ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Επίπεδα AGEs σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Πτυχιακή εργασία

Παυλίδη Αλιόνα-Έλενα

217097

Αθήνα, 2020

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Καλιώρα Ανδριάνα

Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής του Ανθρώπου και Τρόφιμα, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

(επιβλέπουσα)

Σκουρολιάκου Μαρία

Επίκουρη Καθηγήτρια Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Τσίγκος Κωνσταντίνος

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Παυλίδη Αλιόνα-Έλενα

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

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

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κυρία Καλιώρα Ανδριάνα, επιβλέπουσα της πτυχιακής μου εργασίας, για την κατανόησή της και την πολύτιμη καθοδήγησή της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας.

Ευχαριστώ πολύ την κα. Σκουρολιάκου Μαρία και τον κ. Τσίγκο Κωνσταντίνο, για τη συμμετοχή τους στην τριμελή επιτροπή και τις γνώσεις που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Οφείλω αδιαμφισβήτητα να ευχαριστήσω τη διδακτορική φοιτήτρια του τμήματος, Αμερικάνου Χαραλαμπία, για την πολύτιμη βοήθειά της και τις συμβουλές της.

Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερα την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την υπομονή και την υποστήριξή τους σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 7

ABSTRACT 8

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ 9

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ 10

ΜΕΡΟΣ Α' - ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 12

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ) 13

1.1 Εισαγωγή 13

1.2 Επιδημιολογία 15

1.3 Αιτιοπαθογένεια 17

1.3.1 Γενικά 17

1.3.2 Μικροβίωμα 18

1.3.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες 19

1.3.4 Γενετικοί παράγοντες 21

1.3.5 Ανοσολογικοί παράγοντες 22

1.4 Παθολογική Ανατομία & Κλινικά χαρακτηριστικά 23

1.5 Διάγνωση 27

1.6 Θεραπεία 32

1.7 Διαιτητική διαχείριση 35

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ & ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ 41

2.1 Οξειδωτικό στρες 41

2.2 Φλεγμονή 43

2.3 AGEs-Τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης 45

2.3.1 Σχηματισμός 45

2.3.2 AGEs και οξειδωτικό στρες 47

2.3.3 AGEs και διατροφή 48

ΜΕΡΟΣ Β' - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 50

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 51

3.1 Σκοπός 51

3.2 Σχεδιασμός μελέτης 51

3.3 Στρατολόγηση ασθενών 52

3.4 Εργαστηριακές αναλύσεις 53

3.5 Μέθοδος ELISA 53

3.6 Προσδιορισμός AGEs στον ορό 55

3.6.1 Αρχή της μεθόδου 55

3.6.2 Υλικά και εξοπλισμός 56

3.6.3 Πρωτόκολλο 57

3.7 Στατιστική επεξεργασία 59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ 59

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 75

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 85

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ), Νόσος Crohn (NC) και Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ), είναι χρόνιες, πολύπλοκες, πολυπαραγοντικές, ανοσολογικές διαταραχές της γαστρεντερικής οδού που χαρακτηρίζονται από εναλλασσόμενες φάσεις κλινικής υποτροπής και ύφεσης. Οι αιτιολογικοί παράγοντες των ΙΦΝΕ δεν έχουν εξακριβωθεί, ενώ θεωρείται πως είναι μία αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών, μικροβιολογικών παραγόντων η οποία οδηγεί σε μη φυσιολογική ανοσολογική απόκριση. Πιο συγκεκριμένα για την Ελκώδη Κολίτιδα, κύριο χαρακτηριστικό της είναι η φλεγμονή του παχέος εντέρου, η οποία προκαλείται από τις κυτοκίνες και την οξειδωτική βλάβη του DNA στις φλεγμαίνουσες περιοχές. Ένας τρόπος έκφρασης του οξειδωτικού στρες είναι τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs). Τα AGEs προκύπτουν από τη μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων από τη γλυκόζη. Τα μακρομόρια που έχουν προκύψει, αντιδρούν μεταξύ σχηματίζοντας συσσωματώματα και δεσμεύουν διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος ή άλλες ιστικές πρωτεΐνες.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η αξιολόγηση και η σύγκριση των επιπέδων AGEs ορού μεταξύ ασθενών με ΕΚ και στις δύο φάσεις, έξαρση και ύφεση και υγιών ατόμων καθώς και η μελέτη της συσχέτισης των AGEs με άλλους δείκτες όπως δείκτες οξείδωσης και φλεγμονής για τις ίδιες περιπτώσεις. Στη μελέτη συμμετείχαν 43 άτομα, 22 σε έξαρση και 21 σε ύφεση, ενώ η ομάδα των υγιών ατόμων αποτελούνταν από 25 άτομα. Για τον προσδιορισμό των AGEs πραγματοποιήθηκε Δοκιμασία Ενζυμο-Συζευγμένης Ανοσοπροσρόφησης ELISA-Ανταγωνιστικού τύπου. Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με το SPSS (21.0). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα AGEs σχετίζονται στατιστικώς σημαντικά, θετικά με την ιντερλευκίνη-10 (IL-10), σημαντική αντιφλεγμονώδη κυτοκίνη. Στατιστικώς σημαντική, θετική συσχέτιση φάνηκε με την αμυλάση και την ουρία του ορού και στατιστικώς σημαντική, αρνητική με το ινωδογόνο στη φάση της έξαρσης. Κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση των εμπλεκόμενων μηχανισμών για να προσδιοριστεί η συσχέτιση των AGEs με την Ελκώδη Κολίτιδα.

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι τοι Εντέρου, Ελκώδης Κολίτιδα, AGEs, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Disease, including Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, is a chronic, complex, multifactorial disorder of the gastrointestinal tract, characterized by periods of relapse and remission. Although full comprehension of IBD etiology is still out of reach, it is considered to be an interaction between genetic, environmental and microbial factors which lead to an abnormal immune response. More specifically for UC, its main feature is the inflammation of the colon, because of cytokines and oxidative damage to DNA in inflamed areas. Oxidative stress is associated with Advanced Glycation End products (AGEs). AGEs are proteins, lipids or nucleic acids that become glycated as a result of exposure to sugars. The resulting molecules react with each other and form cross-links with plasma and tissue proteins.

The aim of this study was to evaluate the levels of AGEs in the serum of patients with active UC, inactive UC, and healthy individuals and to correlate them with biochemical profile, inflammatory and oxidative stress biomarkers. The study consisted of 43 UC patients, 22 in relapse and 21 in remission and also included a group of 25 healthy people. Competitive Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) was used to quantify the AGEs levels. Statistical processing was performed with SPSS (21.0). Results of ELISA showed a positive correlation between AGEs and inteleukin-10 (IL-10), which is an important anti-inflammatory cytokine. Furthermore, positive correlation was observed between AGEs and amylase and urea, while levels of fibrinogen were negatively correlated with AGEs levels in the phase of relapse. Further investigation of the mechanisms involved is needed to determine the association of AGEs with Ulcerative Colitis.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, AGEs, oxidative stress, inflammation

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Εντοπισμός Νόσου Crohn και Ελκώδους Κολίτιδας..... 15

Εικόνα 2. Παγκόσμια επίπτωση ΕΚ, κατά αύξουσα σειρά (ανά 100.000) [13]..... 16

Εικόνα 3. Παγκόσμια επίπτωση νόσου Crohn, κατά αύξουσα σειρά (100.000) [13]..... 17

Εικόνα 4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης και ανάπτυξης ΙΦΝΕ [33]. 21

Εικόνα 5. Παθογένεια ΙΦΝΕ [33]..... 23

Εικόνα 6. (A) Αφθώδη στοματικά έλκη (B) Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση) (C) Οζώδες ερύθημα (D) Γαγγραινώδες πυόδερμα (E) Γαγγραινώδες πυόδερμα γύρω από τη στομία (F) Επισκληρίτιδα (G) Ραγοειδίτιδα με υπόπυο & διατεταμένα αγγεία ίριδας (H) Τυπική ακτινογραφία σπονδυλικής στήλης με συνδεσμόφυτα (δίκην ‘’bamboo’’) (I) Αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα (J) Ιερό οστό με αμφοτερόπλευρη αγκύλωση (K) Μαγνητική τομογραφία των ιερολαγονίων αρθρώσεων με ενεργό φλεγμονή κυρίως στην αριστερή πλευρά & χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις άμφω [38]..... 27

Εικόνα 7. Ενδοσκοπική ταξινόμηση Mayo [40]. 31

Εικόνα 8. Φαινότυποι Ελκώδους Κολίτιδας κατά ταξινόμηση Montreal [14]..... 32

Εικόνα 9. Διατροφική φροντίδα στα ΙΦΝΕ [54]. 38

Εικόνα 10. Πορεία διαιτητικής θεραπείας σύμφωνα με τη λειτουργικότητα του γαστρεντερικού συστήματος [49]..... 40

Εικόνα 11. Φαύλος κύκλος μεταξύ Ενεργοποίησης NF-κB από τις ενεργές ρίζες οξυγόνου, την επακόλουθη αύξηση έκκρισης παράγοντα νέκρωσης όγκων α, TNF-α και το οξειδωτικό στρες που αυτός προάγει [6]. 43

Εικόνα 12.Διαφορετικά μονοπάτια σχηματισμού AGEs. Αντίδραση Maillard όπου οδηγεί στη σύνθεση των AGEs μέσω της αντίδρασης των σακχάρων και των ελεύθερων αμινομάδων των πρωτεϊνών, με επακόλουθο σχηματισμό των Schiff βάσεων κι έπειτα των προϊόντων Amadori. Απεικονίζονται επίσης κι άλλα μονοπάτια σχηματισμού των AGEs επί απουσίας της γλυκόζης..... 46

Εικόνα 13. Σχηματική απεικόνιση Ανταγωνιστικής ELISA (προσαρμογή από R.A. Goldsby, T.J. Kindt, B.A. Osborne, J. Kuby, Immunology). 55

Εικόνα 14. Διάγραμμα ροής δείγματος μελέτης..... 60

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Διάγνωση Ελκώδους Κολίτιδας [2]. 30

Πίνακας 2. Ενδοσκοπική ταξινόμηση Mayo [24]. 30

Πίνακας 3. Ταξινόμηση κατά Montreal [24]. 32

Πίνακας 4. Αίτια δυσθρεψίας σε ΙΦΝΕ [49]. 36

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά δείγματος 62

Πίνακας 6. Σύγκριση επιπέδων AGEs στον ορό μεταξύ υγιών ατόμων κι ασθενών με ΕΚ. 62

Πίνακας 7. Σύγκριση επιπέδων AGEs στον ορό μεταξύ ασθενών σε έξαρση της νόσου και σε ύφεση. 62

Πίνακας 8. Σύγκριση επιπέδων AGEs στον ορό μεταξύ υγιών ατόμων, ασθενών σε έξαρση κι ασθενών σε ύφεση της ΕΚ. 63

Πίνακας 9. Επίπεδα δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης σε ασθενείς στην έξαρση της ΕΚ και σε ασθενείς στην ύφεση της ΕΚ. 64

Πίνακας 10. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με ανθρωπομετρικούς δείκτες και δείκτες σχετιζόμενους με τη νόσο. 65

Πίνακας 11. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με διάφορους ανθρωπομετρικούς δείκτες και δείκτες σχετιζόμενους με τη νόσο στη φάση έξαρσης. 65

Πίνακας 12. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με διάφορους ανθρωπομετρικούς δείκτες και δείκτες σχετιζόμενους με τη νόσο στη φάση ύφεσης. 66

Πίνακας 13. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με βιοχημικούς δείκτες στην ΕΚ. 67

Πίνακας 14. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με βιοχημικούς δείκτες στη φάση έξαρσης της ΕΚ. 68

Πίνακας 15. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με βιοχημικούς δείκτες στη φάση ύφεσης της ΕΚ. 70

Πίνακας 16. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες φλεγμονής στην ΕΚ. 71

Πίνακας 17. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες φλεγμονής στη φάση έξαρσης της ΕΚ. 71

Πίνακας 18. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες φλεγμονής στη φάση ύφεσης της ΕΚ. 72

Πίνακας 19. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες οξείδωσης στην ΕΚ. 73

Πίνακας 20. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες οξείδωσης στη φάση έξαρσης της ΕΚ. 73

Πίνακας 21. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες οξείδωσης στη φάση ύφεσης της ΕΚ. 73

ΜΕΡΟΣ Α’ - ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)

1.1 Εισαγωγή

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ), Νόσος Crohn (ΝC) και Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ), είναι πολύπλοκες, πολυπαραγοντικές, ανοσολογικές διαταραχές της γαστρεντερικής οδού που χαρακτηρίζονται από εναλλασσόμενες φάσεις κλινικής υποτροπής και ύφεσης [1]. Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn έχουν αρκετές ομοιότητες, καθώς είναι και δύο οι χρόνιες υποτροπιάζουσες φλεγμονώδεις νόσοι αγνώστου αιτιολογίας, αλλά και σημαντικές διαφορές που επιτρέπουν να τεθεί η διάγνωση στο 90% των περιπτώσεων. Στο υπόλοιπο 10% η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως <<απροσδιόριστη>> κολίτιδα. Διαφέρουν σε ό,τι αφορά τη γενετική προδιάθεση, τους παράγοντες κινδύνου και κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά [2]. Οι βασικοί μηχανισμοί της ανάπτυξης και της παθοφυσιολογίας των ΙΦΝΕ δεν είναι πλήρως κατανοητοί, ωστόσο μια ιδιαίτερα έντονη ανοσοαπόκριση του βλεννογόνου έναντι των μικροοργανισμών του εντέρου σε συνδυασμό με το γενετικό υπόβαθρο του κάθε ατόμου θεωρείται ότι συμβάλλουν στην αιτιολογία. Η εντερική μικροχλωρίδα ως βασικός παράγοντας ανάπτυξης ανοσοποιητικού συστήματος, έχει συσχετιστεί αρνητικά με την παθογένεια των ΙΦΝΕ καθώς συμβάλλει στη μη επιβίωση άλλων μικροοργανισμών συνεπώς και ποικιλίας αυτών, χαρακτηριστικό που έχει εντοπιστεί σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Εξίσου σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ παίζουν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Η νόσος Crohn είναι μία δια βίου νόσος, που εκδηλώνεται συνηθέστερα στη δεύτερη και στην τρίτη ηλικία [3]. Είναι μια κοκκιωματώδης διατοιχωματική φλεγμονώδης νόσος του εντέρου που μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα, από το στόμα μέχρι τον πρωκτό. Στην ενεργό φάση της νόσου το πρώτο εύρημα είναι εγκάρσια ή επιμήκη αφθώδη έλκη στον εντερικό βλεννογόνο. Με την επιδείνωση της νόσου τα έλκη βαθαίνουν και γίνονται διατοιχωματικά δημιουργώντας σχισμές και συρίγγια, ενώ οι στενώσεις που δημιουργούνται είναι αποτέλεσμα ίνωσης του τοιχώματος. Τα αποστήματα και τα συρίγγια εμφανίζονται κυρίως μεταξύ των ελίκων του λεπτού εντέρου και μεταξύ εντέρου και κύστης ή κόλπου. Φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως λεμφοκύτταρα, διηθούν εξ ολοκλήρου το τοίχωμα. Μια χαρακτηριστική εικόνα

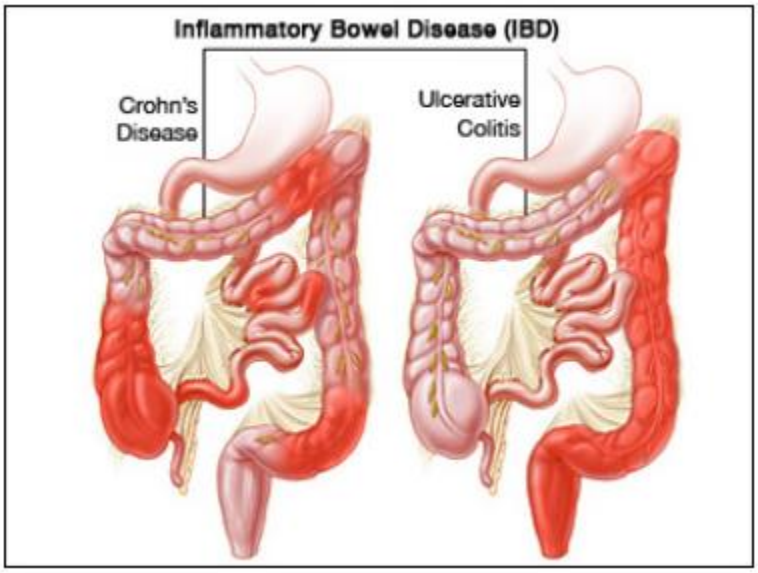
της νόσου είναι η παρεμβολή φλεγμονωδών περιοχών μεταξύ τμημάτων φυσιολογικού τοιχώματος. Το τμήμα που προσβάλλεται περισσότερο στη νόσο Crohn είναι το λεπτό έντερο. Η κλινική εικόνα της νόσου Crohn εκδηλώνεται με κοιλιακά άλγη κυρίως στο υπογάστριο, διαρροϊκές κενώσεις, απώλεια αίματος με τις κενώσεις, απώλεια βάρους, αδυναμία, πυρετός, αναιμία [4].

