυξη, ενώ για τις θηλάζουσες για να καλύψουν για την απώλεια βιταμίνης B12 στο μητρικό γάλα. Ανώτερα αποδεκτά επίπεδα πρόσληψης βιταμίνης B12 δεν ορίζονται, καθώς δεν έχουν παρατηρηθεί παρενέργειες ή τοξικότητα από την αυξημένη πρόσληψη της.

Πίνακας 6. Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης B12

Ηλικία	Άνδρες	Γυναίκες
0-6 μηνών	0,4 μg	0,4 μg
7-12 μηνών	0,5 μg	0,5 μg
1-3 ετών	0,9 μg	0,9 μg
4-8 ετών	1,2 μg	1,2 μg
9-13 ετών	1,8 μg	1,8 μg
>14 ετών	2,4 μg	2,4 μg
Εγκυμοσύνη		2,6 μg/ημέρα
Θηλασμός		2,8 μg/ημέρα

Πίνακας 7. Επαρκής πρόσληψη βιταμίνης B12 (European Food Safety Authority 2019)

Ηλικία	Άνδρες	Γυναίκες
7-11 μηνών	1,5 μg/ημέρα	1,5 μg/ημέρα
1-3 ετών	1,5 μg/ημέρα	1,5 μg/ημέρα
4-6 ετών	1,5 μg/ημέρα	1,5 μg/ημέρα
7-10 ετών	2,5 μg/ημέρα	2,5 μg/ημέρα
11-14 ετών	3,5 μg/ημέρα	3,5 μg/ημέρα
15-17 ετών	4 μg/ημέρα	4 μg/ημέρα
>18 ετών	4 μg/ημέρα	4 μg/ημέρα
Εγκυμοσύνη		4,5 μg/ημέρα
Θηλασμός		5 μg/ημέρα

2.6 Έλλειψη βιταμίνης B12

Η έλλειψη της βιταμίνης B12 αποτελεί ένα πρόβλημα παγκοσμίων διαστάσεων, που συχνά προκαλείται από μειωμένη διαιτητική πρόσληψη σε ηλικιωμένους, παιδιά

και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η έλλειψή της μπορεί να επηρεάσει πολλά συστήματα με ποικιλία σοβαρότητας και κλινικών εκδηλώσεων, οι οποίες μπορεί να κυμαίνονται από απλή κούραση μέχρι νευρολογικές διαταραχές. Όμως η εκδήλωση των συμπτωμάτων της ανεπάρκειας βιταμίνης B12 μπορεί να καθυστερήσει ως και 10 χρόνια την έναρξή της, λόγω ύπαρξης των ηπατικών αποθηκών της. Ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 2,5% - 26% του γενικού πληθυσμού ανάλογα με τον ορισμό, παρόλο που η κλινική της σημασία δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη (Green, Allen και συν. 2017).

Διάγνωση

Ο συστηματικός έλεγχος για τα επίπεδα της βιταμίνης B12 δεν συστήνεται σε όλους τους ασθενείς. Έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου και διαγνωστικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σε όσους υπάρχει υποψία για κλινικές εκδηλώσεις. Η συνιστώμενη εργαστηριακή αξιολόγηση για ασθενείς με υποψία για ανεπάρκεια βιταμίνης B12 περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό έλεγχο, μέτρηση συγκέντρωσης βιταμίνης B12 και συγκέντρωση τρανσκοβαλαμίνης-B12 στον ορό (Sukumar and Saravanan 2019). Επίσης, σαν δείκτες έλλειψης μπορεί να χρησιμοποιηθούν η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης και του μεθυλομηλονικού οξέος. Συγκέντρωση βιταμίνης B12 μικρότερης από 150 pg/mL (111 pmol/L) ή 200 pg/mL αποτελεί διαγνωστικό όριο για τον ορισμό της έλλειψης βιταμίνης B12 (Langan and Goodbred 2017), αν και τα ακριβή όρια για τη διάγνωση της έλλειψης είναι υπό διερεύνηση.

Παράγοντες Κινδύνου

Οι παράγοντες που σχετίζονται με την έλλειψη της βιταμίνης B12 είναι πολλοί. Ο πρώτος απ' αυτούς είναι η μειωμένη διαιτητική πρόσληψη και η ελαττωματική απορρόφηση της. Στους ηλικιωμένους η κυριότερη αιτία έλλειψης βιταμίνης B12 είναι το σύνδρομο δυσαπορρόφησης κοβαλαμίνης. Αυτό το σύνδρομο περιγράφεται ως αδυναμία του οργανισμού να απελευθερώσει τη βιταμίνη B12 από τα τρόφιμα ή τον μεταφορέα της. Χαρακτηρίζεται από μειωμένη συγκέντρωση B12 στις αποθήκες με μεταβολικές διαταραχές και σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις. Προβλήματα που μπορεί να οδηγήσουν σε δυσαπορρόφηση είναι η ατροφική

γαστρίτιδα, η κακοήθης αναιμία, τα γαστρεντερικά χειρουργεία, νοσήματα του γαστρεντερικού (νόσος Crohn), κάποια φάρμακα και το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Wolffebuttel, Wouters και συν. 2019). Επιπλέον, μειωμένη έκκριση παγκρεατικών ενζύμων (89-90%) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απελευθέρωση και κατά συνέπεια απορρόφηση της βιταμίνης B12. Τέλος, το σύνδρομο Imerslund-Grasbech (IGS), που αποτελεί μια σπάνια παιδιατρική διαταραχή με δυσαπορρόφηση βιταμίνης B12 στον ειλεό, καθώς και η γενετικής προέλευσης έλλειψη του IF, μπορεί να σχετίζονται με την έλλειψη της βιταμίνης B12 (Stabler 2013). Στον Πίνακα 8 φαίνονται συνοπτικά όλοι οι παράγοντες που σχετίζονται με την έλλειψή της.

Πίνακας 8. Παράγοντες κινδύνου για έλλειψη βιταμίνης B12

(Langan and Goodbred 2017)

Παράγοντες Κινδύνου για έλλειψη βιταμίνης B12	
Μειωμένη απορρόφηση στον ειλεό	• Νόσος Crohn • Εκτομή ειλεού • Λοίμωξη από έλμινθες
Μειωμένη συγκέντρωση IF	• Ατροφική γαστρίτιδα • Κακοήθης αναιμία • Επιπλοκές μετά από γαστρεκτομή
Γενετικοί παράγοντες	• Έλλειψη τρανσκοβαλαμίνης II
Ανεπαρκής πρόσληψη	• Κατάχρηση αλκοόλ • Ασθενείς >75 ετών • Vegan ή αυστηροί χορτοφάγοι
Μακροχρόνια χρήση φαρμάκων	• Χρήση αναστολέων της ισταμίνης H2 για >12 μήνες • Χρήση μετφορμίνης για >4 μήνες • Χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων για >12 μήνες

Επιπλοκές

Η πιο κοινή επίδραση της έλλειψης βιταμίνης B12 είναι η καταστολή του μυελού των οστών, με επίδραση σε όλες τις κυτταρικές σειρές. Η πιο συχνή επιπλοκή που εμφανίζεται είναι η μεγαλοβλαστική αναιμία, λόγω της μη φυσιολογικής ερυθροποίησης. Στα συμπτώματα έλλειψης συνήθως συγκαταλέγονται κούραση, ωχρότητα του δέρματος, αίσθημα παλμών αλλά και γλωσσίτιδα ακόμα και υπογονιμότητα (Simonson 2018). Ακόμη μπορεί να εμφανιστούν νευρολογικές διαταραχές, λόγω της προοδευτικής απομυελίνωσης, με πιο συχνή την περιφερική νευροπάθεια (Pavlon, Damulin και συν. 2019). Νοσήματα του εγκεφάλου αλλά και ψυχωσικά επεισόδια εμφανίζονται σε χρόνια και σοβαρή έλλειψη της βιταμίνης B12 (Stabler 2013). Τέλος, έλλειψη σε εγκυμονούσες ή θηλάζουσες μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα του νευρικού σωλήνα του εμβρύου, μειωμένη ανάπτυξη του βρέφους, αναιμία, υποτονία και αταξία (Langan and Zawistoski 2011). Στον Πίνακα 9 φαίνονται οι επιπτώσεις της έλλειψης βιταμίνης B12 (Langan and Goodbred 2017).

Πίνακας 9. Κλινικές εκδηλώσεις έλλειψης βιταμίνης B12

Κλινικές εκδηλώσεις έλλειψης βιταμίνης B12	
Δερματικές	➤ Υπερπηκτοποίηση ➤ Ίκτερος ➤ Λεύκη
Γαστρεντερικές	➤ Γλωσσίτιδα
Αιματολογικές	➤ Αναιμία ➤ Λευκοπενία ➤ Πανκυτταραιμία ➤ Θρομβοπενία ➤ Θρομβοκυττάρωση
Νευροψυχιατρικές	➤ Απώλεια αντανακλαστικών ➤ Γνωσιακή δυσλειτουργία ➤ Ευερεθιστότητα ➤ Περιφερειακή νευροπάθεια ➤ Οσφρητική βλάβη ➤ Διαταραχές βάδισης

Αντιμετώπιση

Η έλλειψη της βιταμίνης B12 μπορεί να διαχειριστεί και να θεραπευτεί. Ο τρόπος αντιμετώπισης εξαρτάται από το μέγεθος και την αιτία της έλλειψης. Ήπια περιστατικά είναι διαχειρίσιμα με τη λήψη διαιτητικών πηγών ή τη χρήση συμπληρωμάτων. Ημερήσια λήψη 1 ή 2 mg κυανοκοβαλαμίνης φαίνεται πως βελτιώνει τη συγκέντρωση της βιταμίνης στον ορό. Εντονότερης μορφής έλλειψη απαιτεί τη χρήση ενέσεων. Η Βρετανική Ένωση Αιματολογίας συστήνει τη χρήση ενέσεων 1mg βιταμίνης B12, 3 φορές την εβδομάδα για 2 εβδομάδες σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν νευρολογικές διαταραχές. Σε όσους εμφανίζουν νευρολογικές διαταραχές ενέσεις θα πρέπει να γίνονται κάθε μέρα για περισσότερες από 3 εβδομάδες (Shipton and Thachil 2015).