Η Ελκώδης Κολίτιδα προσβάλλει συνηθέστερα άτομα μεταξύ 15-30 ετών, αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Το κύριο χαρακτηριστικό είναι η φλεγμονή του παχέος εντέρου που αρχίζει από το ορθό και επεκτείνεται σε κεντρικά τμήματα προσβάλλοντας το βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από τη βαρύτητα της φλεγμονής, από την έκτασή της και από την ανάπτυξη επιπλοκών. Η νόσος εμφανίζεται με τέσσερις τύπος.

- Χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις και ενδιάμεσες περιόδους ηρεμίας στην πλειοψηφία των ασθενών (70%).
- Προοδευτική νόσος χωρίς ύφεση (10%)
- Οξεία κεραυνοβόλος κολίτιδα που χρήζει κολεκτομής (10%).
- Νόσος όπου μετά την αρχική εκδήλωση οι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί και δεν οδεύουν προς τη χρονιότητα [5].

Η κλινική εικόνα της ΕΚ ποικίλλει, με το κυριότερο σύμπτωμα να είναι οι διαρροϊκές κενώσεις με αποβολή βλέννας και αίματος συνοδευόμενες από κοιλιακό κωλικοειδές άλγος. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται από ήπια σε πιο σοβαρή, ο ασθενής μπορεί επίσης να εμφανίσει απώλεια βάρους, κόπωση, απώλεια όρεξης που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκειες θρεπτικών ουσιών, σοβαρή πρωκτική αιμορραγία, πυρετό και αναιμία [6]. Ο στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη και η διατήρηση της ύφεσης. Τα αμινοσαλικυλικά είναι η κύρια επιλογή θεραπείας σε ήπιας έως μέτριας έντασης νόσο, τοπικά στεροειδή και στεροειδή που χορηγούνται συστηματικά για τις εξάρσεις της νόσου και για μέτρια έως σοβαρή νόσο ανοσοκατασταλτικά και βιολογικοί παράγοντες, ενώ το 15% των ασθενών υπόκεινται σε κολεκτομή [7].



Εικόνα 1. Εντοπισμός Νόσου Crohn και Ελκώδους Κολίτιδας

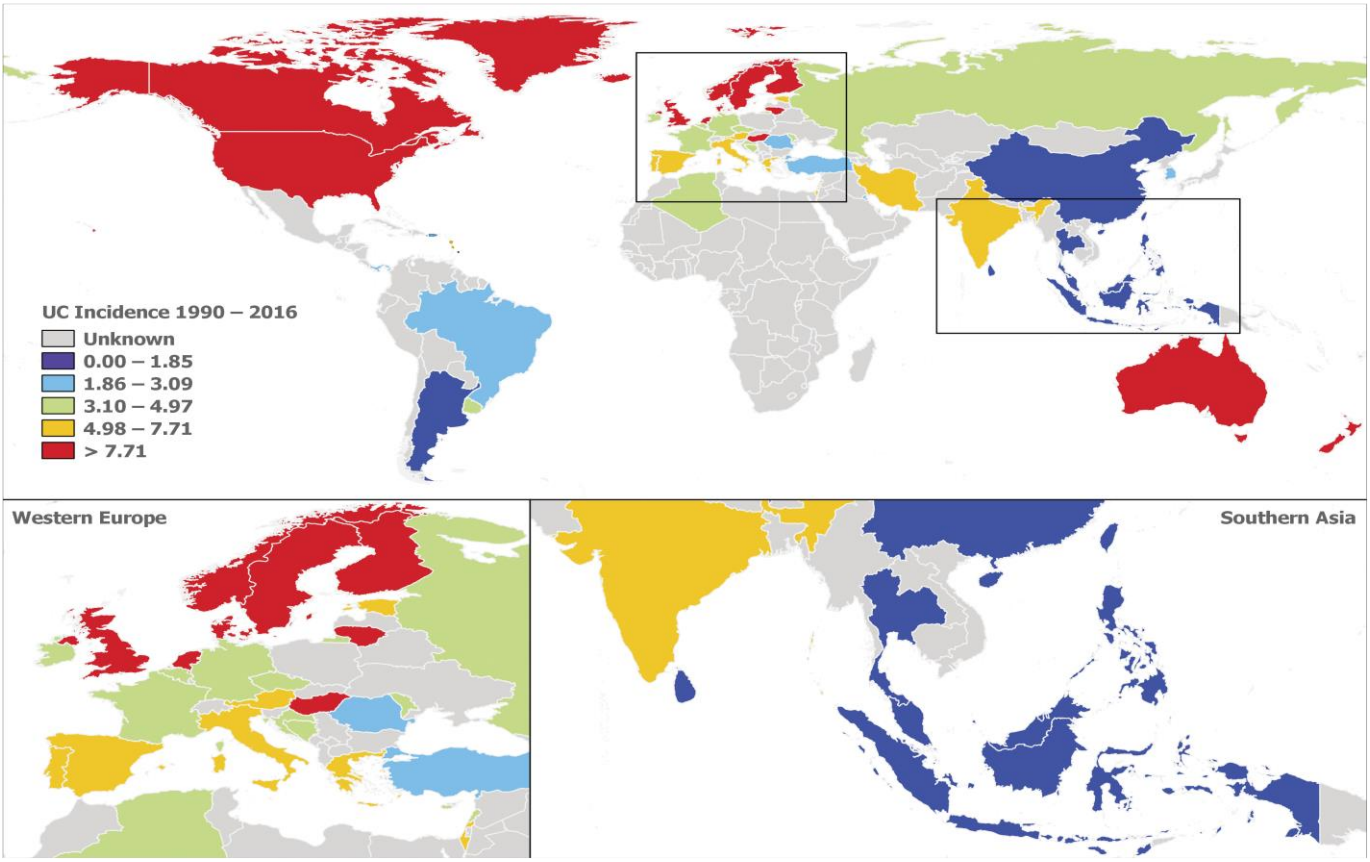
1.2 Επιδημιολογία

Τόσο η ΕΚ όσο και η ΝC χαρακτηρίζονται από παρόμοιες ηλικίες έναρξης, με έμφαση μεταξύ δεύτερης και τέταρτης δεκαετίας της ζωής του ατόμου, ενώ δε φαίνεται να παρατηρείται αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται γενικά σε παγκόσμιο επίπεδο, ωστόσο παραμένει υψηλότερος στον δυτικό κόσμο. Δεν υπάρχει πληθώρα δεδομένων σχετικά με τις διαφορές σε φυλές και εθνικότητες, όμως μία υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης παρατηρείται στους Εβραίους και τους λευκούς. Είναι πολυγονιδιακές διαταραχές με το οικογενειακό ιστορικό να αποτελεί έναν από τους παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα στη ΝC. Κάποια γονίδια υπεύθυνα για τη νόσο είναι κοινά και στις δύο περιπτώσεις ενώ επηρεάζονται με την ίδια ισχύ από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες [8-10].

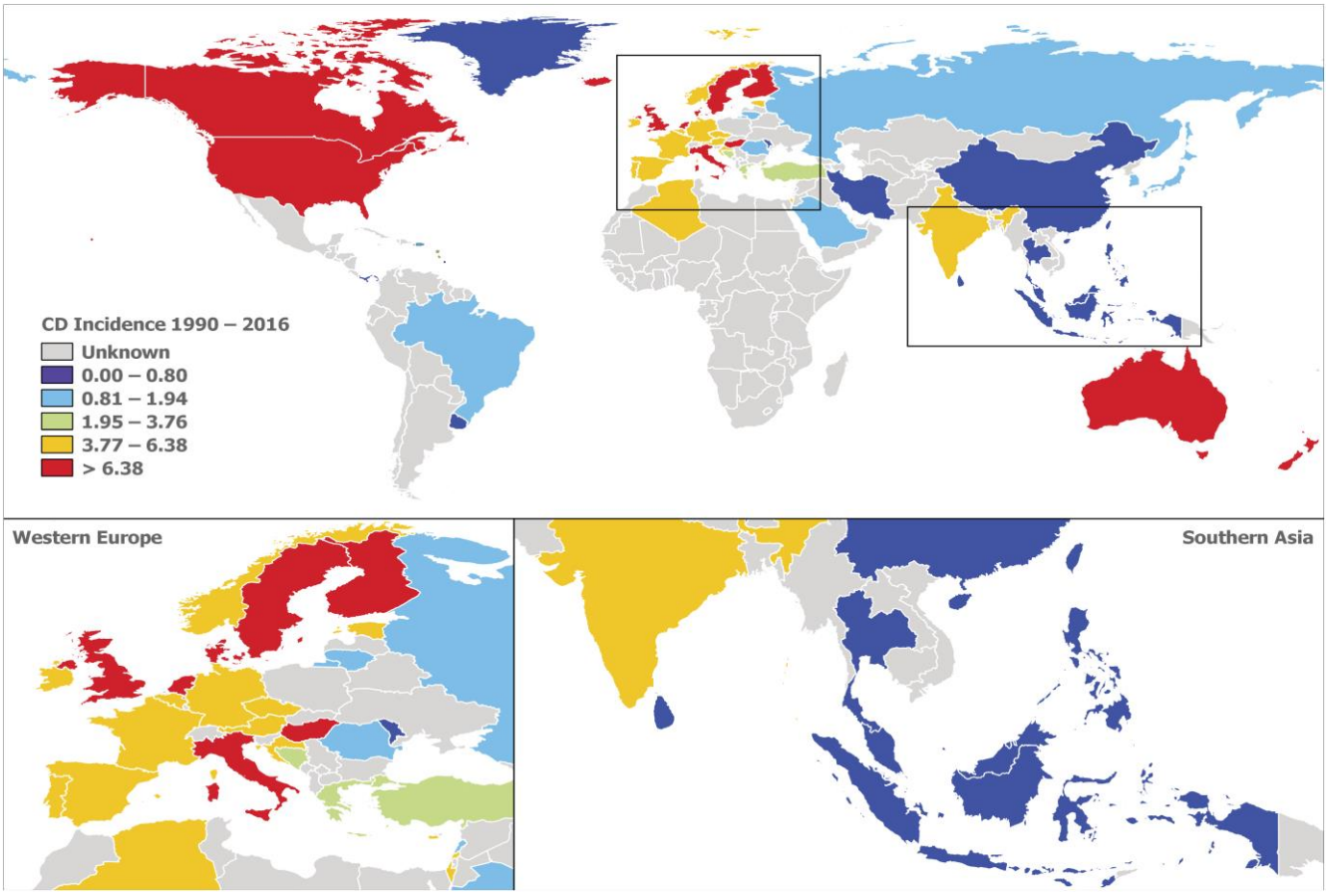
Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ είναι υψηλότερος στις βιομηχανικές χώρες, όπως δυτική Ευρώπη, ΗΠΑ, Καναδάς, Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία, παρά στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπως Ασία, Μέση Ανατολή και Νότια Αμερική [8].

Πιο συγκεκριμένα για την Ελκώδη Κολίτιδα, η νόσος αφορά σε ηλικίες 15 έως 30 ετών, αν και παρουσιάζεται μια δεύτερη μικρότερη αιχμή μεταξύ 50 και 70. Θεωρείται πιο διαδεδομένη από τη ΝC, με τη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης

και επιπολασμού της νόσου, με την επίπτωση να διακυμαίνεται από 9 έως 20 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη και τον επιπολασμό να κυμαίνεται από 156 έως 291 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Οι τιμές είναι χαμηλότερες στο νότιο ημισφαίριο και στις ανατολικές χώρες. Η επίπτωση έχει αυξηθεί σε χώρες που έχουν υιοθετήσει έναν βιομηχανοποιημένο τρόπο ζωής [2, 11, 12].



Εικόνα 2. Παγκόσμια επίπτωση ΕΚ, κατά αύξουσα σειρά (ανά 100.000) [13]



Εικόνα 3. Παγκόσμια επίπτωση νόσου Crohn, κατά αύξουσα σειρά (100.000) [13]

1.3 Αιτιοπαθογένεια

1.3.1 Γενικά

Το 8-14% των ατόμων με ΕΚ έχουν οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ, ενώ οι συγγενείς πρώτου βαθμού έχουν 4 φορές αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν και οι ίδιοι την ασθένεια. Οι πληθυσμοί των Εβραίων έχουν αυξημένα ποσοστά εμφάνισης Ελκώδους Κολίτιδας συγκριτικά με άλλες εθνικότητες. Μελέτες του γονιδιώματος έχουν εντοπίσει τουλάχιστον 200 γενετικούς τόπους πιθανούς για εμφάνιση ΙΦΝΕ, με τα περισσότερα γονίδια να είναι κοινά τόσο για ΕΚ όσο και ΝΟ. Ωστόσο, η γενετική δεν μπορεί να εξηγήσει πλήρως τη διακύμανση της νόσου, ούτε να προβλέψει και τον φαινότυπο, καθώς τα ΙΦΝΕ γενικά και η ΕΚ ειδικά, είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων [14].

1.3.2 Μικροβίωμα

Στο ανθρώπινο έντερο έχουν εντοπιστεί περίπου 1150 είδη βακτηρίων, με κάθε άτομο να φιλοξενεί περί τα 160 είδη [15]. Το ανθρώπινο μικροβίωμα αναπτύσσεται από τις πρώτες δύο εβδομάδες της ζωής κιόλας και σε γενικές γραμμές παραμένει σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ της αλλαγής του εντερικού μικροβιώματος και των ΙΦΝΕ θεωρείται γεγονός. Σε έρευνες όπου μελετήθηκε η εντερική χλωρίδα σε Ελκώδη Κολίτιδα και Νόσο Crohn, σε φλεγμαίνοντα και μη τμήματα, βρέθηκε σημαντική μείωση της βιοποικιλότητας της χλωρίδας του εντέρου συγκριτικά με υγιή άτομα. Επίσης, το μικροβίωμα στα άτομα με ΙΦΝΕ παρουσιάζει μεταβολές σε αντίθεση με τη σταθερότητα του μικροβιώματος των υγιών ατόμων. Σε ένα υγιές έντερο οι μικροοργανισμοί που επικρατούν στην πλειοψηφία τους είναι οι Firmicutes και Bacteroidetes που συμβάλλουν στην παραγωγή επιθηλιακών μεταβολικών υποστρωμάτων. Στην Ελκώδη Κολίτιδα έχει παρατηρηθεί μείωση του Clostridium spp. και αύξηση της E.coli. Σε ό,τι αφορά το μικροβίωμα των ασθενών με νόσο Crohn, αυτό χαρακτηρίζεται από την παρουσία λίγων Firmicutes και Bacteroidetes και αυξημένη συγκέντρωση εντεροβακτηρίων [16-18].

Επεισόδια γαστρεντερικής λοίμωξης, όπως από Salmonella spp, Shigella spp, και Campylobacter spp, διπλασιάζουν τον κίνδυνο επακόλουθης ανάπτυξης ΕΚ, καθώς η οξεία εντερική λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή στη φυσιολογική εντερική χλωρίδα προκαλώντας έτσι χρόνια φλεγμονώδη απάντηση και τελικά στην εκδήλωση της νόσου σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα [19].

Η συχνότητα εμφάνισης της ΕΚ είναι υψηλότερη στις ανεπτυγμένες χώρες παρά στις αναπτυσσόμενες και στις αστικές περιοχές εν αντιθέσει με τις αγροτικές. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί με το ότι στις ανεπτυγμένες χώρες και αστικές περιοχές υπάρχει ευκολότερη πρόσβαση στις μονάδες ιατρικής περίθαλψης και διατήρηση ιατρικών αρχείων. Επιπλέον, στις βιομηχανικές χώρες οι καλύτερες συνθήκες υγιεινής μειώνουν την έκθεση σε λοιμώδη αντιγόνα στην παιδική ηλικία, γεγονός που καθυστερεί την <<ωρίμαση>> του εντερικού βλεννογόνου γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει αργότερα σε ακατάλληλη ανοσοαπόκριση σε μεγαλύτερη ηλικία ύστερα από την έκθεση σε μολυσματικούς παράγοντες [2].

1.3.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Κάπνισμα

Ανάμεσα στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, το κάπνισμα παραμένει ένας παράγοντας που έχει μελετηθεί πάρα πολύ στη συμβολή του στα ΙΦΝΕ. Μετανάλυση έχει δείξει ότι το κάπνισμα δρα προστατευτικά έναντι της ΕΚ συγκριτικά με τους μη καπνίζοντες, ενώ ασθενείς που καπνίζουν εμφανίζουν μια πιο ήπια πορεία της νόσου εν αντιθέσει με αυτούς που δεν καπνίζουν στους οποίους και αυξάνεται και η ενεργότητα της νόσου [20, 21]. Σημαντική είναι η αντίθεση που παρουσιάζει το κάπνισμα στη Νόσο Crohn, το οποίο αυξάνει τη συχνότητα υποτροπής της νόσου και την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση, ενώ η διακοπή του βελτιώνει την πορεία της νόσου. Οι μηχανισμοί που προκαλούν τη διαφορετική επίδραση του καπνίσματος σε ΕΚ και ΝC δεν είναι σαφείς, φαίνεται όμως να επιδρούν στη συστημική και βλεννογονική ανοσία [22].

Φάρμακα

Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα και τα αντισυλληπτικά χάπια είναι δύο φαρμακευτικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί ευρέως ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες τόσο της ΕΚ όσο και της ΝC. Σε ό,τι αφορά τα ΜΣΑΦ, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη συσχέτιση των εν λόγω φαρμάκων με την έναρξη ή την υποτροπή της ΕΚ, ενώ τα αντισυλληπτικά χάπια φαίνεται ότι μπορεί να παίξουν μέτριο ρόλο στην εμφάνιση της ΕΚ [2, 23].

Σκωληκοειδεκτομή

Η σκωληκοειδεκτομή θεωρείται προστατευτικός παράγοντας έναντι της ΕΚ, ιδιαίτερα σε ασθενείς που εμφάνισαν οξεία σκωληκοειδίτιδα πριν τα 20 έτη και μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξής της κατά 70%. Πιθανολογείται ότι επηρεάζεται θετικά το ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου [24].

Θηλασμός

Παιδιά που θήλασαν στη βρεφική τους ηλικία παρουσιάζουν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν τη νόσο στη μετέπειτα ζωή τους, εφόσον ο θηλασμός διαρκεί περισσότερο από 3 μήνες [25].

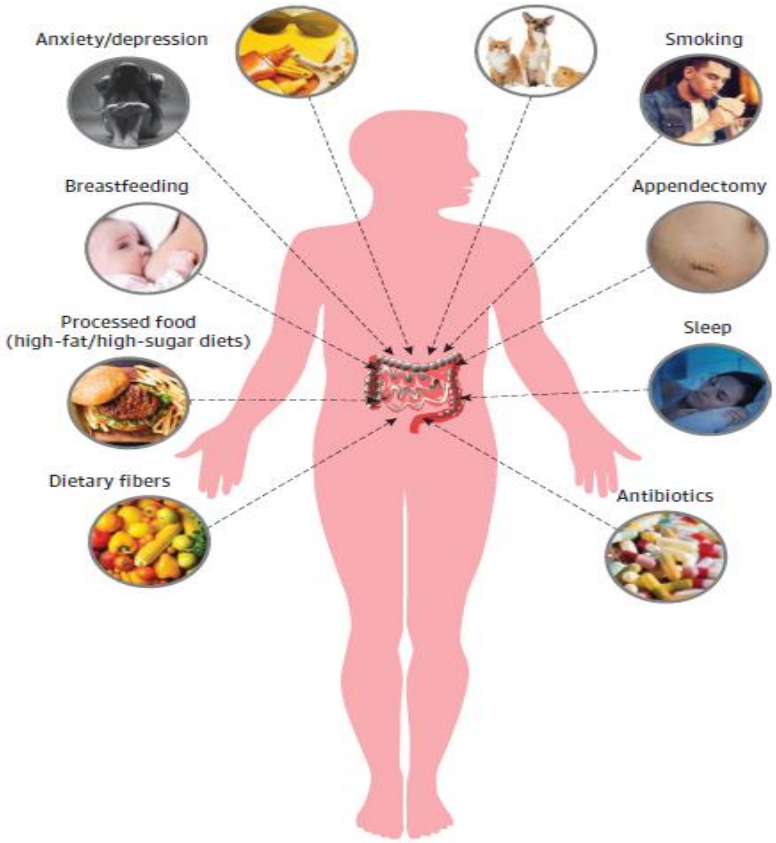
Διατροφή

Η διατροφή έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη μικροχλωρίδα του εντέρου, αλλάζοντας τη σύνθεσή της, προκαλώντας βλάβη στο βλεννογόνο και αυξάνοντας τη διαπερατότητα του σε επιβλαβείς μικροοργανισμούς. Μια δυτικού τύπου δίαιτα που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων και κόκκινου κρέατος και χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών έχει ενοχοποιηθεί ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Η συμβολή των διαιτητικών ινών είναι σημαντική λόγω της παραγωγής προπιονικού, οξικού και βουτυρικού οξέος μέσω μικροβιακής ζύμωσης των ινών. Τα εντερικά βακτήρια που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFA) ως προϊόντα του μεταβολισμού τους, μπορούν να μειώσουν τη φλεγμονή και τη συγκέντρωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών [26, 27]. Η βιταμίνη D, πέρα από το ρόλο της στο μεταβολισμό του ασβεστίου και την υγεία των οστών, μελετάται για τον ανοσολογικό της ρόλο. Έρευνες συσχετίζουν την εμπλοκή της σε ποικίλα νοσήματα συμπεριλαμβανομένων και των ΙΦΝΕ, καθώς έχει εντοπιστεί ανεπάρκειά της σε διαγνωσμένους με ΙΦΝΕ ασθενείς [18]. Σε ό,τι αφορά τα λιπαρά οξέα, από μελέτες έχει υπάρξει η συσχέτιση της αυξημένης κατανάλωσης ω-6 πολυακόρεστων και μειωμένης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων με τα ΙΦΝΕ [25]. Επιπροσθέτως, έχει φανεί σε μελέτη πως στην ανάπτυξη ΕΚ σε ό,τι αφορά τις διαιτητικές συνήθειες οδηγεί η αυξημένη πρόσληψη ζάχαρης και ποτών υψηλής περιεκτικότητας σε αυτή με παράλληλη ανεπαρκή πρόσληψη σε λαχανικά [28].

Τρόπος ζωής-στρες, ύπνος, σωματική δραστηριότητα, υγιεινή

Οι ΙΦΝΕ έχουν συσχετιστεί αρκετά με συγκεκριμένα στοιχεία συμπεριφοράς, όπως ψυχαναγκασμός και νευρωτισμός. Το στρες μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή του εντέρου μέσω μηχανισμών του αυτόνομου νευρικού συστήματος και της παραγωγής κυτοκινών, ενεργοποίησης μακροφάγων κι αυξημένης διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου σε διάφορους παθογόνους μικροοργανισμούς. Σε πείραμα όπου ποντίκια υποβλήθηκαν σε στρεσογόνες καταστάσεις, παρατηρήθηκε μείωση της ποικιλομορφίας του εντερικού μικροβιώματος και αύξηση επιπέδων IL-6 [12, 25, 29]. Η φυσική δραστηριότητα φαίνεται να δρα προστατευτικά, ενώ μελέτη έχει συσχετίσει τις καθιστικές εργασίες και τις εργασίες σε κλειστούς χώρους όπως γραφεία με την τάση για ανάπτυξη ΙΦΝΕ [30]. Ένας άλλος παράγοντας του τρόπου ζωής μπορεί να έχει αντίκτυπο στην υγεία κι αυτός είναι η κακή ποιότητα ύπνου η οποία μάλιστα, σχετίζεται με την ενεργή νόσο. Τόσο η παρατεταμένη (περισσότερο από 9 ώρες)

όσο και η μειωμένη διάρκεια (λιγότερο από 6 ώρες) ύπνου αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΕΚ, ενώ η κακή ποιότητα ύπνου μπορεί να προκαλέσει υποτροπή [31, 32]. Σε ό,τι αφορά τις συνθήκες υγιεινής, πολλές μεγάλες μελέτες δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης των παιδιών σε φάρμες και κοντά σε κατοικίδια με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ [33].



Εικόνα 4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης και ανάπτυξης ΙΦΝΕ [33].

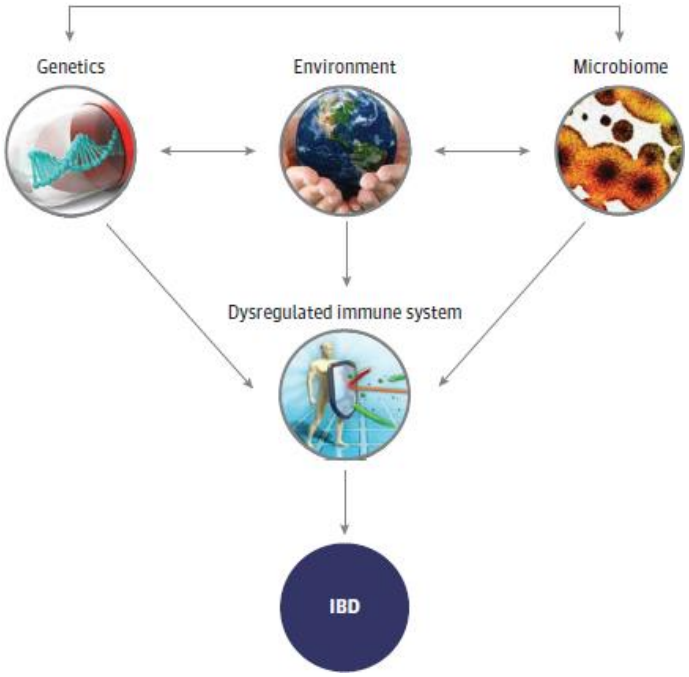
1.3.4 Γενετικοί παράγοντες

Το γενετικό υπόβαθρο της Ελκώδους Κολίτιδας διαφαίνεται από το γεγονός ότι περί τα 15% των ασθενών έχουν έναν συγγενή α' βαθμού με την ίδια νόσο, καθώς και το ότι σε έρευνες μεταξύ διδύμων η νόσος εμφανίστηκε σε ποσοστό 15-20% και στους δύο μονοζυγωτικούς διδύμους. Ύστερα από έρευνες σε άτομα με ΙΦΝΕ και ανάλυση του γονιδιώματός της έχουν εντοπιστεί γενετικοί τόποι που σχετίζονται τόσο με την ΕΚ όσο και τη ΝΧ. Για την ΕΚ έχουν αναγνωρισθεί περίπου 50 γενετικές θέσεις και τα πρώτα γονίδια που είχαν συσχετιστεί με την ΕΚ ήταν αυτά του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Συγκεκριμένα το αλληλόμορφο γονίδιο

του HLA, DRB1*0103 σχετίζεται με βαριά ενεργό νόσο, εξωεντερικές εκδηλώσεις και αυξημένες πιθανότητες κολεκτομής, ενώ μετάλλαξη στο γονίδιο της Ε-καντχερίνης σχετίζεται με ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου σε ασθενείς με ΕΚ [5, 24].

1.3.5 Ανοσολογικοί παράγοντες

Ως επακόλουθο της ΕΚ αλλά και της ΝC χάνεται η ικανότητα του εντερικού βλεννογόνου να λειτουργεί ως φραγμός με αποτέλεσμα την είσοδο αντιγόνων από τον αυλό στον βλεννογόνο. Επιπροσθέτως, δημιουργείται μια ευαισθησία η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη ανοχή στην εντερική χλωρίδα η οποία φυσιολογικά υπάρχει στους υγιείς, γεγονός που προκαλεί ανώμαλη ανοσολογική απόκριση στα εξωγενή μη παθογόνα μικρόβια. Η ανοσολογική αυτή απόκριση αποτελείται από Th2 λεμφοκύτταρα και natural killers κύτταρα που παράγουν ιντερλευκίνες, κυρίως τις IL-5 και IL-13. Άλλες ουσίες που έχει φανεί ότι συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου είναι IL-1, IL-6,IL-12, TNF-α, TGF-β, IFN-γ. Τελικά παραγωγή αυτών των ουσιών και η αδυναμία καταστολής αυτών έχει ως αποτέλεσμα την ιστική αλλοίωση [24].