2.7 Αυξημένη συγκέντρωση βιταμίνης B12

Αυξημένη συγκέντρωση βιταμίνης B12 στον ορό μπορεί να προκύψει από αυξημένη στοματική ή παρεντερική λήψη, μειωμένη πρόσληψη από το ήπαρ ή τους νεφρούς, μεγαλύτερη απελευθέρωση από τα κύτταρα (ειδικά ηπατοκύτταρα) ή αύξηση της σύνθεσης των τρανσκοβαλαμινών από τα ηπατοκύτταρα ή τα κοκκιοκύτταρα. Η αυξημένη συγκέντρωση μπορεί να σχετίζεται με ηπατικές και αιματολογικές διαταραχές αλλά και ορισμένες κακοήθειες (Andres, Serraj και συν. 2013).

Μέρος Β: Πειραματικό μέρος

Κεφάλαιο 3: Πειραματική διαδικασία

3.1 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης B12 στον ορό ασθενών με ΙΦΝΕ και η διερεύνηση συσχέτισης των επιπέδων της με άλλους παράγοντες όπως η ενεργότητα της νόσου, το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα και οι δείκτες φλεγμονής.

3.2 Σχεδιασμός Μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μέρος ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου, που έχει καταχωρηθεί στο clinicaltrials.gov με αριθμό NCT02796339.

Η μελέτη έγινε με συνεργασία του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και της μονάδας ΙΦΝΕ του θεραπευτηρίου IASO General. Σε αυτή συμμετείχαν επιστήμονες πολλών ειδικοτήτων (Ιατροί, Διαιτολόγοι-Διατροφολόγοι και Βιολόγοι).

Για την παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα και οι μετρήσεις των εθελοντών που συλλέχθηκαν κατά την ένταξη τους στο πρωτόκολλο.

3.3 Στάδια Μελέτης

Το πρωτόκολλο πριν από την έναρξη του ελέγχθηκε και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (49/29-10-2015). Το ερευνητικό πρόγραμμα, για την καλή κλινική πρακτική πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του International Council of Harmonization (ICH) και τις αρχές που ορίζονται από τη 18^η παγκόσμια ιατρική συνέλευση (Ελσίνκι, 1964) και όλες τις ισχύουσες τροποποιήσεις τους.

Τέλος για τα διάφορα στάδια της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες του European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO):

- Standard –of Care ECCO Guidelines covering the diagnosis and current management of Crohn's Disease

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη δεν είχαν καμία χρηματική αποζημίωση. Αποζημιώθηκαν για τον χρόνο τους με δωρεάν ιατρικές εξετάσεις (αίματος και κοπράνων) αλλά και ανθρωπομετρικές μετρήσεις και διατροφικές συμβουλές από το εξειδικευμένο προσωπικό του προγράμματος.

3.3.1 Στρατολόγηση ασθενών

Για τις ανάγκες της μελέτης, στρατολογήθηκαν ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, σε φάση ύφεσης ή έξαρσης. Η ενημέρωση των ασθενών για τη μελέτη και τη διαδικασία του πρωτοκόλλου, έγινε στη μονάδα ΙΦΝΕ του θεραπευτηρίου IASO General αλλά και από ανακοινώσεις σε νοσοκομεία και στο διαδίκτυο, στην επίσημη σελίδα ασθενών με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα Ελλάδος, <http://www.crohnhellas.gr>. Οι ενδιαφερόμενοι επικοινωνήσαν με τους επιστημονικά υπεύθυνους της μελέτης και καθορίστηκε η πρώτη συνεδρία για τη λεπτομερή περιγραφή της μελέτης. Παρουσία ιατρού γαστρεντερολόγου αλλά και διαιτολόγου-διατροφολόγου, οι ασθενείς ενημερώθηκαν αναλυτικά για τον σκοπό, το είδος της μελέτης αλλά τις διαδικασίες που θα ακολουθηθούν. Τέλος ενημερώθηκαν για τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στη μελέτη τα οποία φαίνονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Κριτήρια εισαγωγής ή αποκλεισμού στη μελέτη

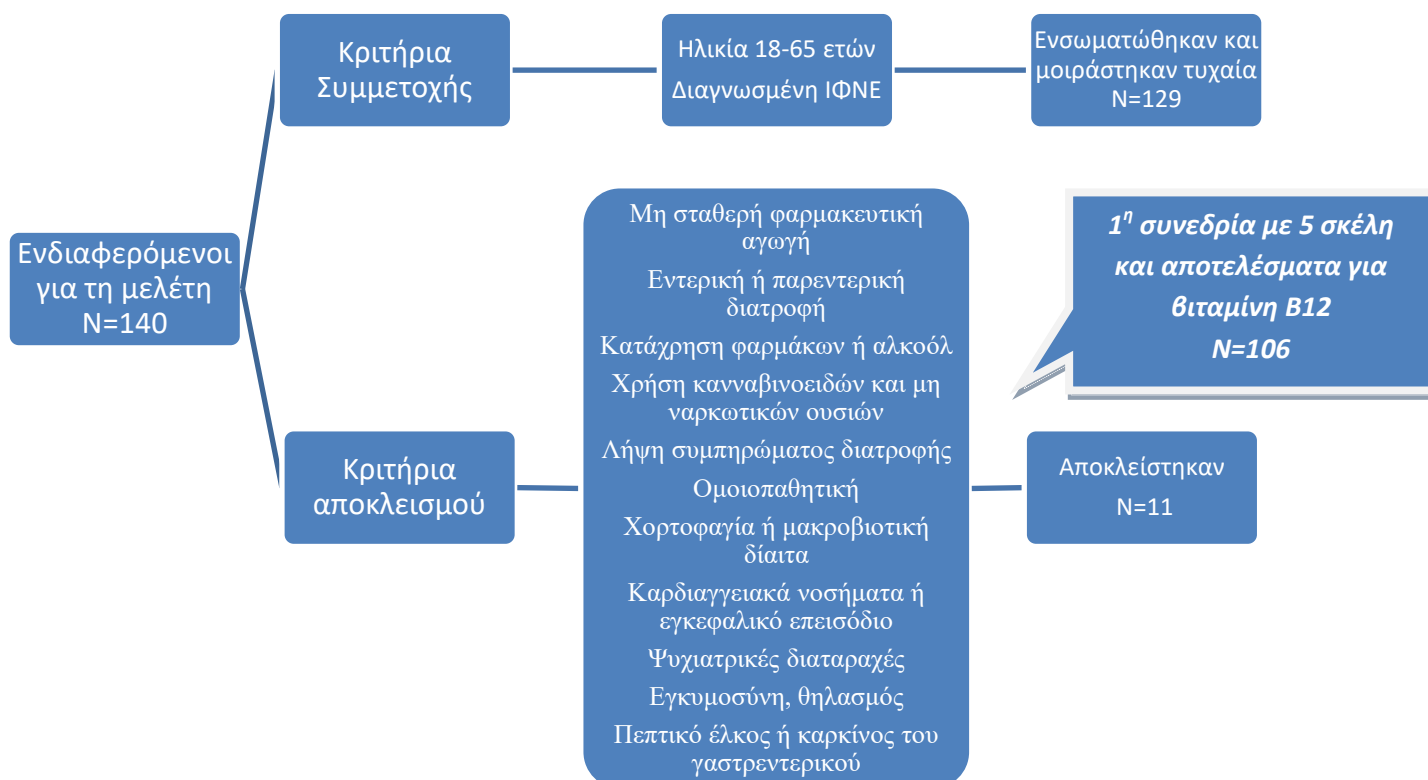
Κριτήρια Εισαγωγής	Κριτήρια Αποκλεισμού
Ηλικία 18-65 ετών	Εντερική ή παρεντερική διατροφή
Διαγνωσμένη ΙΦΝΕ	Χρήση συμπληρωμάτων διατροφής
	Κατάχρηση αλκοόλ
	Χρήση κανναβινοειδών και ναρκωτικών ουσιών
	Ομοιοπαθητική, Χορτοφαγική ή μακροβιοτική δίαιτα
	Καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, ιστορικό απόφραξης του μυοκαρδίου, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο
	Μη σταθερή φαρμακευτική αγωγή
	Ψυχιατρικές διαταραχές
	Εγκυμοσύνη ή θηλασμός
	Πεπτικό έλκος ή καρκίνος του γαστρεντερικού

Μετά το τέλος της ενημέρωσης όσοι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού και επιθυμούσαν να συμμετέχουν στη μελέτη, υπέγραψαν το

δελτίο συγκατάθεσης και προσωπικών δεδομένων και ενσωματώθηκαν στη μελέτη (βλ. παράρτημα σελ. 81). Από το σύνολο των παραπάνω ασθενών, το δείγμα προς μελέτη της παρούσας διπλωματικής αποτέλεσαν οι 106 ασθενείς με διαγνωσμένη (με ενδοσκόπηση και βιοψίες) νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα που συμφώνησαν να ενταχθούν στη μελέτη και από τους οποίους λήφθηκαν βιολογικά δείγματα (αίματος και κοπράνων) στα οποία έγιναν εργαστηριακές αναλύσεις και μετρήθηκαν τα επίπεδα βιταμίνης B12.

Παρουσία διαιτολόγων-διατροφολόγων και ιατρών γαστρεντερολόγων έγιναν τα ακόλουθα:

1. Πλήρες ιατρικό ιστορικό (βλ. παράρτημα σελ.68) το οποίο περιελάμβανε λεπτομερή δημογραφικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικές μετρήσεις, στοιχεία για το κάπνισμα και το αλκοόλ, αλλεργίες και ένα αναλυτικό ιστορικό της νόσου (εντόπιση, ενεργότητα, ηλικία έναρξης συμπτωμάτων, διάρκεια, ηλικία διάγνωσης, θεραπεία, εξωεντερικές εκδηλώσεις, πιθανές χειρουργικές επεμβάσεις).
2. Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παλμών των εθελοντών με ψηφιακό πιεσόμετρο (Omron M6 HEM 7321).
3. Αιμοληψία 25mL αίματος. Διαχωρισμός και απομόνωση ορού και πλάσματος. Σε αυτά τα δείγματα έγιναν γενικές εξετάσεις αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, αξιολόγηση φλεγμονής, μέτρηση της συγκέντρωσης βιταμινών, αξιολόγηση οξειδωτικού στρες.
4. Λήψη αναλυτικού διατροφικού ιστορικού από εκπαιδευμένους διαιτολόγους-διατροφολόγους της μελέτης. Πραγματοποιήθηκε μια ανάκληση εικοσιτετραώρου και συμπληρώθηκε ένα προσαρμοσμένο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (short FFQ) (βλ. παράρτημα σελ.70).
5. Συμπλήρωση του Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (βλ. παράρτημα σελ.75). που είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο αποτυπώνει την ποιότητας ζωής των ασθενών με ΙΦΝΕ.