Εικόνα 5. Παθογένεια ΙΦΝΕ [33].

1.4 Παθολογική Ανατομία & Κλινικά χαρακτηριστικά

Παθολογική Ανατομία

Στην Ελκώδη Κολίτιδα, οι βλάβες ξεκινούν κατά κανόνα από το ορθό και εξελίσσονται κεντρικότερα κατά συνέχεια ιστού στο υπόλοιπο έντερο. Προσβολή μόνο του ορθού παρουσιάζει το 25% των ασθενών, σε ένα άλλο 25% οι βλάβες εντοπίζονται άνω της σπληνικής καμπής, ενώ στο υπόλοιπο 50% η νόσος αφορά στο βλεννογόνο εγγύτερα της σπληνικής καμπής. Ένα 10-20% των ασθενών με βαριά εκτεταμένη νόσο έχουν προσβεβλημένο ένα τμήμα του τελικού ειλεού (παλίνδρομος ειλεΐτιδα).

Αυτό που χαρακτηρίζει την Ελκώδη Κολίτιδα είναι η προσβολή της επιφάνειας του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, ξεκινώντας με ερυθρότητα, οίδημα και αλλοίωση του φυσιολογικού αγγειακού δικτύου στον βλεννογόνο. Στις κρύπτες του εντέρου σχηματίζονται αποστήματα τα οποία υπάρχει πιθανότητα να ραγούν κατά την πορεία της νόσου σχηματίζοντας έλκη. Τα έλκη μπορεί να είναι ήπια και πιο επιφανειακά ή να καταλαμβάνουν ολόκληρο το πάχος του βλεννογόνου, ο οποίος σταδιακά μετατρέπεται σε έναν ουλώδη ιστό. Τα μεμονωμένα σημεία του βλεννογόνου που δεν έχουν υποστεί ζημιά παρουσιάζουν υπερπλασία ή γίνονται

οιδηματώδη σχηματίζοντας έτσι φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες. Επίσης, παρατηρείται συχνά εξάντληση των καλυκοειδών κυττάρων και επιφανειακές διαβρώσεις, ενώ σπάνια παρατηρούνται τα κοκκιώματα που απαντώνται στη νόσο Crohn. Άλλες αλλοιώσεις που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη χρόνια φλεγμονή της νόσου είναι η υπερτροφία των νευρώνων και η ινομυϊκή υπερπλασία της μυϊκής στιβάδας [5, 24, 34]. Σε ό,τι αφορά τη νόσο Crohn, είναι διατοιχωματική φλεγμονή που προσβάλλει κυρίως τον τελικό ειλεό και το δεξιό κόλον [35].

Γενικές και Εντερικές εκδηλώσεις

Τα ΙΦΝΕ είναι χρόνια, διαλείποντα νοσήματα και τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπια έως σε σοβαρά σε περιόδους υποτροπής και να εξασθενούν ή να εξαφανίζονται σε περιόδους ύφεσης. Σε γενικές γραμμές εξαρτάται από το τμήμα του εντερικού σωλήνα το οποίο εμπλέκεται. Τα γενικά εντερικά συμπτώματα των ΙΦΝΕ είναι:

- Διάρροια
- Δυσκοιλιότητα
- Πόνος ή/και αιμορραγία
- Έντονη κινητικότητα του εντέρου
- Κοιλιακές κράμπες και πόνος (αριστερά χαμηλά στη ΝC και δεξιά χαμηλά στην ΕΚ)
- Ναυτία και έμετος (πιο συχνά στη ΝC) [12].

Πιο συγκεκριμένα στην Ελκώδη Κολίτιδα η κλινική της εικόνα ποικίλει, με κυριότερο σύμπτωμα τις διαρροϊκές κενώσεις με αποβολή βλέννας και συνοδό κοιλιακό κωλικοειδές άλγος. Ο αριθμός των διαρροιών μπορεί να ξεπεράσει τις 20, ενώ η αιμορραγία μπορεί να είναι ελάχιστη έως και βαριά. Σε ασθενείς με ορθίτιδα ή αριστερή κολίτιδα μπορεί να εμφανιστούν τεινεσμός και ταχεία έπειξη για κένωση καθώς και ποικίλου βαθμού δυσκοιλιότητα.

Επιπλοκές

Πανκολίτιδα: Βαριά μορφή της νόσου με χαρακτηριστικά τον ισχυρό πόνο, τις άφθονες κενώσεις με αίμα και βλέννα, τον πυρετό και την ταχυκαρδία. Η κοιλιά παρουσιάζει έντονη ευαισθησία

κατά την ψηλάφηση με σημεία περιτοναϊσμού, απώλεια βάρους, κακουχία, αδυναμία, αναιμία και κακή θρέψη.

Τοξικό μεγάκολο: κεραυνοβόλος μορφή της νόσου με βασικό χαρακτηριστικό την τμηματική ή ολική διάταση του τοιχώματος του κόλου (διάμετρος> 5,5 εκ. και εξαφάνιση των κολικών κυψελών). Χαρακτηρίζεται επίσης από υψηλό πυρετό άνω των 38,5 °C, ταχυκαρδία >120 παλμών/min, λευκοκυττάρωση (>10.500/μl), αναιμία (αιμοσφαιρίνη<60% του φυσιολογικού) και ένα τουλάχιστον από τα εξής: αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπόταση ή διαταραχές πνευματικού επιπέδου. Σε τοξικό μεγάκολο μπορούν να οδηγήσουν αντιδιαρροϊκά φάρμακα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, προετοιμασία για κολονοσκόπηση ή βαριούχος υποκλυσμός.

Στο τοξικό μεγάκολο η διάταση του τοιχώματος του παχέος εντέρου μπορεί να είναι τέτοια που το πάχος του τοιχώματος να ανέρχεται σε λίγα χιλιοστά, με αποτέλεσμα τη διάτρηση. Έτσι η διάτρηση αποτελεί τη συνήθη επιπλοκή και χρήζει άμεσα χειρουργικής επέμβασης και ο ασθενής καθίσταται σηπτικός (υψηλός πυρετός, ταχυκαρδία) με πολύ έντονο κοιλιακό πόνο και πολλές αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις. Άλλες επιπλοκές είναι η μαζική αιμορραγία η οποία συμβαίνει στο 5% των ασθενών, ενώ στο 10% των ασθενών δημιουργείται απόφραξη λόγω καλοήθους στένωσης [5, 36].

Εξωεντερικές εκδηλώσεις

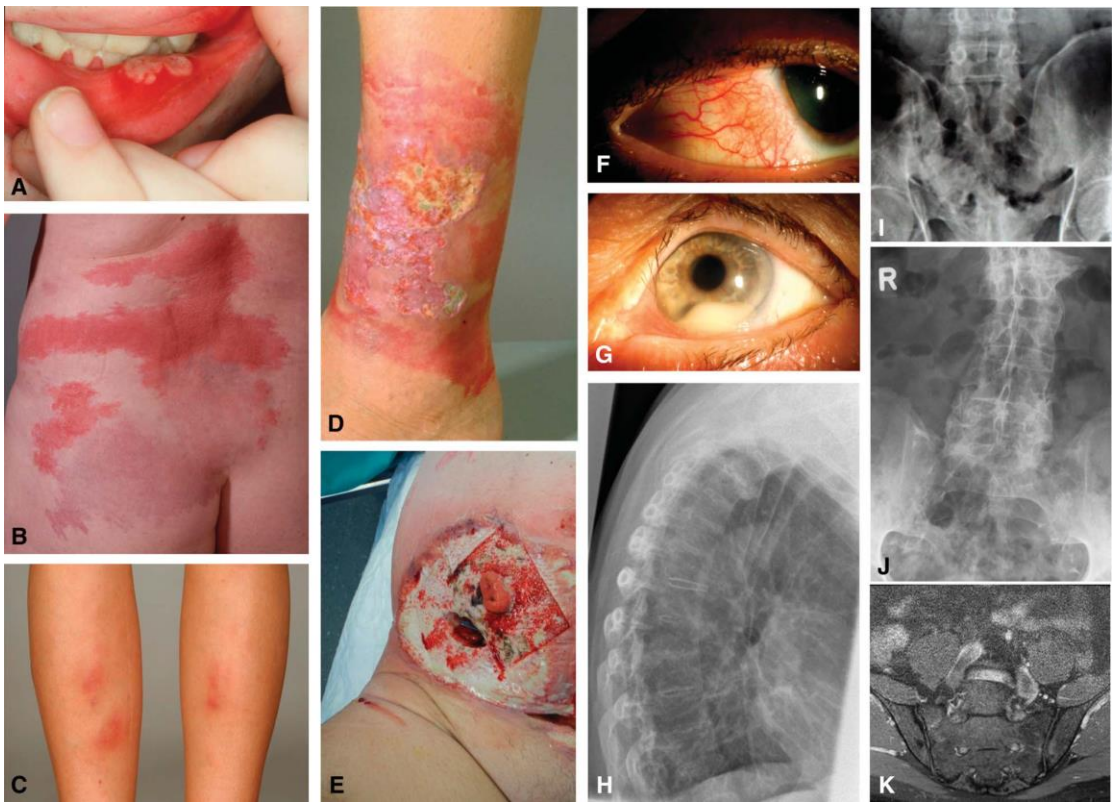
Η ΕΚ και η ΝC έχουν παρόμοιες εξωεντερικές εκδηλώσεις και αναπτύσσονται στο 25% των ασθενών προσβάλλοντας διάφορα όργανα [35]. Τα γενικά συμπτώματα των ΙΦΝΕ είναι πυρετός, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους, εφίδρωση κατά τη διάρκεια της νύχτας, επιβράδυνση της ανάπτυξης και πρωτοπαθής αμηνόρροια [12].

Επιπλοκές

- Μυοσκελετικό σύστημα: αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, μονοαρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων, υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια, περιοστίτιδα, άσηπτη νέκρωση, πολυμυοσίτιδα, οστεοπόρωση
- Δερματική/στοματική κοιλότητα: οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, αφθώδη έλκη, νεκρωτική αγγειίτιδα, συρίγγια, εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα, πορφύρα, γλωσσίτιδα, τριχόπτωση, εύθραυστα νύχια, λεύκη, ψωρίαση
- Σύστημα-ήπατος-παγκρέατος-χοληφόρων: πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, καρκίνωμα του χοληφόρων αγγείων, αυτοάνοση χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, χολόλιθοι που σχετίζονται με τη νόσο Crohn του ειλεού
- Αιματολογικά: αναιμία, υπερομοκυστεϊναιμία
- Οφθαλμικό σύστημα: επισκληρίτιδα, έλκη του κερατοειδούς, αγγειακή νόσος του αμφιβληστροειδούς
- Μεταβολικό σύστημα: καθυστέρηση ανάπτυξης σε παιδιά, καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμαση, οστεοπενία/οστεοπόρωση
- Ουροποιητικό σύστημα: δημιουργία λίθων οξαλικού ασβεστίου

[37].

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται με διαφορετική συχνότητα στην ΕΚ και στη ΝC. Η μονοαρθρίτιδα των μεγάλων αρθρώσεων είναι η συχνότερη εκδήλωση και εμφανίζεται στο 45% των ασθενών με Νόσο Crohn ή Ελκώδη Κολίτιδα, ενώ το γαγγραινώδες πυόδερμα παρουσιάζεται στο 2% των περιπτώσεων [35].



Εικόνα 6. (A) Αφθώδη στοματικά έλκη (B) Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση) (C) Οζώδες ερύθημα (D) Γαγγραινώδες πυόδερμα (E) Γαγγραινώδες πυόδερμα γύρω από τη στομία (F) Επισκληρίτιδα (G) Ραγοειδίτιδα με υπόπυο & διατεταμένα αγγεία ίριδας (H) Τυπική ακτινογραφία σπονδυλικής στήλης με συνδεσμόφυτα (δίκην ''bamboo'') (I) Αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα (J) Ιερό οστό με αμφοτερόπλευρη αγκύλωση (K) Μαγνητική τομογραφία των ιερολαγονίων αρθρώσεων με ενεργό φλεγμονή κυρίως στην αριστερή πλευρά & χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις άμφω [38].

1.5 Διάγνωση

Η διαχωρισμός των ΙΦΝΕ από άλλες παθήσεις που θα μπορούσαν να εμφανίσουν παρόμοια συμπτωματολογία, πόσο μάλλον ο διαχωρισμός της ΕΚ από τη ΝC δεν είναι εύκολη υπόθεση και για αυτό θα πρέπει να γίνει προσεκτική εξέταση, η οποία περιλαμβάνει συνδυασμό τους παρακάτω εξετάσεων.

Ιστορικό: Συνήθως οι ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν επίμονη διάρροια με αίμα και βλέννα, ενώ η διάρκεια ποικίλλει από μερικές εβδομάδες έως και μήνες. Αυτό που πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη στο ιστορικό είναι ο χρόνος που ξεκίνησαν τα συμπτώματα και η ένταση αυτών. Για να βγει πιο ξεκάθαρο το συμπέρασμα του ιστορικού, θα πρέπει να δοθεί έμφαση και σε θέματα όπως πρόσφατα ταξίδια (για τυχόν παράσιτο), χρήση αντιβιοτικών, παράγοντες

κινδύνου για τυχόν σεξουαλικώς μεταδιδόμενη λοίμωξη (Neisseria gonorrhoeae, herpes simplex virus), ισχαιμική νόσος, κοιλιακή/πυελική ακτινοβολία, καθώς και οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ.

Φυσική εξέταση: Η εξέταση της κοιλιακής χώρας μπορεί να αποκαλύψει κάποια ευαισθησία κατά την ψηλάφηση, κάποια μάζα ή διάταση ή να αποκαλύψει σε περίπτωση διάτρησης κάποια ακαμψία. Επίσης, εξέταση για διατροφική κατάσταση, πίεση, βάρος και ύψος, καθώς και τυχόν προαναφερόμενες εξωεντερικές εκδηλώσεις.

Εργαστηριακός έλεγχος: Χρησιμεύει στην απόκλιση άλλων παθήσεων ή στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου και περιλαμβάνει αιματολογικές εξετάσεις όπου διαταραχές σε ηλεκτρολύτες, αλβουμίνη, φερριτίνη, Ca, Mg και B_{12} μπορούν να αναδείξουν κάποια πιθανή δυσαπορρόφηση ή απώλεια, ενώ η φερριτίνη ορού μπορεί να είναι αυξημένη στην ενεργό φάση των ΙΦΝΕ. Ακόμη, έλεγχος λειτουργίας ουροποιητικού συστήματος, ηπατικά ένζυμα, καλλιέργεια κοπράνων για απόκλιση άλλης αιτιολογίας των διαρροιών και για έλεγχο για κυτταρομεγαλοϊό σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ή μετά από χρόνια λήψη στεροειδών κ.ά. Για την ταυτοποίηση των ΙΦΝΕ χρησιμεύουν τα τεστ αντισωμάτων, με τα πιο χαρακτηριστικά να είναι τα περιπυρηνικά αντισώματα κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (p-ANCA) και τα αντισώματα έναντι των αντιγόνων που παρουσιάζονται από το κυτταρικό τοίχωμα των ζυμομυκήτων Saccharomyces cerevisiae (ASCA) και χρησιμοποιούνται συνδυαστικά. Στη NC συνηθίζεται το μοτίβο ASCA+/p-ANCA-, ενώ στην ΕΚ ASCA-/p-ANCA+ [39, 40].