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών

3.4 Εργαστηριακές αναλύσεις

Απομόνωση ορού και πλάσματος: Τα δείγματα αίματος των ασθενών συλλέχθηκαν σε vacutainer με και χωρίς αντιπηκτικό παράγοντα, για την απομόνωση πλάσματος και ορού αντίστοιχα. Τα vacutainer για την απομόνωση του ορού παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Ακολούθησε φυγοκέντρηση (θ δωματίου, 3000rpm, 10 min) και παραλήφθηκε στο υπερκείμενο ο ορός και στο υποκείμενο το πλάσμα. Ο ορός και το πλάσμα παρελήφθησαν με πιπέτα σε erpendorf 1,5mL (6 μερίσματα) και αποθηκεύτηκαν για να φυλαχθούν σε βαθιά ψύξη (-80oC) μέχρι την εκτέλεση των απαραίτητων αναλύσεων.

Γενική εξέταση αίματος και βιοχημικός έλεγχος: τα δείγματα πλάσματος των ασθενών αναλύθηκαν σε βιοχημικό αναλυτή (BS 200E, MINDRAY).

Μέτρηση επιπέδων ιντερλευκινών αίματος : Οι κυτταροκίνες 6, 10, 11, 17, 22 μετρήθηκαν με την μέθοδο ELISA.

Μέτρηση καλπροτεκτίνης (CAL), λυσοζύμης (LYS), ντιφενσίνης (DEF) σε δείγμα κοπράνων: Οι φλεγμονώδεις δείκτες CAL, LYS και DEF μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA.

Μέτρηση της συγκέντρωσης βιταμίνης B12 : Η συγκέντρωση της βιταμίνης B12 στον ορό των ασθενών μετρήθηκε με τη μέθοδο "sandwich" ELISA.

Κεφάλαιο 4. Μεθοδολογία

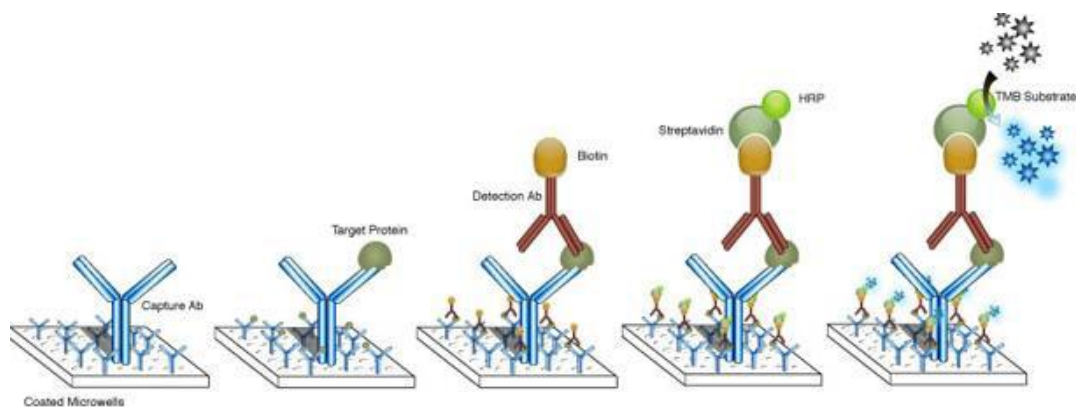
4.1 Μέτρηση δεικτών φλεγμονής

Όλοι οι δείκτες φλεγμονής, είτε στο αίμα είτε στα κόπρανα των εθελοντών μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA. Η μέτρηση όλων των παραμέτρων βασίζεται στην ίδια κύρια ιδέα, της τεχνικής "sandwich" ELISA. Αυτή η τεχνική είναι μια μέθοδος υψηλής ευαισθησίας που επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων, αντιγόνων, κυτταροκινών, χημικών ουσιών και ορμονών σε βιολογικά δείγματα.

Αρχή μεθόδου:

Η τεχνική της sandwich ELISA χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό αντιγόνων που δεσμεύονται μεταξύ δύο στρωμάτων αντισωμάτων, ειδικών για το συγκεκριμένο αντιγόνο (π.χ. αντίσωμα πρόσδεσης και ανίχνευσης). Το αντιγόνο που πρόκειται να μετρηθεί πρέπει να περιέχει τουλάχιστον δύο θέσεις σύνδεσης (αντιγονικά επιτόπια) στις οποίες μπορούν να προσδεθούν τα αντισώματα, εφόσον για την εν λόγω τεχνική χρησιμοποιούνται δύο αντισώματα που δρουν ως "sandwich". Τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται για την πρόσδεση και την ανίχνευση των αντιγόνων μπορούν να είναι είτε μονοκλωνικά είτε πολυκλωνικά. Τα πολυκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται ως τα αντισώματα πρόσδεσης (capture antibody), με τα οποία είναι ήδη επιστρωμένες οι θέσεις των πλακών (coated plate wells). Τα μονοκλωνικά αντισώματα αναγνωρίζουν μία θέση σύνδεσης με το αντιγόνο και με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η επαρκής ανίχνευση (detection antibody) και

ποσοτικοποίηση ακόμα και μικρών ποσοτήτων του αντιγόνου. Μετά τη δέσμευση του αντιγόνου από τα δύο αντισώματα, που χρησιμοποιούνται ανάλογα με το προς μέτρηση αντιγόνο, ακολουθεί πλύση, ώστε να απομακρυνθεί ό,τι δεν δεσμεύθηκε από αυτά. Ακολουθεί συνήθως η προσθήκη ενός ανιχνευτή (detector) για τη δημιουργία συμπλόκου αντίσωμα-αντιγόνο και ανιχνευτή. Επαναλαμβάνεται η διαδικασία πλυσίματος και προστίθεται κατάλληλο υπόστρωμα με το οποίο λαμβάνει χώρα χρωματομετρική αντίδραση. Η ένταση του χρωματισμένου προϊόντος που προκύπτει είναι ευθέως ανάλογη προς τη συγκέντρωση του πρωτεϊνικού μορίου που βρίσκεται στο δείγμα που μετρήθηκε και απορροφά, συνήθως, στα 450nm. Πλεονέκτημα της ανάλυσης αποτελεί το γεγονός ότι το προς ανάλυση δείγμα δεν απαιτείται να καθαριστεί προηγουμένως και η τεχνική παρουσιάζει υψηλού βαθμού ευαισθησία.



Εικόνα 11. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας της sandwich ELISA. (1) Οι θέσεις της πλάκας καλύπτονται με το αντίσωμα σύλληψης. (2) Προστίθεται το δείγμα και το υπάρχον αντιγόνο δεσμεύεται στο αντίσωμα σύλληψης. (3) Προστίθεται το αντίσωμα-ανιχνευτής και δεσμεύει το αντιγόνο. (4) Προστίθεται το δευτερογενές ενζυμικό αντίσωμα (ανιχνευτής) και δεσμεύεται στο αντίσωμα-ανιχνευτή. (5) Προστίθεται το υπόστρωμα και η χρωμοφόρος ομάδα του αντιδρά με τον ανιχνευτή δίνοντας χρωματομετρική αντίδραση.

Για τη μέτρηση του κάθε δείκτη χρησιμοποιήθηκαν εξειδικευμένα kit για τον δείκτη και ακολουθήθηκε αναλυτικά η διαδικασία που περιγραφόταν σε αυτά για την εκτέλεση της τεχνικής “sandwich” ELISA.

4.2 Μέτρηση συγκέντρωσης βιταμίνης B12

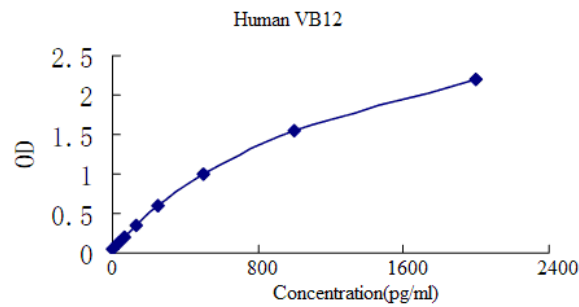
Η συγκέντρωση της βιταμίνης B12 στον ορό των ασθενών με ΙΦΝΕ μετρήθηκε με την μέθοδο "sandwich" ELISA (Human Vitamin B12 (VB12) ELISA Kit).

Αναλυτική πορεία:

Υλικά: Φωτόμετρο ELISA, εξειδικευμένα ELISA kit για βιταμίνη B12, αυτόματες πιπέτες και tips, απιονισμένο νερό, erpendorfs των 1.5 ml, πολυστυρενικό τρυβλίο των 96 βοθρίων, vortex

1. Προετοιμασία όλων των δειγμάτων, αντιδραστηρίων, προτύπων σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας.
2. Προσθήκη 100 μ L τιτλοδοτημένων προτύπων, διαλυμένου δείγματος ή τυφλού στα βοθρία του πιάτου VB12. Κάλυψη του πιάτου με την ειδική ταινία και επώαση σε 37 °C για 90 λεπτά.
3. Πλύσιμο του πιάτου 3 φορές.
4. Άμεση προσθήκη 100 μ L biotinylated Human VB12 Antibody σε κάθε βοθρίο. Κάλυψη του πιάτου με την ειδική ταινία και επώαση σε 37 °C για 90 λεπτά.
5. Πλύσιμο των βοθρίων τρεις φορές.
6. Προσθήκη 100 μ L enzyme-conjugate σε κάθε βοθρίο, εκτός του τυφλού. Κάλυψη του πιάτου με ειδική ταινία και επώαση στους 37°C για 30 λεπτά.
7. Πλύσιμο του πιάτου 5 φορές.
8. Προσθήκη 100 μ L Colour Reagent C σε κάθε βοθρίο. Κάλυψη του πιάτου με ειδική ταινία και επώαση στους 37°C για 30 λεπτά.
9. Προσθήκη 1000 μ L Stop Solution σε κάθε βοθρίο, καλή ανάδευση.
10. Μέτρηση της απορρόφησης στο ELISA reader στα 450nm εντός 10 λεπτών

Τα αποτελέσματα δίνονται από τον τύπο: Σχετική απορρόφηση= Απορρόφηση- Απορρόφηση τυφλού. Η πρότυπη καμπύλη παράγεται με γραφική παράσταση της μέσης σχετικής απορρόφησης κάθε πρότυπης σειράς αραιώσης έναντι της αντίστοιχης πρότυπης συγκέντρωσης.