Αναλυτικότερα για τη διάγνωση της Ελκώδους Κολίτιδας, στους ασθενείς που πιθανολογείται ότι πάσχουν από ΕΚ πρέπει να γίνεται μια αξιολόγηση των κοπράνων (καλλιέργεια κοπράνων, προσδιορισμός τίτλου κλωστηριδίου difficile), για να αποκλειστεί κάποια εντερική λοίμωξη. Επίσης, σε ό,τι αφορά τις αιματολογικές/βιοχημικές εξετάσεις, οι ασθενείς με ΕΚ εμφανίζουν αναιμία, λευκοκυττάρωση ή θρομβοκυττάρωση, ενώ η υπολευκωματιναιμία παρατηρείται σε περίπτωση σοβαρής νόσου όπου αποτελεί πρόγνωση για κολεκτομή και μη προσδοκώμενη ανταπόκριση στα βιολογικά φάρμακα. Οι δείκτες φλεγμονής όπως ΤΚΕ (ταχύτητα καθίζησης ερυθρών) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι αυξημένοι σε σοβαρή νόσο ή φυσιολογικοί σε ήπια ή μέτρια νόσο [14, 41].

Ενδοσκοπικός έλεγχος: Η βιοψία των ιστών βοηθάει στην εξακρίβωση των ΙΦΝΕ και τη διάκριση μεταξύ ΕΚ και ΝC, με την κολονοσκόπηση να είναι η πιο κοινή εξέταση. Στην ΕΚ χαρακτηριστική είναι μια συνεχής και συμμετρική φλεγμονή η οποία είναι πολύ έντονη στο σημείο του ορθού και σταδιακά υποχωρεί προς το εσωτερικό του εντέρου δημιουργώντας μια σχεδόν ξεκάθαρη οριοθέτηση μεταξύ προσβεβλημένου και φυσιολογικού ιστού. Στη ΝC είναι χαρακτηριστική η εμφάνιση κοκκιωμάτων στο 15-70% των περιπτώσεων. Σε ασθενείς με συμπτώματα χαρακτηριστικά εκτός παχέος εντέρου, κατάλληλη είναι η ενδοσκόπηση με κάψουλα για την εξέταση του λεπτού εντέρου, ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς με στένωση [10, 12].

Απεικονιστικές μέθοδοι: Συνήθως χρησιμεύουν στην απόκλιση των επιπλοκών κι όχι στην ίδια τη διάγνωση. Οι απλές ακτινογραφίες αρκούν για την απόκλιση τοξικού μεγάκολου ή διάτρησης. Το απεικονιστικό εύρημά του είναι τμηματική ή καθολική διάταση παχέος εντέρου (>5,5 εκατοστά) κι αποτελεί ένδειξη για χειρουργική επέμβαση [14]. Κατά την σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο και την πλήρη κολονοσκόπηση έως τον τελικό ειλεό μπορούν να αποκαλυφθούν χαρακτηριστικές της νόσου βλάβες, όπως εξέρυθρος, κοκκιωματώδης και αιμορραγικός κατά την επαφή βλεννογόνος, με πιθανά τα ευρήματα δυσπλασίας. Με βάση τα ενδοσκοπικά ευρήματα χρησιμοποιείται το σύστημα βαθμολόγησης της Mayo (Mayo Endoscope Score), για την ταξινόμηση της νόσου. Επιπλέον, η σιγμοειδοσκόπηση είναι η πλέον κατάλληλη εξέταση για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ο βαριούχος υποκλυσμός έχει μικρότερη διαγνωστική αξία. Χαρακτηριστική εικόνα κατά την εξέταση είναι η απώλεια κολικών κυψελών, οι ψευδοπολύποδες και τελικά ένα βραχύ έντερο που απεικονίζεται ως <<άκαμπτος σωλήνας>> [4, 12, 42]. Απαραίτητη για τη διάγνωση της ΕΚ είναι και η βιοψία και για πιο αξιόπιστη διάγνωση προτείνεται η λήψη της τουλάχιστον δύο φορές από έξη τμήματα του εντέρου (τελικός ειλεός, ανιόν-εγκάρσιο-κατιόν κόλον, σιγμοειδές και ορθό) [43].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

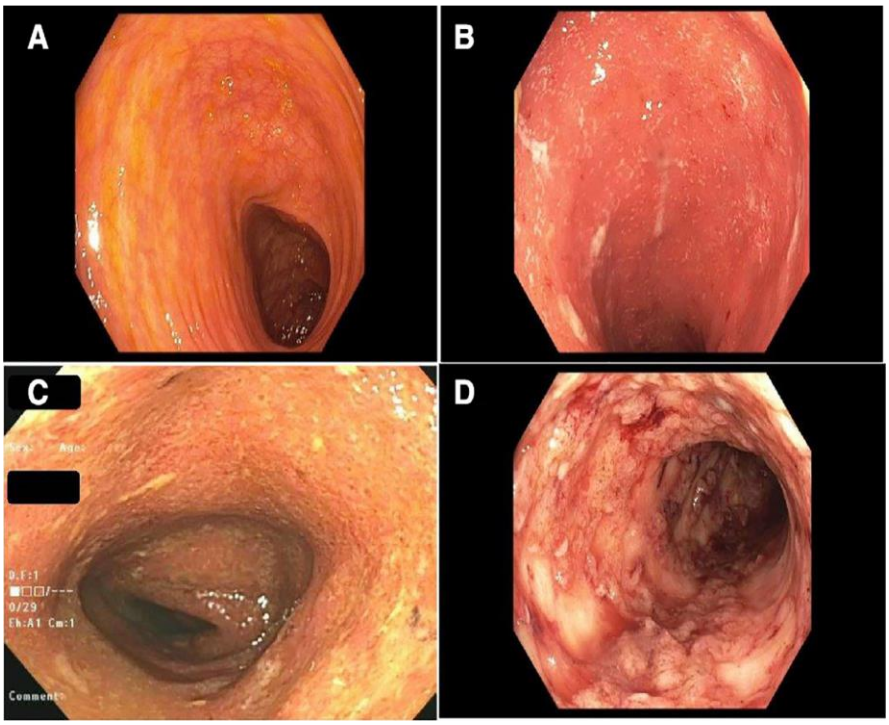
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
Αιμορραγία	Απώλεια αγγειακού μοτίβου	Αποστήματα κρυπτών
Διάρροια	Ερύθημα	Παραμόρφωση κρυπτών
Τεινεσμός	Ευθραυστότητα	Διάβρωση ή έλκη
Κοιλιακό άλγος	Διαβρώσεις	Λεμφοειδή συσσωματώματα
Πυρετός	Έλκη	Λέπτυνση βλεννογόνου
Εξωεντερικές εκδηλώσεις	Αυθόρμητη αιμορραγία	

Πίνακας 1. Διάγνωση Ελκώδους Κολίτιδας [2].

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΑΥΟ

Score 0: Φυσιολογική εικόνα	Ενδοσκοπική ύφεση
Score 1: ηπια	Ερύθημα, ασάφεια αγγειακού δικτύου, ήπια ευθρυπτότητα
Score 2: Μέτρια	Έντονο ερύθημα, απουσία διαγραφής αγγειακού δικτύου, ευθρυπτότητα, μικροδιαβρώσεις
Score 3: Σοβαρή	Αυτόματη αιμορραγία, έλκη

Πίνακας 2. Ενδοσκοπική ταξινόμηση Μαγο [24].



Εικόνα 7. Ενδοσκοπική ταξινόμηση Mayo [40].

(A) score 0= φυσιολογική εικόνα, ενδοσκοπική ύφεση

(B) score 1= ήπια εικόνα, ερύθημα, ασάφεια αγγειακού δικτύου, ήπια ευθρυπτότητα

(C) score 2= μέτρια εικόνα, έντονο ερύθημα, απουσία διαγραφής αγγειακού δικτύου, ευθρυπτότητα, μικροδιαβρώσεις

(D) Score 3=σοβαρή εικόνα, έντονη αιμορραγία, έλκη

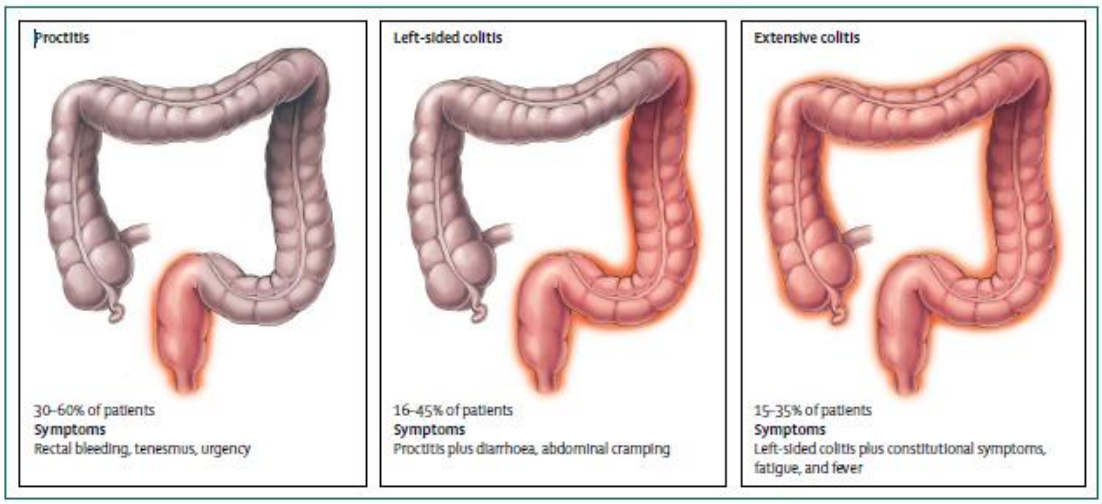
Κατά τη διάγνωση της νόσου είναι σημαντική η κατανόηση της έκτασης της νόσου, τόσο για τον σχεδιασμό της κατάλληλης θεραπείας όσο και για την πρόγνωση. Αναλόγως των εντερικών τμημάτων που εμπλέκονται, η νόσος κατηγοριοποιείται σε πρωκτίτιδα, αριστερού τύπου κολίτιδα και πανκολίτιδα. Η ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου βασίζεται στον αριθμό των καθημερινών κενώσεων και στην παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων φλεγμονής όπως πυρετός ή ταχυκαρδία [34]. Η κλίμακα του Μόντρεαλ είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη για την ταξινόμηση της έκτασης και της σοβαρότητας της νόσου.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ MONTREAL

Έκταση
E1 (ορθίτιδα): φλεγμονή που περιορίζεται στο ορθό
E2 (άπω κολίτιδα, <<αριστερού κόλου>>): φλεγμονή έως τη σπληνική καμπή
E3 (πανκολίτιδα): φλεγμονή που επεκτείνεται πέραν της σπληνικής καμπής

Βαρύτητα
S0 (ύφεση): χωρίς συμπτώματα
S1(ήπια): 4 ή λιγότερες κενώσεις/ημέρα, με ή χωρίς αίμα, απουσία συστηματικών εκδηλώσεων, φυσιολογικοί δείκτες φλεγμονής
S2 (μέτρια): 4 κενώσεις την ημέρα, ελάχιστα συστηματικά συμπτώματα
S3 (σοβαρή): 6 ή περισσότερες αιμορραγικές κενώσεις/ημέρα, καρδιακός ρυθμός>90/min, θερμοκρασία> 37,5 °C, αιμοσφαιρίνη< 105 g/L, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών> 30 mm/h

Πίνακας 3. Ταξινόμηση κατά Montreal [24].



Εικόνα 8. Φαινότυποι Ελκώδους Κολίτιδας κατά ταξινόμηση Montreal [14].

1.6 Θεραπεία

Ο στόχος της θεραπείας είναι η βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής και η διατήρηση αυτών. Στην οξεία νόσο η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας αποσκοπεί στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών από τη φαρμακευτική αγωγή, η μείωση της φλεγμονής του βλεννογόνου και η όσο δυνατόν αποκατάσταση των κυττάρων του βλεννογόνου [12].

Φαρμακευτική Αγωγή

Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας της νόσου είναι η ύφεση και η διατήρηση αυτής ώστε να αποφευχθούν μελλοντικά δυσλειτουργία, κολεκτομή και καρκίνος παχέος εντέρου. Η διαχείριση για την επίτευξη της ύφεσης περιλαμβάνει αντιμετώπιση κλινικών συμπτωμάτων όπως αιμορραγία του ορθού και βελτίωση κινητικότητας και γενικής κατάστασης του εντέρου καθώς και η επούλωση του βλεννογόνου, η οποία στην κλίμακα Mayo χαρακτηρίζεται ως σκορ μηδέν ή ένα. Η φυσική εξέταση και η αξιολόγηση των συμπτωμάτων μπορεί να μην ανταποκρίνονται πλήρως στην ενδοσκοπική τρέχουσα κατάσταση, γι' αυτό είναι σημαντική και η αξιολόγηση της φλεγμονής του βλεννογόνου με κολονοσκόπηση, καθότι όταν είναι αξιόλογη η επούλωση του βλεννογόνου τότε είναι πιο βέβαιη και η διατήρηση της ύφεσης. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα και την εντόπιση της φλεγμονής.

Ήπια-μέτρια βαρύτητα νόσου

Η θεραπεία πρώτης γραμμής θεωρούνται τα 5-αμινοσαλικυλικά φάρμακα (5-ASA) και μπορούν να χορηγηθούν ως υπόθετα ή από του στόματος. Η σουλφασαλαζίνη η οποία μεταβολίζεται τελικά σε 5-ASA έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα υπόλοιπα αμινοσαλικυλικά φάρμακα, αλλά φαίνεται να είναι λιγότερο ανεκτή. Ένα άλλο φάρμακο που περιέχει 5-ASA και θεωρείται η πρώτη επιλογή για την ήπια και μέτρια μορφή της νόσου είναι η μεσαλαζίνη. Στους ασθενείς με πρωκτίτιδα, δηλαδή με τη φλεγμονή να περιορίζεται στο ορθό πρέπει αρχικά να χορηγούνται 5-ASA υπόθετα διότι στοχεύουν απευθείας στη φλεγμαίνουσα περιοχή και φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερα από την από του στόματος αγωγή. Στην αριστερού τύπου κολίτιδα τα 5-ASA καλύτερα να χορηγούνται με τη μορφή κλύσματος αντί υπόθετου για να φτάσει η δράση έως τη σπληνική καμπή. Σε ασθενείς με αριστερού τύπου ή εκτεταμένη κολίτιδα χρήζει η συνδυασμένη χορήγηση τοπικής και συστηματικής (p.os) θεραπείας για την επίτευξη της ύφεσης.