Εικόνα 12. Πρότυπη καμπύλη συγκέντρωσης βιταμίνης B12

4.3 Στατιστική επεξεργασία

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS (Version 21.0). Τα αποτελέσματα των ποσοτικών μεταβλητών παρουσιάζονται με τη μορφή μέσου όρου και τυπικής απόκλισης, ενώ των ποιοτικών ως απόλυτες τιμές. Το επίπεδο στατικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% ($p=0,05$). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας με τη μέθοδο Kolmogorov Smirnov. Η σύγκριση των μέσων όρων μίας ποσοτικής μεταβλητής στις δύο κατηγορίες μίας ποιοτικής έγινε με το Mann-Witney U test, ενώ σε περισσότερες από δυο με Kruskal-Wallis. Οι ποσοτικές μεταβλητές συσχετίστηκαν με τη μέθοδο του Spearman, ενώ για όσες παρουσίασαν στατιστικά σημαντική σχέση εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης.

Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα-Συζήτηση

Στον Πίνακα 11 φαίνονται τα χαρακτηριστικά του δείγματος. Το δείγμα αποτελούνταν από 53 άνδρες και 53 γυναίκες με μέσο όρος ηλικίας $39,8 \pm 13,7$ έτη. 69 ασθενείς αντιμετώπιζαν νόσο Crohn και 37 ελκώδη κολίτιδα. Το 61,9% των εθελοντών ήταν καπνιστές και ο μέσος όρος του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν $24 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$.

Πίνακας 11. Περιγραφή δείγματος

Παράμετρος	Μέγεθος
Φύλο	53 γυναίκες, 53 άνδρες
Ηλικία (έτη)	39,8 ± 13,7
Κάπνισμα	65 όχι, 40 ναι
ΔΜΣ (kg/m ²)	24 ± 4,6
Νόσος	69 νόσος Crohn 37 ελκώδη κολίτιδα
Ενεργότητα	53 ύφεση , 53 έξαρση
Εντοπισμός νόσου	6 κόλον 25 ειλεοκολονική 23 ειλεό 10 κατιόν κόλον 22 πανκολίτιδα

Στον Πίνακα 12 φαίνονται τα αποτελέσματα των εξετάσεων των ασθενών με ΙΦΝΕ για τη βιταμίνη B12. Από τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται πως το 91,5% των ασθενών είχε φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B12 και μόνο το 5,7% των ασθενών εμφάνιζαν έλλειψη (< 200 pg/mL). Το ποσοστό αυτό είναι διπλάσιο από αυτό του γενικού πληθυσμού (Green, Allen και συν. 2017). Ο μέσος όρος βιταμίνης B12 ήταν 423,1 pg/mL. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας που αναφέρουν πως ο επιπολασμός της έλλειψης βιταμίνης B12 στους ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι μικρός, αλλά αυξημένος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Battat, Korylon και συν. 2014).

Αξίζει να σημειωθεί πως το 29% των εθελοντών που συμμετείχαν στην μελέτη λάμβαναν στεροειδή φάρμακα. Τα στεροειδή φάρμακα προστατεύουν τους ασθενείς με ΙΦΝΕ από την εμφάνιση αναιμίας και ευνοούν την απορρόφηση της βιταμίνης B12, πιθανά λόγω της καταστολής αυτοάνοσων διαδικασιών που εμποδίζουν την απορρόφηση της, όπως η έλλειψη του Instinct Factor (IF) (Gallagher and Foley 1972).

Πίνακας 12. Κατάσταση βιταμίνης B12 σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Βιταμίνη B12	Μέτρηση (N=106)
Μέσος όρος (pg/mL) ± τυπική απόκλιση	423,1 ± 189,7
Διάμεσος (pg/mL) ± τυπική απόκλιση	300 ± 189,7
Επάρκεια (200-900 pg/mL)	91,5%
Έλλειψη (<200 pg/mL)	5,7%
Αυξημένες τιμές (>900 pg/mL)	2,8%

Στον Πίνακα 13 φαίνεται η σύγκριση των επιπέδων της βιταμίνης B12 ανάμεσα στους ασθενείς με νόσο Crohn και αυτούς με ελκώδη κολίτιδα καθώς και το ποσοστό αυτών που είχαν φυσιολογικές ή μη τιμές. Τα αποτελέσματα του ελέγχου Mann-Whitney έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο κατηγορίες ασθενών. Η βιβλιογραφία συνηγορεί στο γεγονός πως οι ασθενείς με νόσο Crohn, κυρίως λόγω της συχνής φλεγμονής στον ειλεό έχουν μεγαλύτερα ποσοστά έλλειψης σε σχέση με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (Zhang and Li 2014). Στην παρούσα μελέτη 7,2% των ασθενών με νόσο Crohn και 2,7% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, είχαν έλλειψη βιταμίνης B12.

Πίνακας 13. Μέσος όρος βιταμίνης B12, ανά κατηγορία ασθενών με ΙΦΝΕ

	Νόσος Crohn (N=69)	Ελκώδης κολίτιδα (N=37)	p-value
	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	
B12 (pg/mL)	425,3 ± 220,9	419,1 ± 113,3	0,3
Επάρκεια (200-1000 pg/mL)	89,9%	97,3%	
Έλλειψη (<200 pg/mL)	7,2%	2,7%	
Αυξημένες τιμές (>1000 pg/mL)	2,9%	0%	

Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά ασθενών με έλλειψη βιταμίνης B12

Παράμετρος	Αποτέλεσμα
Φύλο	3 γυναίκες, 3 άνδρες
Ηλικία (έτη)	47 ± 18,3
Νόσος	5 νόσος Crohn, 1 ελκώδη κολίτιδα
Εντοπισμός	1 ειλεοκολονική 4 ειλεό 1 πανκολίτιδα
Ενεργότητα	4 έξαρση 2 ύφεση
Διάρκεια	11,5 ± 9,2
B12 (pg/mL)	150,3 ± 20,5
ΔΜΣ (kg/²)	22,8 ± 3,6
Κάπνισμα	4 μη καπνιστές 2 καπνιστές

Στον Πίνακα 14 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των εθελοντών που εμφάνιζαν έλλειψη βιταμίνης B12. Οι ασθενείς αυτοί, είχαν νόσο Crohn και μόνο ένας ελκώδη κολίτιδα, με τους τέσσερεις από αυτούς να αντιμετωπίζουν φλεγμονή στον ειλεό, δηλαδή στο σημείο του εντέρου όπου απορροφάται η βιταμίνη B12.

Η ανασκόπηση του 2019 από τους Kilby και συν. αναφέρει πως οι ΙΦΝΕ δεν σχετίζονται με στατιστικά σημαντικά μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 (Kilby, Mathias και συν. 2019). Οι περιπτώσεις όπου έχει παρατηρηθεί έλλειψη βιταμίνης B12 σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, είναι εκτεταμένα χειρουργεία αφαίρεσης ειλεού (O'Leary and Samman 2010; Pan, Liu και συν. 2017). Τα χειρουργεία αυτά είναι συχνά, καθώς η ύπαρξη νόσου Crohn στον ειλεό είναι συχνή και 50% των περιπτώσεων θα χρειαστούν χειρουργική επέμβαση στα 10 χρόνια από τη διάγνωση (Frolkis, Dykeman και συν. 2013). 5,6-38% των ασθενών με νόσο Crohn εμφανίζει έλλειψη (Pan, Liu και συν. 2017), ενώ στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, ο επιπολασμός είναι παρόμοιος με αυτόν του γενικού πληθυσμού περίπου στο 3% (Bermejo, Algaba και συν. 2013).

Το φύλο φαίνεται να μην επηρεάζει τα επίπεδα της βιταμίνης B12, αν και ορισμένα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν πως οι άντρες είναι πιο επιρρεπείς στην έλλειψη βιταμίνης B12 (Margalit, Cohen και συν. 2018). Τα επίπεδα της, επηρεάζονται από τα χαρακτηριστικά της νόσου (Langan and Zawistoski 2011). Το είδος της νόσου, ο εντοπισμός, η ένταση αλλά και η διάρκεια της φλεγμονής είναι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την συγκέντρωση της βιταμίνης B12. Η ύπαρξη φλεγμονής στον ειλεό, σε βαθμό που δεν χρήζει χειρουργικής επέμβασης, είναι πιθανό να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση βιταμίνης B12 αλλά όχι και σε έλλειψη. Έλλειψη θα εμφανιστεί μόνο σε περιπτώσεις που η έκταση της φλεγμονής είναι μεγαλύτερη από 30-60cm στον ειλεό (Filipsson, Hulten και συν. 1978; Battat, Korylon και συν. 2014). Η διάρκεια της νόσου φαίνεται να μην επηρεάζει την απορρόφηση της βιταμίνης B12 (Ward, Kariyawasam και συν. 2015), με την ένταση της φλεγμονής να επηρεάζει σημαντικά την απορρόφηση και τη συγκέντρωσή της.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ανέδειξαν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά επίπεδα βιταμίνης B12, ανάλογα με τον εντοπισμό της νόσου. Όσοι ασθενείς είχαν φλεγμονή στον ειλεό, παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης B12, σε σύγκριση με ασθενείς που εμφάνιζαν φλεγμονή σε άλλα σημεία του γαστρεντερικού.