Αποτελεσματικότερη δόση των 5-ASA είναι αυτή των 2g ή περισσότερο για την ύφεση και τη διατήρηση αυτής, ενώ μπορεί να ξεκινήσει η δόση από 2-2,4 g την ημέρα μέχρι να φτάσει τα 4,8g. Η αποτελεσματικότητα της αγωγής αρχίζει να φαίνεται ύστερα από το διάστημα των δύο εβδομάδων και μέχρι τις 8 εβδομάδες η κλινική εικόνα θεωρητικά βελτιώνεται. Εφόσον συμβαίνει αυτό, τότε η αγωγή παραμένει ίδια.

Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή με 5-αμινοσαλικυλικά και δεν υπάρχει βελτίωση της κλινικής εικόνας τότε το επόμενο βήμα είναι η έναρξη αγωγής με κορτικοστεροειδή(po ή iv ή τοπικά).

Μέτρια-σοβαρή βαρύτητα νόσου

Η μέτρια έως σοβαρή κολίτιδα αντιμετωπίζεται με ανοσοκατασταλτικά ή βιολογικούς παράγοντες ή των συνδυασμό αυτών. Επειδή κατά την χρήση κορτικοστεροειδών στο 25% των ασθενών εμφανίζεται μέσα στον πρώτο χρόνο εξάρτηση, σε αυτούς χορηγούνται ανοσοκατασταλτικά όπως αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη στα πλαίσια της θεραπείας συντήρησης. Οι βιολογικοί παράγοντες (anti TNF) που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης είναι infliximab, adalimumab και golimumad). Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο anti-TNF είναι το infliximab και δίνεται και σε ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο με σοβαρή ΕΚ. Για την βελτίωση των ενδοσκοπικών συμπτωμάτων η αζαθειοπρίνη είναι αποτελεσματικότερη συνδυαζόμενη με infliximab.

Οξεία βαριά ΕΚ θεωρείται όταν συνυπάρχουν 6 ή περισσότερες αιματηρές κενώσεις ανά ημέρα και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: παλμοί>90/min, θερμοκρασία>37,8 °C, Hb,10.5 g/dL, ΤΚΕ> 30 mm/h. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο για ενυδάτωση και θρεπτική υποστήριξη, ενώ σε ό,τι αφορά τη φαρμακευτική αγωγή χορηγούνται ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή. Η πλειοψηφία των ασθενών ανταποκρίνεται καλά σε αυτή την αγωγή, ενώ άμα οι διαρροϊκές κενώσεις που χαρακτηρίζονται από αίμα και βλέννα συνεχίζονται και παρατηρείται αύξηση του CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) τις 3-5 ημέρες ενδοφλέβιας χορήγησης κορτικοστεροειδών σημαίνει πως έχει αναπτυχθεί ανοχή στα στεροειδή. Στην περίπτωση αυτή λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, η συννοσηρότητα κ.ά. οι εναλλακτικές είναι η χορήγηση εκλεκτικών ανοσοκατασταλτικών(κυκλοσπορίνη, τακρολίμη (tacrolimus)) ή infliximab ή η χειρουργική επέμβαση.

Σε ό,τι αφορά τη φαρμακευτική αγωγή η infliximab είναι προτιμότερη (μόνη ή συνδυαστικά με την αζαθειοπρίνη) καθώς η κυκλοσπορίνη και η τακρολίμη έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η νευροτοξικότητα της τακρολίμης και η νεφροτοξικότητα και των δύο, καθιστώντας τα όχι ιδιαιτέρως ανεκτά για μεγάλο χρονικό διάστημα [14, 42].

Χειρουργική Αντιμετώπιση

Το 20-30% των ασθενών με ΕΚ, δεν καταφέρνει να αντιμετωπίσει τη νόσο με φαρμακευτική αγωγή κι έτσι η χειρουργική επέμβαση κρίνεται απαραίτητη. Οι ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης κατηγοριοποιούνται σε επείγουσες και εκλεκτικές. Ένδειξη για επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση καθίσταται η κατάσταση στην οποία δεν υπήρξε ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή και η φλεγμονή απειλεί τη ζωή. Ανεξέλεγκτη αιμορραγία, διάτρηση, σοβαρή οξεία ελκώδης κολίτιδα, τοξικό μεγάκολο, αποτελούν τις επείγουσες ενδείξεις. Ανθεκτικότητα ή μη ανοχή στη μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης, η δυσπλασία ή καρκίνωμα είναι οι εκλεκτικές ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση.

Η πιο κοινή επέμβαση είναι η επανορθωτική πρωκτοκολεκτομή και η ειλεοπρωκτική αναστόμωση με τη δημιουργία ειλεϊκής νεοληκύθου (IPAA-Ilean pouch-anal anastomosis). Κατά την επείγουσα χειρουργική επέμβαση, η διαδικασία αυτή επιτελείται σε μερικά στάδια αρχικά με ολική κολεκτομή με διατήρηση του ορθού και την τελική ειλεοστομία για τον περιορισμό μετεγχειρητικών επιπλοκών όπως αιμορραγία, τραυματισμός πυελικών νευρικών πλεγμάτων και σήψη. Σε δεύτερο στάδιο, αφού ο ασθενής έχει πλέον αναρρώσει μπορεί να υποβληθεί σε οριστική επέμβαση με δημιουργία νεοληκύθου και την αναστόμωση αυτής. Στην εκλεκτική αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας, η ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η ολική ορθοκολεκτομή και η ειλεοπρωκτική αναστόμωση με τη δημιουργία ειλεϊκής νεοληκύθου (IPAA-Ilean pouch-anal anastomosis).

Σε γενικές γραμμές η διαδικασία αυτή έχει σημαντική επιτυχία, ωστόσο στο 50% περίπου των ασθενών θα εμφανιστεί ένα επεισόδιο φλεγμονής νεοληκύθου και ένα περίπου 15% θα αποκτήσει χρόνια φλεγμονή στο σημείο αυτό. Οι περισσότεροι ασθενείς με IPAA, έχουν 4 έως 6 κενώσεις την ημέρα και 1 με 2 το βράδυ [14, 44-46].

1.7 Διαιτητική διαχείριση

Δυσθρεψία

Η δυσθρεψία είναι χαρακτηριστική στα ΙΦΝΕ, αποτελώντας ένα από τους παράγοντες που οδηγούν στη φτωχή έκβαση των ασθενών και αφορά πρωτεΐνο-ενεργειακό υποσιτισμό,

ανεπάρκειες μικροθρεπτικών συστατικών και διαταραγμένη σύσταση του σώματος [47]. Απροσδόκητα υψηλό είναι το ποσοστό των ασθενών με ΙΦΝΕ που είναι υπέρβαροι, ιδίως στην ΕΚ [48].

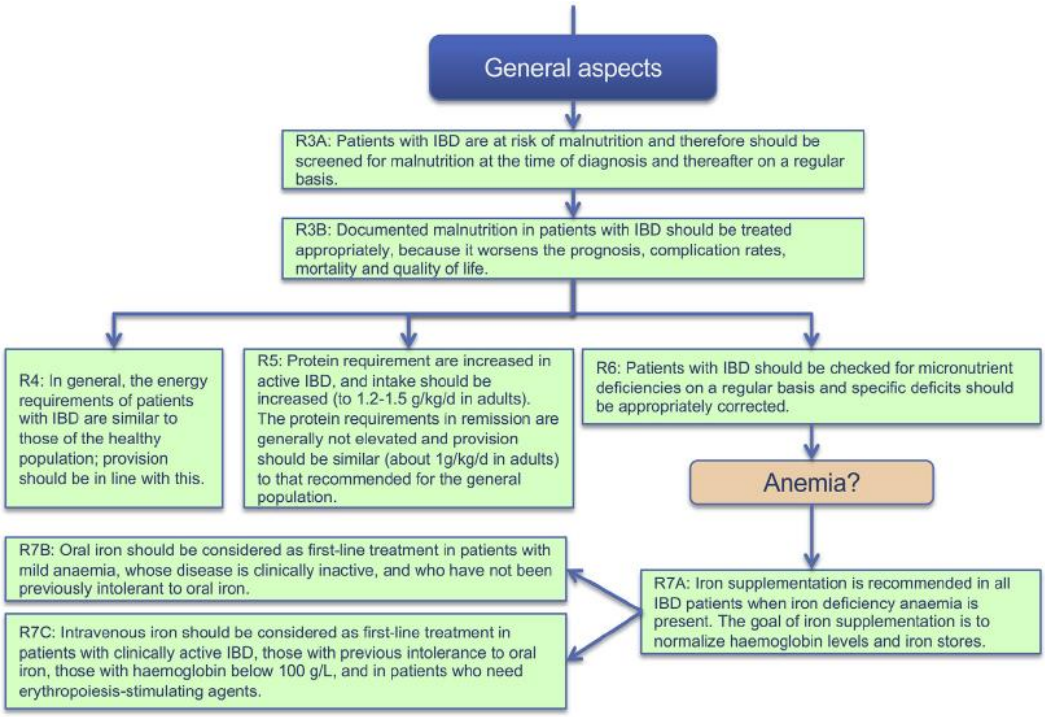
Αίτια δυσθρεψίας στις ΙΦΝΕ	**Αιτιολογικοί παράγοντες**
Αυξημένες θρεπτικές ανάγκες	Φλεγμονή
Αυξημένες απώλειες θρεπτικών συστατικών	Διάρροιες, απώλεια πρωτεϊνών (εντερική, συρίγγια)
Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη	Ναυτία, έμετος, απώλεια όρεξης
Δυσαπορρόφηση	Βακτηριακή υπερανάπτυξη
Φαρμακευτική αγωγή	Αλληλεπίδραση θρεπτικών συστατικών-φαρμάκων
Χειρουργική επέμβαση	Μειωμένη επιφάνεια απορρόφησης

Πίνακας 4. Αίτια δυσθρεψίας σε ΙΦΝΕ [49].

Γενικά:

- Οι ενεργειακές απαιτήσεις όσων νοσούν με ΙΦΝΕ, είναι παρόμοιες με αυτές του υγιούς πληθυσμού. Στην έξαρση της ΕΚ υπάρχει μια αύξηση του μεταβολικού ρυθμού λόγω της φλεγμονής η οποία όμως αντισταθμίζεται από τη μειωμένη λόγω κατάστασης φυσική δραστηριότητα [50].
- Μικρά γεύματα ή σνακ κάθε 3-4 ώρες.
- Σε περιόδους πιο έντονων συμπτωμάτων, τρόφιμα χαμηλά σε ίνες και σταδιακή επανένταξη μικρών ποσοτήτων τροφίμων ολικής άλεση, φρούτων και λαχανικών, ένα τη φορά.
- Επαρκής ενυδάτωση.
- Συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

- Τρόφιμα με προβιοτικά και πρεβιοτικά [51].
- Οι πρωτεϊνικές ανάγκες είναι αυξημένες στις ενεργές ΙΦΝΕ και η πρόσληψη πρέπει να είναι 1,2-1,5 g/kg/d στους ενήλικες.
- Σε περιόδους ύφεσης η σύσταση για πρωτεϊνική πρόσληψη είναι η ίδια που ισχύει για τον υγιή πληθυσμό (περίπου 1g/kg/d στους ενήλικες)
- Χρειάζεται τακτικός έλεγχος των ασθενών για τυχόν ανεπάρκειες σε μικροθρεπτικά συστατικά και άμεση επιδιόρθωση αυτών, όπως η χορήγηση σιδήρου σε περίπτωση αναιμίας, μιας συνήθους εξωεντερικής εκδήλωσης ΙΝΦΝΕ [52].
- Δεν υπάρχει συγκεκριμένη ‘’IBD diet” που θα μπορούσε να οδηγήσει από κατάσταση έξαρσης σε κατάσταση ύφεσης μία νόσο. Είναι σημαντικό για κάθε ασθενή ξεχωριστά να γίνεται έλεγχος για δυσθρεψία και διατροφική συμβουλευτική για τη βελτίωση της κατάστασης υγείας του εφόσον υφίσταται δυσθρεψία. [28, 52].
- Σε κατάσταση έξαρσης ή υψηλής παροχής νηστιδοστομία ή ειλεοστομία, χρειάζεται παρακολούθηση της κατάστασης υδάτωσης και ηλεκτρολυτών και συμβουλές σχετικά με την κατανάλωση κατάλληλων ποσοτήτων υπέρτονων διαλυμάτων.
- Τα προβιοτικά δεν πρέπει να χορηγούνται ως θεραπεία [53].



Εικόνα 9. Διατροφική φροντίδα στα ΙΦΝΕ [54].

Σε φάση Έξαρσης:

Γενικά, προτιμότερη είναι η από του στόματος σίτιση, χρησιμοποιώντας και διατροφικά συμπληρώματα για υποστήριξη σε πρώτη φάση. Εφόσον η σίτιση από το στόμα δεν επαρκεί τότε ως εναλλακτική λύση προτιμάται η εντερική διατροφή (ΕΔ)(με ρινογαστρικό ή ρινονηστιδικό σωλήνα σε σχέση με την παρεντερική (ΠΔ), εκτός κι αν η ΕΔ αντενδείκνυται οπότε και λύση αποτελεί η ΠΔ. Συγκεκριμένα, η ΠΔ ενδείκνυται για καταστάσεις όταν (i) δεν είναι δυνατή η από του στόματος σίτιση ή η χορήγηση ΕΔ (δυσλειτουργικός γαστρεντερικός σωλήνας, σύνδρομο βραχέος εντέρου) (ii) κάποια απόφραξη (iii) άλλες επιπλοκές όπως στενώσεις, συρίγγια κ.ά. Η ΠΔ επίσης χορηγείται περιεγχειρητικά σε περίπτωση χειρουργείου που σχετίζεται με ΙΦΝΕ [55].