Στον Πίνακα 15. φαίνονται τα αποτελέσματα όλων των αναλύσεων που έγιναν στα βιολογικά δείγματα των εθελοντών που είχαν έλλειψη βιταμίνης B12 (<200pg/mL). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι ασθενείς που παρουσιάζουν έλλειψη βιταμίνης B12, έχουν και αυξημένα ποσοστά φλεγμονής. Η φλεγμονή στις ΙΦΝΕ και ιδίως στη νόσο Crohn στον ειλεό, θα επηρεάσει την απορρόφηση της βιταμίνης B12 και μπορεί τελικά να οδηγήσει σε έλλειψη. Όμως και αντίστροφα, η έλλειψη βιταμίνης B12, μπορεί να επάγει τη φλεγμονή. Έλλειψη βιταμίνης B12 θα οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης, η οποία συμμετέχει στη διαδικασία της αθηρογένεσης, μια διαδικασία με έντονη παρουσία φλεγμονής (δυσλειτουργία του αγγειακού επιθηλίου, παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών) (Al-Daghri, Rahman και συν. 2016). Συνεπώς, αναμέναμε πως οι δείκτες φλεγμονής θα έχουν αυξημένη συγκέντρωση στους ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης B12. Όμως κατά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών τους αναλύσεων, με τα αποτελέσματα

όσων είχαν φυσιολογικές τιμές βιταμίνης B12 (201-900pg/dl), δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 15. Κλινική εικόνα, βιοχημικά και εργαστηριακά ευρήματα ασθενών με έλλειψη ή όχι βιταμίνης B12

	B12<200 pg/mL		200<B12<1000 pg/mL		
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
IL-6 (pg/mL)	13,3	15,3	10,58	15,72	0,47
IL-10 (pg/mL)	5,2	1,4	7,46	12,23	0,77
IL-17 (pg/mL)	50,3	40,8	26,83	24,89	0,29
IL-22 (pg/mL)	12,6	7,8	29,79	32,48	0,35
IL-11 (pg/mL)	218,2	90,1	353,27	349,49	0,91
IBDQ	169,7	20,6	162,77	31,42	0,64
Harvey-Bradshaw (HB)	6,4	2,8	4,38	2,88	0,31
Αμυλάση (mU)	75,7	21,8	68,17	25,38	0,32
CRP (mg/L)	9,5	14,9	6,11	8,76	0,98
Ινωδογόνο (mg/dL)	260,7	71,0	274,47	68,30	0,91
Σίδηρος (μg/dl)	63,3	24,6	64,65	47,30	0,71
Ολική χολερυθρίνη (μg/dl)	0,4	0,2	0,38	0,32	0,91
Άμεση χολερυθρίνη (μg/dl)	0,2	0,1	0,17	0,12	0,96
Γλυκόζη (mg/dL)	92,0	9,5	86	18,84	0,26
Ουρία (mg/dL)	31,8	16,4	31,55	7,95	0,35
Χοληστερόλη (mg/dL)	153,2	65,9	175,32	40,2	0,06
HDL (mg/dL)	54,7	9,5	52,91	18,47	0,41
LDL (mg/dL)	76,2	51,0	99,93	33,56	0,06
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	112,5	38,7	112,78	56,82	0,69
Αλβουμίνη (g/dL)	41,5	2,4	39,19	12,46	0,24
SGOT (U/L)	15,3	3,5	17,02	8,36	0,83
SGPT (U/L)	15,8	7,9	18,32	9,79	0,58
GGT (U/L)	18,8	11,9	22,45	44,7	0,89
ALP (U/L)	57,8	17,0	69,4	30,07	0,43
LDH (U/L)	145,7	27,2	149,11	34,43	0,98

Καλπροτεκτίνη (CAL) (μg/g)	1382,9	1257,9	1129,13	1546,1	0,55
Ντιφενσίνη (DEF) (μg/g)	37,5	38,5	30,53	60,78	0,49
Λυσοζύμη (LYS) (μg/g)	11,0	6,8	14,76	19,43	0,60
Λακτοφερίνη (μg/g)	139,6	263,6	170,04	233,81	0,95
Αντιοξειδωτική ικανότητα ορού (LAGTIME) (min)	4637,2	1959,9	3042,78	1446,84	0,05
Οξειδωμένη LDL (mg/dL)	116,0	29,6	151,64	50,7	0,08
Ουρικό (mg/dL)	4,8	1,2	4,96	3,18	0,80
Μυελουπεροξει- δάση (MPO) (pg/mL)	863,5	415,6	834,96	650,26	0,49

Όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση τη νόσο, οι ασθενείς με νόσο Crohn που εμφάνιζαν έλλειψη βιταμίνης B12 ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι σε ηλικία. Επίσης τα αποτελέσματα των αναλύσεων έδειξαν πως οι ασθενείς με ΙΦΝΕ που ήταν μεγαλύτεροι των 40 ετών, είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση βιταμίνης B12 (Πίνακας 17).

Πίνακας 16. Μέσος όρος βιταμίνης B12, ανά ηλικιακή κατηγορία

Ηλικία	Μέσος όρος B12 (pg/mL)	p-value
<40 (N=58)	458,07 ± 208,60	0,04
>40 (N= 46)	380,23 ± 158,38	

Η ηλικία είναι ένας από τους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση και τη συγκέντρωση της βιταμίνης B12. Η χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης B12 στους ηλικιωμένους είναι συχνή και μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες. Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη, επίδραση φαρμάκων,

μειωμένη απορρόφηση, κακοήθης αναιμία αλλά και γενετικοί πολυμορφισμοί μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη συγκέντρωση της (Hughes, Ward και συν. 2013). Η μελέτη των Pannérec και συν. το 2018 έδειξε πως η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με μειωμένη συγκέντρωση αλλά και έλλειψη της βιταμίνης B12 ανεξάρτητα από τη διατροφική πρόσληψη (Pannerec, Miglianacca και συν. 2018). Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ η ύπαρξη χρόνιας φλεγμονής είναι ένας ακόμα παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει την συγκέντρωση βιταμίνης B12. Αυτό, γιατί εκτός από την αύξηση της ηλικίας, πιθανά αυξάνονται και τα χρόνια κατά τα οποία νοσούν οι ασθενείς, δηλαδή αυξάνει η διάρκεια της ύπαρξης φλεγμονής στον γαστρεντερικό σωλήνα (Madanchi, Fagagnini και συν. 2018). Συνεπώς, ασθενείς με ΙΦΝΕ, με την πάροδο του χρόνου θα πρέπει να ελέγχονται πιο τακτικά για τα επίπεδα της βιταμίνης B12 και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία, όποτε αυτό κρίνεται απαραίτητο.

Σχετικά με το κάπνισμα, τα αποτελέσματα των επιμέρους συγκρίσεων για τη βιταμίνη B12, έδειξαν πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της βιταμίνης B12, μεταξύ όσων καπνίζουν και όσων δεν καπνίζουν με τους καπνιστές να έχουν χαμηλότερη συγκέντρωση με $p\text{-value}=0,049$ (Πίνακας 18).

Πίνακας 17. Μέσος όρος βιταμίνης B12, ανά κατηγορία καπνίσματος

Κάπνισμα	Μέσος όρος B12 (pg/mL)	p-value
Καπνίζοντες (N=40)	379,19 ± 111,51	0,049
Μη καπνίζοντες (N= 65)	458,14 ± 219,33	

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση αλλά και την εξέλιξη των ΙΦΝΕ εντείνοντας τη φλεγμονή στον γαστρεντερικό σωλήνα, αλλά και επηρεάζοντας τον εντερικό μικροβιόκοσμο (Timmer 2003). Σχετικά με τη συγκέντρωση της βιταμίνης B12, πλήθος μελετών έχουν δείξει πως το κάπνισμα επιδρά αρνητικά στη συγκέντρωση της βιταμίνης B12 και οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης, αυξάνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Linnell, Smith και συν. 1968; Pagan, Hou και

συν. 2001). Ουσίες που υπάρχουν στον καπνό του τσιγάρου, όπως τα οργανικά νιτρώδη και οι κυανιδίνες, επιδρούν στον μεταβολισμό της βιταμίνης B12 και τη μετατρέπουν στις ανενεργές μορφές της. Δηλαδή, καπνιστές και μη καπνιστές μπορεί να έχουν την ίδια συγκέντρωση βιταμίνης B12, ωστόσο λόγω μειωμένης ενεργής μορφής στους καπνιστές, οι μεταβολικές λειτουργίες της διαταράσσονται και είναι πιθανό να εμφανιστούν συμπτώματα έλλειψης (Mushett, Kelley και συν. 1952). Τελικά φαίνεται πως αν και μπορεί το κάπνισμα να μην επηρεάζει την ολική βιταμίνη B12, επηρεάζει την ενεργή μορφή της στον ορό των καπνιστών (Shekoohi, Javanbakht και συν. 2017). Συνεπώς, είναι χρήσιμο στους ασθενείς με ΙΦΝΕ να συστήνεται η αποχή από το κάπνισμα, όχι μόνο για την επίδραση αυτού στη φλεγμονή αλλά και για την διασφάλιση των επιπέδων βιταμίνης B12.

Τα αποτελέσματα των επιμέρους συσχετίσεων της βιταμίνης B12 με όλες τις μεταβλητές της ανάλυσης, έγιναν με τη μέθοδο του Spearman. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 19 και ανέδειξαν μια στατιστικά σημαντική αλλά ασθενή σχέση με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, την ολική αλλά και την άμεση χολερυθρίνη (Πίνακας 18).

Πίνακας 18. Συσχετίσεις βιταμίνης B12

B12	IBDQ	HB	MAYO
Συντελεστής	-0,02	-0,17	0,17
Συσχέτισης			
p-value	0,82	0,17	0,32

B12	Χοληστερόλη	HDL	LDL	Τριγλυκερίδια	ALV	SGOT	SGPT	GGT	ALP
Συντελεστής	0,04	0,01	0,08	-0,21*	0,18	0,03	0,0	-0,09	-0,18
Συσχέτισης									
p-value	0,71	0,85	0,41	0,03	0,08	0,77	0,99	0,36	0,07

B12	IL-6	IL-10	IL-17	IL-22	IL-11	Ηλικία	Διάρκεια	ΔΜΣ
Συντελεστής	-0,09	0,05	-0,97	-0,19	-0,17	-0,17	0,02	-0,14
Συσχέτισης								
p-value	0,38	0,60	0,37	0,16	0,30	0,79	0,83	0,16

B12	Αμυλά- ση	CRP	Ινωδογόνο	Σίδηρος	Ολική χολερυθρίνη	Άμεση χολερυθρίνη	Γλυκόζη	Ουρία
Συντελεστής Συσχέτισης	0,08	-0,09	-0,14	0,15	0,25*	0,26*	-0,16	0,0
p-value	0,43	0,37	0,17	0,13	0,01	0,01	-,11	0,98

B12	LDH	CAL	DEF	Λυσοζύμη	Λακτοφερίνη	LagTime	Οξειδωμένη LDL	Ουρικό	MPO
Συντελεστής Συσχέτισης	-0,13	-0,13	-0,05	-0,02	-0,08	-0,04	0,19	-0,06	-0,11
p-value	0,19	0,20	0,72	0,81	0,45	0,72	0,23	0,56	0,31

*Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, $p < 0,05$

Χολερυθρίνη:

Η ωχρότητα του δέρματος είναι κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με έλλειψη βιταμίνης B12. Λόγω μειωμένης συγκέντρωσης βιταμίνης B12, δεν πραγματοποιείται σωστή ερυθροποίηση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (πιο ευαίσθητα) και την απελευθέρωση χολερυθρίνης. Επιπλέον η μειωμένη συγκέντρωση βιταμίνης B12 οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αιμολυτικά επεισόδια και απελευθέρωση χολερυθρίνης (Erdol and Ozgur 2018; Katakam, Hegde και συν. 2018). Έτσι, δικαιολογείται και το εύρημα της παρούσας μελέτης για τη χαμηλού βαθμού συσχέτιση της βιταμίνης B12 με την ολική και την άμεση χολερυθρίνη, εύρημα που αναδεικνύεται και από άλλες μελέτες όπου φαίνεται πως σε καταστάσεις μειωμένης συγκέντρωσης βιταμίνης B12 μπορεί να εμφανιστούν περιστατικά αιμόλυσης κα πανκυτταροπαινίας (Keskin and Keskin 2015).

Τριγλυκερίδια:

Ασθενείς με ΙΦΝΕ, συχνά λόγω συμπτωμάτων, καταφεύγουν σε έναν τρόπο ζωής όπου περιλαμβάνει χαμηλή συχνότητα φυσικής δραστηριότητας αλλά και μια δίαιτα φτωχή σε φυτικές ίνες και πλούσια σε κρέας και πρόσθετα σάκχαρα (Limdi, Aggarwal και συν. 2016). Ένας τέτοιος τρόπος ζωής, μπορεί να επηρεάσει τόσο τα τριγλυκερίδια, όσο και τη βιταμίνη B12 των ασθενών αυτών (αν και η τελική

συγκέντρωσή της θα εξαρτηθεί από το ποσοστό απορρόφησης) (Habibi, Habibi και συν. 2017).

Εκτός αυτού, η βιταμίνη B12 συμμετέχει ως συνένζυμο στην μετατροπή του μέθυλο-μυλόνυλο-συνένζυμο A (MM-CoA), σε σουκινύλο-συνένζυμο A. Αυτή η αντίδραση παρεμποδίζεται όταν υπάρχει έλλειψη βιταμίνης B12 με αποτέλεσμα τη συσσώρευση του MM-CoA, το οποίο αναστέλλει το ένζυμο που περιορίζει τον ρυθμό οξείδωσης των λιπαρών οξέων (καρνιτίνη-παλμυτόυλο τρανσφεράση). Αυτό οδηγεί στην αύξηση της λιπογένεσης. Έτσι, η έλλειψη βιταμίνης B12 φαίνεται να σχετίζεται αρνητικά με το λιπιδαιμικό προφίλ (Brindle, Zammit και συν. 1985). Παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της παρούσας ανάλυσης, όπου τα τριγλυκερίδια φαίνεται να σχετίζονται με τη βιταμίνη B12, έχουν αναδειχθεί και από άλλες μελέτες σε Ευρωπαίους πληθυσμούς όπως αυτή των Adaikalakoteswari και συν. το 2014 όπου έδειξε πως τα τριγλυκερίδια σχετίζονται ανεξάρτητα με τη βιταμίνη B12, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Adaikalakoteswari, Jayashri και συν. 2014). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε Ινδικό πληθυσμό με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (Mahalle, Kulkarni και συν. 2013).

Όταν η ίδια η ανάλυση έγινε ξεχωριστά στους ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η μόνη στατιστικά σημαντική συσχέτιση που αναδείχθηκε ήταν μεταξύ της βιταμίνης B12 και της ηλικίας των ασθενών με νόσο Crohn (Πίνακας 20).

Πίνακας 19. Βαθμός συσχέτισης βιταμίνης B12 με την ηλικία ασθενών με νόσο Crohn

	Βαθμός συσχέτισης		p-value
	Βιταμίνη B12		
Ηλικία	-0,28		0,02

Συσχετίσεις εφαρμόστηκαν και για τους ασθενείς με νόσο Crohn που εμφάνιζαν έλλειψη βιταμίνης B12 και τα αποτελέσματα έδειξαν ισχυρές συσχετίσεις με IBDQ

($B=0,87$, $p=0,05$) και με χοληστερόλη ($-0,87$, $p=0,05$), οι οποίες όμως οριακά δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

IBDQ:

Το IBDQ είναι έγκυρο αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία και είναι αυτό που χρησιμοποιείται ευρέως στις κλινικές δοκιμές (Pallis, Mouzas και συν. 2004). Ενδεικτικά αναφέρεται η μελέτη των Gavrilescu και συν, που αξιολόγησαν την ποιότητα ζωής ασθενών με νόσο Crohn με το ερωτηματολόγιο IBDQ. Τα αποτελέσματα έδειξαν συσχέτιση του αποτελέσματος του IBDQ με τον δείκτη CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Όσο μεγαλύτερος ο δείκτης CDAI, τόσο μικρότερο ήταν το αποτέλεσμα του IBDQ. Δηλαδή όσο πιο ενεργή ήταν η νόσος, τόσο χαμηλότερα αξιολογούσαν την ποιότητα ζωής τους οι ασθενείς (Gavrilescu, Dranga και συν. 2015). Σχετικά με την βιταμίνη B12, φαίνεται πως η συγκέντρωση της δεν σχετίζεται με την ποιότητα ζωής σε υγιές πληθυσμό (Alazzam, Alzoubi και συν. 2011). Όμως σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης B12, συχνά συνοδεύεται από έξαρση της νόσου και διάφορες επιπλοκές με αποτέλεσμα την κακή ποιότητα ζωής των ασθενών (Huang, Ma και συν. 2017). Η έξαρση συνήθως συνδέεται με αυξημένες κενώσεις, μειωμένη κοινωνική δραστηριότητα, κακή διατροφή, χαμηλή ψυχολογία, ισχυρότερη φαρμακευτική αγωγή και αυξημένο άγχος με αποτέλεσμα την συνολική κακή ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών (Knowles, Graff και συν. 2018).

Χοληστερόλη:

Η έλλειψη βιταμίνης B12, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, έχει αρνητική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, μέσω της αύξησης της λιπογένεσης. Επιπλέον έχει φανεί πως η ανεπάρκεια βιταμίνης B12, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση χοληστερόλης. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12, οδηγεί σε υπομεθυλίωση του DNA. Έτσι ορισμένες περιοχές που σχετίζονται με την βιοσύνθεση χοληστερόλης, όπως η SREBF1 και η LDLR, υπερεκφράζονται με αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση χοληστερόλης (Adaikalakoteswari, Finer και συν. 2015). Τα δεδομένα αυτά έρχονται σε συμφωνία και με άλλες μελέτες όπου φάνηκε πως ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με έλλειψη βιταμίνης B12,

είχαν αυξημένη συγκέντρωση χοληστερόλης. Επιπρόσθετα ασθενείς σε έξαρση (η οποία θα οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης B12), για τη μείωση των συμπτωμάτων της νόσου, καταφεύγουν σε περιοριστικού τύπου δίαιτες, πλούσιες σε κρέας με αποτέλεσμα την επίδραση στη συγκέντρωση χοληστερόλης (Limdi, Aggarwal και συν. 2016).

Για την ανάλυση και την περιγραφή των ανωτέρω συσχετίσεων εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, τόσο απλά όσο και προσαρμοσμένα για συγχυτικούς παράγοντες.

Πίνακας 20. Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
	Μη προσαρμοσμένο		Προσαρμοσμένο για φύλο, ηλικία, ΔΜΣ		Προσαρμοσμένο και για νόσο, εντοπισμό, ενεργότητα	
	B	p-value	B	p-value	B	p-value
Τριγλυκερίδια	-0,44	0,19	-0,26	0,32	-0,14	0,67
Ολική χολερυθρίνη	57,99	0,34	57,02	0,36	1,465	0,98
Άμεση χολερυθρίνη	200,90	0,22	216,53	0,20	77,89	0,65

Κανένα από τα μοντέλα που δημιουργήθηκαν δεν ήταν στατιστικά σημαντικό και δεν περιέγραφε τις συσχετίσεις μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες.

Πίνακας 21. Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης βιταμίνης B12-ηλικίας σε ασθενείς με νόσο Crohn

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
	Μη προσαρμοσμένο		Προσαρμοσμένο για φύλο, ηλικία, ΔΜΣ, κάπνισμα		Προσαρμοσμένο και για διάρκεια, εντοπισμό, ενεργότητα	
	B	p-value	B	p-value	B	p-value
Ηλικία	-4,17	0,02	-3,78	0,04	-3,42	0,12

Τα αποτελέσματα των παραπάνω μοντέλων δείχνουν πως η ηλικία σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη βιταμίνη B12, αλλά αυτή η σχέση παύει να έχει στατιστικά σημαντική ισχύ μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες όπως η διάρκεια, ο εντοπισμός και η ενεργότητα της νόσου.