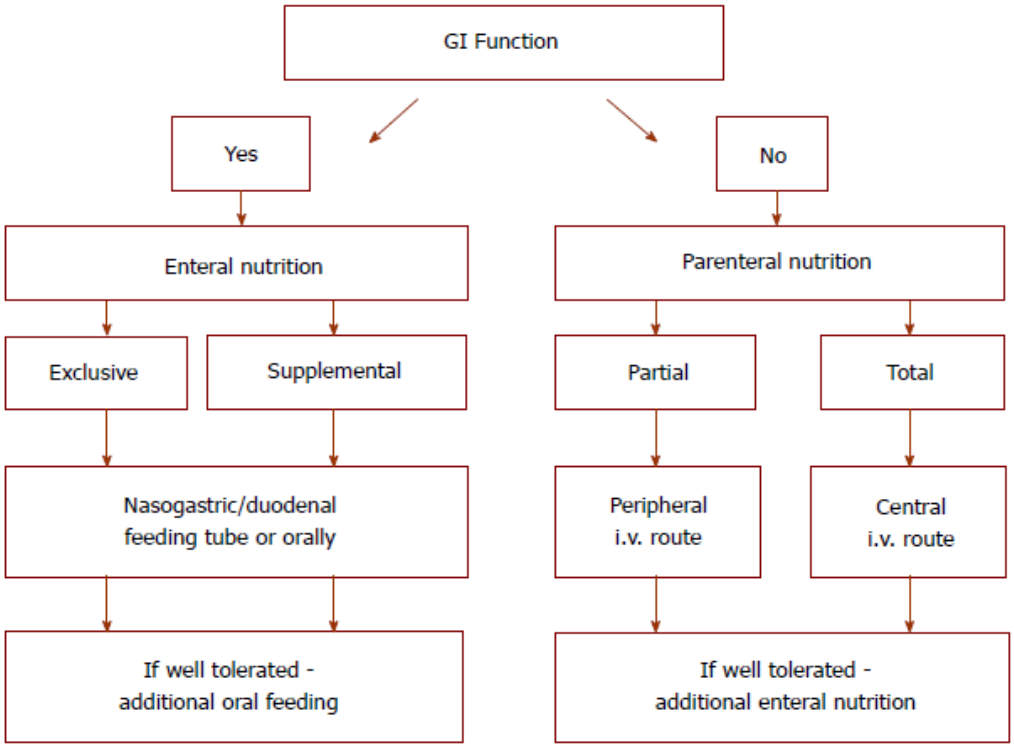
Πιο συγκεκριμένα για την ελκώδη κολίτιδα

- η ΠΔ συνιστάται μόνο σε περίπτωση που δεν είναι ανεκτή η από του στόματος σίτιση ή η ΕΔ και δεν επιτυγχάνεται η ικανοποιητική ανάπτυξη των παιδιών [42, 51, 53]

- Σε περιόδους έξαρσης δεν είναι επιθυμητή η ανάπαυση του εντέρου με παρεντερική διατροφή [56].
- Στη φάση έξαρσης χορηγείται αρχικά μία υδρική δίαιτα, η οποία ακολουθείται από μία δίαιτα χαμηλού υπολείμματος.
- ακόμα και σε περιόδους έξαρσης για την υποστήριξη θρέψης προτιμάται η ΕΔ, εκτός των περιπτώσεων τοξικού μεγάκολου, εκτεταμένης αιμορραγίας του κόλου, διάτρησης ή απόφραξης, όπου χορηγείται η παρεντερική διατροφή.
- Σε περίπτωση στενώσεων συνιστάται δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ίνες.
- Δεν παρατηρείται σημαντική συνεισφορά των στοιχειακών διαιτών στη θεραπεία της ΕΚ [57].

Περιεγχειρητικά:

- Αποφυγή μεγάλης περιόδου νηστείας περιεγχειρητικά
- Έναρξη της από του στόματος σίτισης το συντομότερο
- Μεταβολικός έλεγχος όπως γλυκόζη αίματος
- Έλεγχος παραγόντων που μπορούν να επιδεινώσουν την κατάσταση του γαστρεντερικού σωλήνα
- Υποστήριξη θρέψης (ΕΔ, ΠΔ) συνιστάται σε ασθενείς που περιεγχειρητικά είναι υποσιτισμένοι, δεν μπορούν να θραφούν για 7 ημέρες ή που δεν προσλαμβάνουν το 60-75% της συνιστώμενης διαιτητικής πρόσληψης για τουλάχιστον 10 ημέρες.
- Πρωτίστως εξετάζεται το ενδεχόμενο ΕΔ και ύστερα συνδυασμός ΕΔ με ΠΔ σε περίπτωση που ο ασθενής δεν μπορεί να καλύψει >60% των αναγκών του εντερικά, δηλαδή η ΠΔ λειτουργεί συμπληρωματικά στην ΕΔ.
- Η ΠΔ χορηγείται σε σοβαρές περιπτώσεις όπως ειλεός, εντερική ισχαιμία, συρίγγιο υψηλής παροχής, σοβαρή εντερική αιμορραγία μέχρι να ανακτηθεί η λειτουργικότητα του εντέρου.
- Μετεγχειρητικά σύντομη έναρξη σίτισης ξεκινώντας από υδρική δίαιτα [58].



Εικόνα 10. Πορεία διαιτητικής θεραπείας σύμφωνα με τη λειτουργικότητα του γαστρεντερικού συστήματος [49].

Σε φάση ύφεσης:

- Δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη δίαιτα που προτείνεται να ακολουθηθεί κατά την ύφεση, ενώ διάφορες εναλλακτικές δίαιτες ή δίαιτες αποκλεισμού δε φαίνεται να είναι ωφέλιμες. Σε κάθε ασθενή προσαρμόζεται η δίαιτα ανάλογα με τις δυσανεξίες που εμφανίζει ο καθένας όπως για παράδειγμα σε γαλακτοκομικά, μπαχαρικά κ.ά.
- Θα μπορούσαν να εξεταστεί η χρήση προβιοτικών για τη συντήρηση κατά την ύφεση στην ΕΚ [59, 60].
- Η ΕΔ και η ΠΔ δε συνιστώνται ως πρωταρχική θεραπεία για τη διατήρηση της ύφεσης.
- Σε εγκυμονούσες με ΙΦΝΕ, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα σιδήρου, Β12 και φυλικού οξέος και να γίνεται έγκαιρη αντιμετώπιση τυχόν ανεπαρκειών.
- Προτείνεται φυσική δραστηριότητα ιδιαίτερα σε αυτούς που έχουν υποστεί απώλεια μυϊκής μάζας [28].
- Κατανάλωση ινών, ιδιαίτερα από τρόφιμα όπως τα φρούτα και τα λαχανικά με σταδιακή επανένταξή τους όταν επέλθει η ύφεση.

- Κατανάλωση γαλακτοκομικών επιτρεπτή εφόσον δεν υπάρχει δυσανεξία [51].

Άλλα θρεπτικά συστατικά που έχουν μελετηθεί για τη συμβολή τους στην αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ:

- Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου: παράγονται κατά τη βακτηριακή ζύμωση φυτικών ινών και άπεπτου αμύλου. Λειτουργούν ευεργετικά για το έντερο βελτιώνοντας την ιστολογική και κλινική του εικόνα, καθώς μειώνουν τις διάρροιες με το να προάγουν την απορρόφηση νατρίου και νερού, λειτουργούν σαν τροφή για το βλεννογόνο του παχέος εντέρου βελτιώνοντας τις φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του [61].
- Γλουταμίνη: αν και δυνητικά θα μπορούσε να συμβάλλει στη βελτίωση της εικόνας του εντέρου, καθώς λειτουργεί ως ενεργειακό υπόστρωμα για το λεπτό έντερο και παρέχει προστασία έναντι της ατροφίας του εντερικού βλεννογόνου, κλινικές μελέτες δεν έχουν αποδείξει ακόμα κάποια θεραπευτική της δράση [57].
- Πρε- και Προβιοτικά: στην ελκώδη κολίτιδα σε κάποιες μελέτες όπου έγινε χορήγηση από του στόματος προβιοτικών η δράση τους φάνηκε σχεδόν το ίδιο αποτελεσματική με αυτή της μεσαλαζίνης για την προαγωγή και διατήρηση της ύφεσης. Ωστόσο απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες [62-64].
- Ω-3 λιπαρά οξέα: ενώ τα ω-3 λιπαρά οξέα, όπως το εικοσαπεντανοϊκό και το δοκοσαεξανοϊκό, αναστέλλουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και μειώνουν τη μικρής έκτασης φλεγμονή, επιμηκύνοντας τα διαστήματα ύφεσης, χρειάζονται περαιτέρω έρευνες και δεν μπορούν να χορηγηθούν ως λύση εκλογής για τη θεραπεία [65].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ & ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ

2.1 Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες που θεωρείται ένας ανοσορυθμιστικός παράγοντας, είναι βασικός παράγοντας της παθοφυσιολογίας των ΙΦΝΕ γενικότερα και της ΕΚ ειδικότερα [66, 67].Το οξειδωτικό στρες εκφράζεται με την παραγωγή δραστικών μορφών του οξυγόνου (ROS),

δραστικών μορφών του αζώτου (RNS) και άλλων αντιδραστικών μορίων όπως τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) τα οποία τροποποιούν διάφορα μακρομόρια, σημαντικά για τη διεκπεραίωση φυσιολογικών αντιδράσεων του οργανισμού [68]. Οι ελεύθερες ρίζες (ROS) είναι μόρια ή άτομα με ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στοιβάδα και αποτελούν υποπροϊόντα του φυσιολογικού μεταβολισμού του οξυγόνου και είναι δραστικά είδη λόγω αυτής της ασταθούς τους κατάστασης [69]. Ο οργανισμός διαθέτει ειδική άμυνα εξουδετέρωσης των ριζών, ενώ όταν αναπτύσσεται έντονη ανισορροπία μεταξύ παραγωγής των ROS και εξουδετέρωσής τους, υπέρ της παραγωγής των ROS, δημιουργείται το οξειδωτικό στρες [66]. Επίσης, στη δημιουργία ROS οδηγούν τα αυξημένα επίπεδα μυελοϋπεροξειδάσης (MPO) που προκαλούνται από τις κυτοκίνες [70].

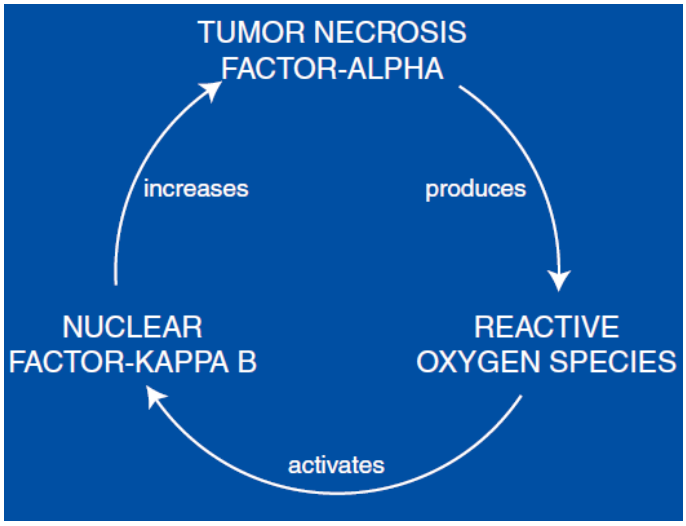
Καθώς εξελίσσεται η ΕΚ, κλιμακώνεται η διήθηση των ουδετερόφιλων, λευκοκυττάρων και μακροφάγων στο παχύ έντερο και επάγεται η παραγωγή προ-οξειδωτικών μορίων [71]. Αυξημένες συγκεντρώσεις των ελευθέρων ριζών οδηγούν σε μειωμένη απόκριση του οργανισμού στη φλεγμονή και επιφέρουν αλλαγές στη δομή των πρωτεϊνών και των λιπιδίων και προκαλούν βλάβες στο DNA και γι’ αυτό η παρατεταμένη κατάσταση υψηλού οξειδωτικού στρες οδηγεί σε χρόνια νοσήματα (καρκίνος, καρδιαγγειακές παθήσεις, ΙΦΝΕ κ.ά.) [68, 72].

Οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί του οργανισμού χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα ενζυμικά αντιοξειδωτικά συστήματα και τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά. Τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά περιλαμβάνουν στοιχεία της διατροφής όπως βιταμίνες (C και E), ιχνοστοιχεία (σελήνιο και ψευδάργυρο), καθώς επίσης και γλουταθειόνη, ουρικό οξύ και ουμπικινόλη. Στα κύρια ενζυμικά αντιοξειδωτικά ανήκουν οι δισμουτάσες υπεροξειδίου (SOD), καταλάση (CAT) και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPO) [69]. Τα ενζυμικά συστήματα συμβάλλουν στην προστασία των πρωτεϊνών και των κυττάρων από ROS, φαρμακευτικές ουσίες και ιόντα βαρέων μετάλλων [73].

Η μεταλλοθειονίνη είναι μία πρωτεΐνη ζωτικής σημασίας για την προστασία από την οξειδωτική βλάβη. Έχει παρατηρηθεί από τις μελέτες ότι η έκφραση της μεταλλοθειονίνης είναι σημαντικά αυξημένη στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου στους ασθενείς με ΕΚ και ότι αυτή η αύξηση είναι αναλογική της σοβαρότητας της φλεγμονής.[74]. Έτσι οι παραγόμενες κατά τη φλεγμονή ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου προάγουν την έκφραση της μεταλλοθειονίνης είτε απευθείας μέσω ενεργοποίησης των υποκινητών μέσω στοιχείων απόκρισης σε μέταλλα και στοιχείων απόκρισης σε αντιοξειδωτικά, είτε έμμεσα μέσω των μονοπατιών των κινασών [71].

Επιπροσθέτως, διάφορες κυτταροκίνες και προ-οξειδωτικοί παράγοντες ενεργοποιούν τον πυρηνικό παράγοντα κάππα-Β (NF-κB), που είναι ένας προ-φλεγμονώδης μεταγραφικός παράγοντας οξειδοαναγωγικά ευαίσθητος ο οποίος έχει φανεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη της ελκώδους κολίτιδας. Στην ΕΚ η ενεργοποίηση του NF-κB έχει φανεί ότι συμβαίνει στα μακροφάγα κύτταρα και στα επιθηλιακά κύτταρα του φλεγμαίνοντος εντερικού βλεννογόνου [75, 76].

Έχει εντοπισθεί στα μακροφάγα του εντερικού βλεννογόνου των ασθενών με ΙΦΝΕ αυξημένη πρόσδεση του NF-κB στο DNA με επακολούθως αυξημένη παραγωγή ιντερλευκινών IL-1 και IL-6 και παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF-α) [77]. Επιπροσθέτως, η ενεργοποίηση του NF-κB έχει φανεί πώς ενισχύει τη γονιδιακή έκφραση λιποξυγενάσης (LOX), κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) και επαγώγιμης συνθάσης νιτρικού οξειδίου (iNOS) όπου με τη σειρά τους ενισχύουν το οξειδωτικό στρες [78, 79].



Εικόνα 11. Φαύλος κύκλος μεταξύ Ενεργοποίησης NF-κB από τις ενεργές ρίζες οξυγόνου, την επακόλουθη αύξηση έκκρισης παράγοντα νέκρωσης όγκων α, TNF-α και το οξειδωτικό στρες που αυτός προάγει [6].