Συμπερασματικά, παρατηρούμε ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν χαμηλό ποσοστό έλλειψης βιταμίνης B12, αλλά διπλάσιο από αυτό του γενικού πληθυσμού και πως τα επίπεδα της διαφέρουν μεταξύ των ασθενών ανάλογα με τον εντοπισμό της νόσου, την ηλικία και το κάπνισμα. Δεν βρέθηκε κάποια άλλη στατιστικά σημαντική σχέση με άλλες μεταβλητές όπως η ενεργότητα της νόσου και οι δείκτες φλεγμονής στο αίμα και στα κόπρανα. Τέλος, τα αποτελέσματα έδειξαν μια ήπια συσχέτιση με τα τριγλυκερίδια, τη χολερυθρίνη και τη χοληστερόλη, η οποία όμως δεν ίσχυε μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες. Γίνεται κατανοητό, πως λόγω των επιπλοκών της έλλειψης βιταμίνης B12, ο έλεγχος της συγκέντρωσης της σε ασθενείς με ΙΦΝΕ θα πρέπει να είναι τακτικός. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες, ώστε να διαπιστωθεί ξεκάθαρα πως αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν τη συγκέντρωση της βιταμίνης B12 στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, αλλά και για να αναπτυχθούν στρατηγικές διαχείρισης καταστάσεων μειωμένων επιπέδων, ακόμα και έλλειψης βιταμίνης B12. Στόχος όλων των προσεγγίσεων στους ασθενείς με ΙΦΝΕ θα πρέπει να είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Βιβλιογραφία:

- Adaikalakoteswari, A., S. Finer, και συν. (2015). "Vitamin B12 insufficiency induces cholesterol biosynthesis by limiting s-adenosylmethionine and modulating the methylation of SREBF1 and LDLR genes." Clin Epigenetics **7**: 14.
- Adaikalakoteswari, A., R. Jayashri, και συν. (2014). "Vitamin B12 deficiency is associated with adverse lipid profile in Europeans and Indians with type 2 diabetes." Cardiovasc Diabetol **13**: 129.
- Al-Daghri, N. M., S. Rahman, και συν. (2016). "Association of Vitamin B12 with Pro-Inflammatory Cytokines and Biochemical Markers Related to Cardiometabolic Risk in Saudi Subjects." Nutrients **8**(9).
- Alazzam, S. I., K. H. Alzoubi, και συν. (2011). "No correlation exists between vitamin B12 and quality of life in healthy young adult population." Eur Rev Med Pharmacol Sci **15**(10): 1176-1181.
- Allen, L. H., J. W. Miller, και συν. (2018). "Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review." J Nutr **148**(suppl_4): 1995S-2027S.
- Ananthakrishnan, A. N., H. Khalili, και συν. (2014). "Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study." Clin Gastroenterol Hepatol **12**(11): 1879-1886.
- Ananthakrishnan, A. N., H. Khalili, και συν. (2014). "Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease." Gut **63**(5): 776-784.
- Ananthakrishnan, A. N., H. Khalili, και συν. (2013). "A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis." Gastroenterology **145**(5): 970-977.
- Ananthakrishnan, A. N., M. D. Long, και συν. (2013). "Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis." Clin Gastroenterol Hepatol **11**(8): 965-971.
- Andersson, R. E., G. Olaison, και συν. (2001). "Appendectomy and protection against ulcerative colitis." N Engl J Med **344**(11): 808-814.
- Andersson, R. E., G. Olaison, και συν. (2003). "Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease." Gastroenterology **124**(1): 40-46.
- Andres, E., K. Serraj, και συν. (2013). "The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice." QJM **106**(6): 505-515.
- Bager, P., J. Simonsen, και συν. (2012). "Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study." Inflamm Bowel Dis **18**(5): 857-862.
- Barclay, A. R., R. K. Russell, και συν. (2009). "Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease." J Pediatr **155**(3): 421-426.
- Battat, R., U. Kopylov, και συν. (2014). "Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management." Inflamm Bowel Dis **20**(6): 1120-1128.
- Bengtson, M. B., I. C. Solberg, και συν. (2010). "Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring." Inflamm Bowel Dis **16**(5): 847-855.
- Bermejo, F., A. Algaba, και συν. (2013). "Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients?" Scand J Gastroenterol **48**(11): 1272-1277.
- Bouma, G. and W. Strober (2003). "The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease." Nat Rev Immunol **3**(7): 521-533.
- Brindle, N. P., V. A. Zammit, και συν. (1985). "Regulation of carnitine palmitoyltransferase activity by malonyl-CoA in mitochondria from sheep liver, a tissue with a low capacity for fatty acid synthesis." Biochem J **232**(1): 177-182.

- Cayci, M., E. B. Bostanci, και συν. (2015). "The analysis of clinico-pathologic characteristics in patients who underwent surgery due to stricturing and non-perineal fistulizing forms of Crohn's disease: a retrospective cohort study." *Int J Surg* **15**: 49-54.
- Conrad, K., D. Roggenbuck, και συν. (2014). "Diagnosis and classification of ulcerative colitis." *Autoimmun Rev* **13**(4-5): 463-466.
- Dabritz, J., P. Gerner, και συν. (2017). "Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence." *Dtsch Arztebl Int* **114**(19): 331-338.
- Dignass, A., G. Van Assche, και συν. (2010). "The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management." *J Crohns Colitis* **4**(1): 28-62.
- Erdol, S. and T. Ozgur (2018). "Vitamin B12 deficiency associated with hyperbilirubinemia and cholestasis in infants." *Pak J Med Sci* **34**(3): 714-718.
- European Food Safety Authority, E. (2019). "Dietary Reference Values for the EU." from <https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs>.
- Feuerstein, J. D. and A. S. Cheifetz (2017). "Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management." *Mayo Clin Proc* **92**(7): 1088-1103.
- Filipsson, S., L. Hulten, και συν. (1978). "Malabsorption of fat and vitamin B12 before and after intestinal resection for Crohn's disease." *Scand J Gastroenterol* **13**(5): 529-536.
- Forbes, A., J. Escher, και συν. (2017). "ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease." *Clin Nutr* **36**(2): 321-347.
- Frolkis, A. D., J. Dykeman, και συν. (2013). "Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies." *Gastroenterology* **145**(5): 996-1006.
- Gajendran, M., P. Loganathan, και συν. (2018). "A comprehensive review and update on Crohn's disease." *Dis Mon* **64**(2): 20-57.
- Gallagher, N. D. and K. E. Foley (1972). "Corticosteroids and the development of intrinsic factor-mediated vitamin B 12 absorption in the rat." *Gastroenterology* **62**(2): 247-254.
- Gavrilescu, O., M. Dranga, και συν. (2015). "Quality of Life in Crohn's Disease Patients." *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* **119**(2): 340-345.
- Green, R., L. H. Allen, και συν. (2017). "Vitamin B12 deficiency." *Nat Rev Dis Primers* **3**: 17040.
- Habibi, F., M. E. Habibi, και συν. (2017). "Quality of life in inflammatory bowel disease patients: A cross-sectional study." *J Res Med Sci* **22**: 104.
- Halmos, E. P. and P. R. Gibson (2015). "Dietary management of IBD--insights and advice." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **12**(3): 133-146.
- Harbord, M., R. Eliakim, και συν. (2017). "Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management." *J Crohns Colitis* **11**(7): 769-784.
- Himmel, M. E., G. Hardenberg, και συν. (2008). "The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel disease." *Immunology* **125**(2): 145-153.
- Huang, S., J. Ma, και συν. (2017). "Status of serum vitamin B12 and folate in patients with inflammatory bowel disease in China." *Intest Res* **15**(1): 103-108.
- Hughes, C. F., M. Ward, και συν. (2013). "Vitamin B12 and ageing: current issues and interaction with folate." *Ann Clin Biochem* **50**(Pt 4): 315-329.
- Itzkowitz, S. H. (1997). "Inflammatory bowel disease and cancer." *Gastroenterol Clin North Am* **26**(1): 129-139.
- Katakam, P. K., A. P. Hegde, και συν. (2018). "Vitamin B12 deficiency: unusual cause of jaundice in an adolescent." *BMJ Case Rep* **2018**.

- Keskin, E. Y. and M. Keskin (2015). "Severe vitamin B(1)(2) deficiency in a 15-year-old boy: presentation with haemolysis and pancytopenia." BMJ Case Rep **2015**.
- Khalili, H., A. N. Ananthakrishnan, και συν. (2013). "Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts." BMJ **347**: f6633.
- Kilby, K., H. Mathias, και συν. (2019). "Micronutrient Absorption and Related Outcomes in People with Inflammatory Bowel Disease: A Review." Nutrients **11**(6).
- Knowles, S. R., L. A. Graff, και συν. (2018). "Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I." Inflamm Bowel Dis **24**(4): 742-751.
- Kozyraki, R. and O. Cases (2013). "Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders." Biochimie **95**(5): 1002-1007.
- Lamb, C. A., N. A. Kennedy, και συν. (2019). "British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults." Gut **68**(Suppl 3): s1-s106.
- Langan, R. C. and A. J. Goodbred (2017). "Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management." Am Fam Physician **96**(6): 384-389.
- Langan, R. C. and K. J. Zawistoski (2011). "Update on vitamin B12 deficiency." Am Fam Physician **83**(12): 1425-1430.
- Limdi, J. K., D. Aggarwal, και συν. (2016). "Dietary Practices and Beliefs in Patients with Inflammatory Bowel Disease." Inflamm Bowel Dis **22**(1): 164-170.
- Linnell, J. C., A. D. Smith, και συν. (1968). "Effects of smoking on metabolism and excretion of vitamin B12." Br Med J **2**(5599): 215-216.
- Maaser, C., A. Sturm, και συν. (2019). "ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications." J Crohns Colitis **13**(2): 144-164.
- Madanchi, M., S. Fagagnini, και συν. (2018). "The Relevance of Vitamin and Iron Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Diseases in Patients of the Swiss IBD Cohort." Inflamm Bowel Dis **24**(8): 1768-1779.
- Magro, F., C. Langner, και συν. (2013). "European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease." J Crohns Colitis **7**(10): 827-851.
- Mahalle, N., M. V. Kulkarni, και συν. (2013). "Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease." J Cardiol **61**(4): 289-294.
- Mahid, S. S., K. S. Minor, και συν. (2006). "Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis." Mayo Clin Proc **81**(11): 1462-1471.
- Mak, W. Y., M. Zhao, και συν. (2019). "The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets West." J Gastroenterol Hepatol.
- Margalit, I., E. Cohen, και συν. (2018). "Vitamin B12 Deficiency and the Role of Gender: A Cross-Sectional Study of a Large Cohort." Ann Nutr Metab **72**(4): 265-271.
- Matricon, J., N. Barnich, και συν. (2010). "Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease." Self Nonself **1**(4): 299-309.
- Mekhjjan, H. S., D. M. Switz, και συν. (1979). "Clinical features and natural history of Crohn's disease." Gastroenterology **77**(4 Pt 2): 898-906.
- Mushett, C. W., K. L. Kelley, και συν. (1952). "Antidotal efficacy of vitamin B12a (hydroxocobalamin) in experimental cyanide poisoning." Proc Soc Exp Biol Med **81**(1): 234-237.
- O'Leary, F. and S. Samman (2010). "Vitamin B12 in health and disease." Nutrients **2**(3): 299-316.
- Pagan, K., J. Hou, και συν. (2001). "Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine and B vitamins in mid-pregnancy." Clin Chim Acta **306**(1-2): 103-109.

- Pallis, A. G., I. A. Mouzas, και συν. (2004). "The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies." *Inflamm Bowel Dis* **10**(3): 261-269.
- Pan, Y., Y. Liu, και συν. (2017). "Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis." *Nutrients* **9**(4).
- Pannerec, A., E. Migliavacca, και συν. (2018). "Vitamin B12 deficiency and impaired expression of amnionless during aging." *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **9**(1): 41-52.
- Papada, E., A. Forbes, και συν. (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**(11).
- Papada, E., A. Gioxari, και συν. (2019). "Regulation of faecal biomarkers in inflammatory bowel disease patients treated with oral mastiha (Pistacia lentiscus) supplement: A double-blind and placebo-controlled randomised trial." *Phytother Res* **33**(2): 360-369.
- Pavlov, C. S., I. V. Damulin, και συν. (2019). "Neurological disorders in vitamin B12 deficiency." *Ter Arkh* **91**(4): 122-129.
- Ramos, G. P. and K. A. Papadakis (2019). "Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases." *Mayo Clin Proc* **94**(1): 155-165.
- Rothfuss, K. S., E. F. Stange, και συν. (2006). "Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases." *World J Gastroenterol* **12**(30): 4819-4831.
- Ryan, P., R. G. Kelly, και συν. (2004). "Bacterial DNA within granulomas of patients with Crohn's disease--detection by laser capture microdissection and PCR." *Am J Gastroenterol* **99**(8): 1539-1543.
- Sairenji, T., K. L. Collins, και συν. (2017). "An Update on Inflammatory Bowel Disease." *Prim Care* **44**(4): 673-692.
- Sareen S. Gropper, J. L. S., James L. Groff (2005). *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.
- Satsangi, J., M. S. Silverberg, και συν. (2006). "The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications." *Gut* **55**(6): 749-753.
- Shekoohi, N., M. H. Javanbakht, και συν. (2017). "Smoking Discriminately Changes the Serum Active and Non-Active Forms of Vitamin B12." *Acta Med Iran* **55**(6): 389-394.
- Shipton, M. J. and J. Thachil (2015). "Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective." *Clin Med (Lond)* **15**(2): 145-150.
- Shouval, D. S. and P. A. Rufo (2017). "The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review." *JAMA Pediatr* **171**(10): 999-1005.
- Simonson, W. (2018). "Vitamin B12 deficiency - detection and treatment considerations." *Geriatr Nurs* **39**(4): 477-478.
- Stabler, S. P. (2013). "Vitamin B12 deficiency." *N Engl J Med* **368**(21): 2041-2042.
- Strober, W. and I. J. Fuss (2011). "Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases." *Gastroenterology* **140**(6): 1756-1767.
- Sukumar, N. and P. Saravanan (2019). "Investigating vitamin B12 deficiency." *BMJ* **365**: l1865.
- Suzuki, Y. (2017). "The diagnostic criteria and differential diagnosis of IBD." *Nihon Rinsho* **75**(3): 371-375.
- Timmer, A. (2003). "Environmental influences on inflammatory bowel disease manifestations. Lessons from epidemiology." *Dig Dis* **21**(2): 91-104.
- Torres, J., S. Bonovas, και συν. (2019). "ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical treatment." *J Crohns Colitis*.
- Ungaro, R., S. Mehandru, και συν. (2017). "Ulcerative colitis." *Lancet* **389**(10080): 1756-1770.
- USDA (2015). "USDA National Nutrient Database for Standard ReferenceRelease 28
- Nutrients: Vitamin B-12 (µg)."

- Vinolo, M. A., H. G. Rodrigues, και συν. (2011). "Regulation of inflammation by short chain fatty acids." Nutrients **3**(10): 858-876.
- Ward, M. G., V. C. Kariyawasam, και συν. (2015). "Prevalence and Risk Factors for Functional Vitamin B12 Deficiency in Patients with Crohn's Disease." Inflamm Bowel Dis **21**(12): 2839-2847.
- Watanabe, F. (2007). "Vitamin B12 sources and bioavailability." Exp Biol Med (Maywood) **232**(10): 1266-1274.
- Wedrychowicz, A., A. Zajac, και συν. (2016). "Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review." World J Gastroenterol **22**(3): 1045-1066.
- Wolffenbuttel, B. H. R., H. Wouters, και συν. (2019). "The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency." Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes **3**(2): 200-214.
- Zhang, H., D. Massey, και συν. (2008). "Genetics of inflammatory bowel disease: clues to pathogenesis." Br Med Bull **87**: 17-30.
- Zhang, Y. Z. and Y. Y. Li (2014). "Inflammatory bowel disease: pathogenesis." World J Gastroenterol **20**(1): 91-99.

Παράρτημα

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

Υψος

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

Ιστορικό ΙΦΝΕ

Σύντομο ιστορικό ΙΦΝΕ	
-----------------------	--

Ενεργότητα νόσου	
Εντόπιση νόσου	
Διάρκεια νόσου (έτη)	
Ηλικία έναρξης συμπτωμάτων	
Ηλικία διάγνωσης 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			
T.P.N			
Βιολογικοί παράγοντες			
Άλλη			

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : ΝΑΙ ΟΧΙ

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΚΩΔΙΚΟΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

- ΗΛΙΚΙΑ:
- ΠΑΡΟΝ ΒΑΡΟΣ (KG):
- ΣΥΝΗΘΕΣ ΒΑΡΟΣ (KG):
- ΥΨΟΣ (CM):
- ΔΜΣ :
- ΛΙΠΟΜΕΤΡΗΣΗ: ΟΛΙΚΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ (%):
ΜΥΪΚΗ ΜΑΖΑ (%):
- ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΙΔΙΑ , ΧΩΡΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΧΡΟΝΟ;
- ΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΥ ΤΥΠΟΥ ΔΙΑΙΤΑ;

Τρόφιμα	Συχνότητα κατανάλωσης	Μέγεθος μερίδας
Δημητριακά ολικής αλέσεως ψωμί ζυμαρικά ρύζι δημητριακά πρωινού φρυγανιές		
Πατάτες βραστές ψητές τηγανητές		
Φρούτα και χυμούς φρέσκα φρούτα αποξηραμένα φρούτα χυμοί		
Λαχανικά και σαλάτες ωμά βρασμένα		
Όσπρια		
Ψάρι και σούπες ψητό βραστό τηγανητό		
Κόκκινο κρέας και προϊόντα του κρέας αλλαντικά		
Πουλερικά κρέας αλλαντικά		
Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά γάλα γιαούρτι λευκά τυριά κίτρινα τυριά		
Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική		
Αλκοολούχα ποτά Κρασί Μπύρα		

Άλλο		
Αναψυκτικά	Coca-cola ☐ NAI ☐ OXI Sprite ☐ NAI ☐ OXI Ανθρακούχοι χυμοί ☐ NAI ☐ OXI Χωρίς ζάχαρη ☐ NAI ☐ OXI	
Καφές καθημερινά	☐ NAI ☐ OXI	
Τύπος καφέ	☐ Ελληνικό ☐ Νεσ/Cappuccino ☐ Φίλτρου	
Φλιτζάνια/ημέρα	☐ 0-1(60g καφεΐνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+	
Τσάι καθημερινά	☐ NAI ☐ OXI	
Φλιτζάνια/ημέρα	☐ 0-1(60g καφεΐνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+	

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

Ανάκληση 24ώρου

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

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, οζώδεις ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα)

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

Δείκτης Ενεργότητας Trulove & Witts			
	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Κενώσεις (αριθμός ημερησίως)	<4	4-5	>6 και τουλάχιστον ένα από τα χαρακτηριστικά με (*)
Αίμα στα κόπρανα	Όχι περισσότερες από μικρές ποσότητες	Μέτρια ως σοβαρή ποσότητα	Ορατό αίμα
Πυρετός* (>37,8°C)	Όχι	Όχι	Ναι
Σφυγμοί* (>90 bpm)	Όχι	Όχι	Ναι
Αναιμία*	Όχι	Όχι	Ναι
ΤΚΕ* (mm/hour)	30 ή χαμηλότερη	30 ή χαμηλότερη	>30

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.
- 4. Μέτρια μείωση στη δραστηριότητα.

- 7. Καμιά μείωση.

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

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 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.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

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

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

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

1. Καθόλου.
2. Ελάχιστες φορές.
3. Λίγες φορές.
4. Μερικές φορές.

5. Πολύ συχνά.
6. Εξαιρετικά συχνά.
7. Όλο το διάστημα.

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

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

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

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

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

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

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

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.

- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες λερώσατε άθελα σας τα εσώρουχά 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.
- 2. Εξαιρετικά μεγάλος περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.
- 3. Μεγάλος περιορισμός.
- 4. Μέτριος περιορισμός.
- 5. Ελαφρός περιορισμός.
- 6. Ελάχιστος περιορισμός.
- 7. Καθόλου περιορισμός.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε τάση προς εμετό;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε ευέξαπτοι;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

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

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

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

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

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 αναγκαία για την περίπτωσή μου φαρμακευτική αγωγή που μου χορηγεί ο
θεράπων ιατρός μου.

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

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

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

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

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

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

Ονοματεπώνυμο Εθελοντή _____

Διεύθυνση :

Τηλ.

Fax

Mail

Ημερομηνία ____/____/____

Υπογραφή Εθελοντή