2.2 Φλεγμονή

Η ΕΚ εμφανίζεται κυρίως λόγω έντονης φλεγμονώδους και μη φυσιολογικής απόκρισης σε κάποιο παθογόνο στον αυλό του παχέος εντέρου ή στο εντερικό μικροβίωμα στα ευπαθή άτομα, εξαιτίας των κυτοκινών και της οξειδωτικής βλάβης του DNA στις φλεγμαίνουσες περιοχές [80, 81]. Η φλεγμονώδης απόκριση στην ΕΚ οδηγεί στην εξασθενημένη λειτουργία του φραγμού του

βλεννογόνου τραυματίζοντας το επιθήλιο προκαλώντας διαβρώσεις και έλκη με αποτέλεσμα να αυξάνεται η έκθεση στους μικροοργανισμούς του εντέρου και να εντείνεται η φλεγμονώδης απόκριση [82, 83]. Επιπλέον, διηθούνται στο χορίο τα ανοσοκύτταρα όπως κύτταρα μυελικής σειράς (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα,) και λεμφοκύτταρα (Β και Τ και τα μεγάλα κοκκιώδη κύτταρα (natural killer cells, NK) [84]. Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος στον εντερικό βλεννογόνο αυξάνει τα επίπεδα των TNF-α, IL-1β,IL-17,IL-23 και ιντερφερόνη-γ [80, 84]. Κυτοκίνες όπως TNF-α, IL-1 β και ιντερφερόνη-γ προκαλούν οξειδωτικό στρες το οποίο συμβάλλει στην εξέλιξη της ελκώδους κολίτιδας [85]. Αυξημένα επίπεδα ενεργών μορφών οξυγόνου και αζώτου (ROS και RNS αντίστοιχα) όπως υπεροξείδιο υδρογόνου, ρίζα υδροξυλίου, υποχλωρικό οξύ, οξείδια αζώτου και υπεροξυνιτρώδες οξύ στον βλεννογόνου του παχέος εντέρου σε ζωικά μοντέλα με ΙΦΝΕ, έδειξαν άμεση συσχέτιση των παραπάνω με την εξέλιξη και τη σοβαρότητα της νόσου [86, 87]. Κατά τη χρόνια φλεγμονή συσσωρεύονται φαγοκύτταρα στο παχύ έντερο. Τα ενεργοποιημένα αυτά φαγοκύτταρα παράγουν τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) οι οποίες έχει αναφερθεί ότι επάγουν την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, όπως NF-κB, ενεργοποιητική πρωτείνη-1 (AP-1) και πρωτεϊνικές κινάσες, ενώ προάγεται η έκφραση του IL-6, μια κυτταροκίνη που παίζει ρόλο τόσο στη φυσική όσο και στην ειδική ανοσία με δράσεις όπως επαγωγή της σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα, πολλαπλασιασμός Β-λεμφοκυτττάρων που παράγουν αντισώματα, ενώ η επίδρασής της στα Τ-λεμφοκύτταρα είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των Th17, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα των IL-17 τα οποία θεωρείται ότι εμπλέκονται σε πληθώρα φλεγμονωδών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης και της ΕΚ [88, 89].

Μέτρηση οξειδωτικού στρες

- Άμεση μέτρηση των επιπέδων ROS είτε μέσω του προσδιορισμού των επιπέδων των ριζών υδροξυλίου (OH-), ριζών υπεροξυλίου (ROO-), του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) με τη χρήση φθοριζόντων ανιχνευτών είτε μέσω του προσδιορισμού υδροπεροξειδίων ROOH.
- Έμμεση μέτρηση των επιπέδων ROS μέσω εκτίμησης της οξειδωτικής τους βλάβης στα βιομόρια (πρωτεΐνες, λιπίδια, DNA). Συγκεκριμένα μέτρηση επιπέδων πρωτεϊνικών καρβονυλίων (PC), μαλονδιαλδεΰδης (MDA) και 8-ύδροξυ-2’-δεοξυγουανοσίνης (8-OH-dG) για εκτίμηση οξειδωτικής βλάβης σε πρωτεΐνες, λιπίδια και DNA αντίστοιχα.

- Εκτίμηση αντιοξειδωτικού δυναμικού του οργανισμού ελέγχοντας είτε τα ενζυμικά είτε τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά συστήματα του οργανισμού είτε την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα [90].

2.3 AGEs-Τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης

2.3.1 Σχηματισμός

Τα AGEs (Advanced Glycation End Products), τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, είναι μία μεγάλη ομάδα ετερογενών ενώσεων οι οποίες προκύπτουν από αντιδράσεις όπου αναγωγικά σάκχαρα (γλυκόζη, φρουκτόζη, γαλακτόζη) αντιδρούν με αμινοξέα, νουκλεϊκά οξέα ή λιπαρά οξέα. Μπορούν επίσης να παραχθούν κι από άλλες αντιδράσεις όπως οξείδωση σακχάρων, λιπιδίων, αμινοξέων με σκοπό των σχηματισμό καρβονυλίων που με τη σειρά τους προσδένονται σε πρωτεΐνες (εικόνα 9).

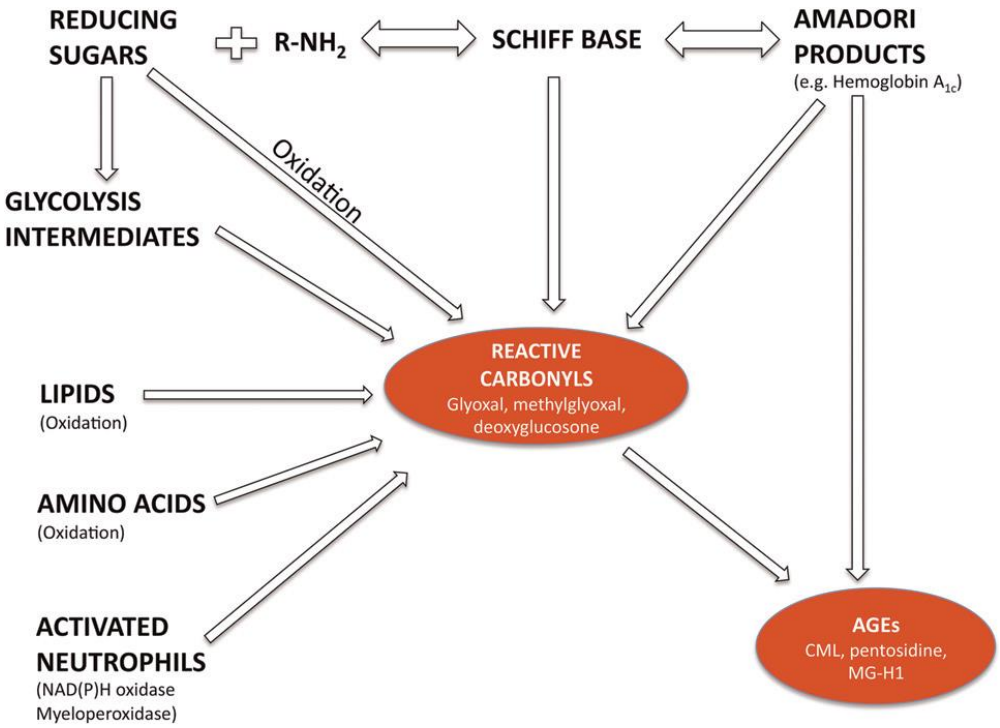
Η αντίδραση Maillard ή αλλιώς πρωτεϊνική γλυκοζυλίωση, περιεγράφηκε πρώτη φορά από τον Louis Maillard το 1912 και αποτελεί μεταβολικό στάδιο των μη ενζυμικών γλυκοζυλιώσεων. Η αντίδραση Maillard περιλαμβάνει μια σειρά από αντιδράσεις μεταξύ του καρβονυλίου αναγωγικών σακχάρων (πχ φρουκτόζη ή γλυκόζη), με το ελεύθερα αμινοξέα πρωτεϊνών και μπορεί να λάβει χώρα από μερικές μέρες έως αρκετές εβδομάδες και πιο συγκεκριμένα ο σχηματισμός των AGEs περνάει από τρία στάδια [91-93].

Αναλυτικότερα, το αμινοξύ που αντιδρά συνηθέστερα με τη γλυκόζη κατά τη γλυκοζυλίωση είναι η λυσίνη και τα προϊόντα αυτού του πρώτου σταδίου ονομάζονται βάσεις Schiff. Στο δεύτερο στάδιο αυτά τα μόρια υπόκεινται σε επιπλέον τροποποιήσεις για την απόκτηση πιο σταθερής δομής και τελικά ονομάζονται Amadori. Στο τελευταίο στάδιο αυτών των αντιδράσεων, τα προϊόντα Amadori χαρακτηρίζονται ως προϊόντα πρώιμης μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης και τελικά μετατρέπονται σε προϊόντα προχωρημένης μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης, τα AGEs [94-96].

Η σημασία των AGEs έγκειται στο ότι συνδέονται με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, καταστάσεις που οδηγούν σε ποικίλα χρόνια νοσήματα. Η δημιουργία των AGEs προάγεται από το οξειδωτικό στρες, ενώ ταυτόχρονα AGEs συντελούν στην περαιτέρω παραγωγή των

ελευθέρων ριζών. Επιπροσθέτως, έχουν την τάση πρόσδεσης σε άλλες πρωτεΐνες δημιουργώντας έτσι συσσωματώματα και παραμένοντας σε διάφορους ιστούς [97].

Τα AGEs αρχικά χαρακτηρίστηκαν ως ενδογενείς ενώσεις, καθώς βρέθηκαν σε άτομα με διαβήτη όπου ευνοούνταν ο σχηματισμός τους λόγω υπεργλυκαιμίας. Αργότερα όμως, βρέθηκε ότι στον οργανισμό στο σύνολο των AGEs υπάρχουν και εξωγενή, τα οποία προέρχονται από τα τρόφιμα και τον καπνό και μάλιστα είναι δύσκολη η διάκρισή τους σε δομή και λειτουργικότητα από αυτά των ενδογενών [98, 99]. Οι βασικοί παράγοντες από τους οποίους καθορίζεται ο ρυθμός σχηματισμού των AGEs από τα τρόφιμα είναι η περιεκτικότητα των τροφών σε μακροσυστατικά, η θερμοκρασία και η διάρκεια του μαγειρέματος, η υγρασία, το pH και η παρουσία ιχνοστοιχείων. Συγκεκριμένα, διαφόρων ειδών παρασκευές του φαγητού επηρεάζουν την περιεκτικότητα του σε AGEs χωρίς αυτό να σημαίνει ότι απαραίτητα υφίστανται αλλαγές και σε θρεπτικά συστατικά [92, 100].



Εικόνα 12.Διαφορετικά μονοπάτια σχηματισμού AGEs. Αντίδραση Maillard όπου οδηγεί στη σύνθεση των AGEs μέσω της αντίδρασης των σακχάρων και των ελεύθερων αμινομάδων των πρωτεϊνών, με επακόλουθο σχηματισμό των Schiff βάσεων κι έπειτα των προϊόντων Amadori. Απεικονίζονται επίσης κι άλλα μονοπάτια σχηματισμού των AGEs επί απουσίας της γλυκόζης.

AGEs: τελικά προϊόντα προηγμένη γλυκοζυλίωσης, CML: καρβοξυμεθυλυσίνη, MG-H1: μεθυλογλυοξάλη υδρο-ιμιδαζόλη.

2.3.2 AGEs και οξειδωτικό στρες

Τα AGEs είναι επιβλαβή ως προς τους ιστούς εξαιτίας της προ-οξειδωτικής, φλεγμονώδους δράσης τους. Οι βιολογικές επιδράσεις τους στηρίζονται σε δύο ειδών μηχανισμούς, όπου στον ένα συμπεριλαμβάνεται ο υποδοχέας των AGEs (RAGE), ενώ στον άλλον δε συμπεριλαμβάνεται και η δράση τους στηρίζεται στην τροποποίηση της δομής των πρωτεϊνών [101]. Ο υποδοχέας RAGE ανήκει στις ανοσοσφαιρίνες. Η πρόσδεση των AGEs στους υποδοχείς RAGE που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των μακροφάγων και των μικρογλοιακών κυττάρων ενεργοποιούν έναν καταρράκτη βιοχημικών μονοπατιών: αρχικά, ενεργοποιούνται τα μονοπάτια των MAPKs (πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιούμενες από μιτογόνα) και PI3-K (κινάσες φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης 3), τα οποία με τη σειρά τους προάγουν τη μεταγραφή του NF-κB [102]. Έπειτα ο NF-κB μεταφέρεται στον πυρήνα των κυττάρων και ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων με επακόλουθη την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων και μορίων προσκόλλησης όπως παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNFα), ιντερλευκίνη 6(IL-6) κ.ά. Στη συνέχεια αυτή η έκκριση φλεγμονωδών μορίων προάγει την έκφραση κι άλλων RAGEs οδηγώντας σε περαιτέρω φλεγμονώδη απόκριση. Ο φαύλος κύκλος συνεχίζει με την αλληλεπίδραση των AGEs με τους αντίστοιχους υποδοχείς RAGE να επάγουν την ενεργοποίηση της οξειδάσης του NAD(P)H γεγονός που ενισχύει περαιτέρω το οξειδωτικό στρες, το οποίο οξειδωτικό στρες συνεχίζει να ενισχύει τη δράση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB [101, 103, 104]. Τέλος, τα AGEs συμβάλλουν στην παραγωγή του οξειδωτικού στρες, καθώς προάγουν την παραγωγή ROS μέσω μείωσης της συγκέντρωσης και δραστικότητας αρκετών αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η γλουταθειόνη και η καταλάση [105].

Σε ό,τι αφορά τον υποδοχέα RAGE, η έκφρασή του αυξάνει όταν αυξάνει η συγκέντρωση των AGEs που συνδέονται και το φαινόμενο αυτό παρατηρείται κυρίως στα ενδοθηλιακά, τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα μονοκύτταρα μακροφάγα. Ακόμη, η έκφρασή του συνδέεται με το οξειδωτικό φορτίο και την ύπαρξη της φλεγμονής [106, 107].

Χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις έχουν συσχετιστεί με υψηλά επίπεδα AGEs, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, καθώς και καταστάσεις υπεργλυκαιμίας όπως ο διαβήτης. Μερικές

μελέτες έχουν γίνει και για τις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου για να εξακριβωθεί η σχέση των AGEs με αυτά. Η λογική πίσω από αυτό είναι πως το οξειδωτικό στρες επιδρά σε πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα δημιουργώντας δραστικές καρβονυλομάδες που με τη σειρά τους όπως αναφέρθηκε παραπάνω συμμετέχουν στον σχηματισμό των AGEs. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ βρίσκονται σε κατάσταση οξειδωτικού στρες, συνεπώς ευνοείται και σε αυτούς ο σχηματισμός καρβονυλομάδων. Πιο συγκεκριμένα, σε μία μελέτη βρέθηκε θετική σχέση επιπέδων πεντοσιδίνης (είδος AGE) σε διάφορα κύτταρα όπως επιθηλιακά στους φλεγμαίνοντες ιστούς σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, γεγονός που οδήγησε στη θεωρία ότι τα επίπεδα της πεντοσιδίνης αντανακλούν και την έκταση της ιστικής βλάβης. Μάλιστα, θεωρήθηκε ότι το AGE πεντοσιδίνη, θα μπορούσε να παίζει ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ και να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης φλεγμονής στην ΕΚ, καθώς παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων της κυρίως σε ασθενείς με ΕΚ [108].

Σε μελέτες που έγιναν in vitro φάνηκε ότι οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες ύστερα από την έκθεσή τους σε εντερικό μικροβίωμα προερχόμενο από ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, ευνόησαν την ανάπτυξη των επιβλαβών βακτηρίων,, όπως τα κλοστρίδια [109]. Γενικά, θεωρείται ότι επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ενδογενή και εξωγενή AGEs ή τελικά προϊόντα προχωρημένης οξείδωσης λιπιδίων, συμβάλλει στην παθογένεια και την εξέλιξη διαφόρων χρόνιων νοσημάτων όπου εμπλέκονται ανοσοκύτταρα, όπως οι ΙΦΝΕ [110] .

2.3.3 AGEs και διατροφή

Τα εξωγενή AGEs προέρχονται από τον καπνό και τα τρόφιμα, συνεπώς τα τρόφιμα και η επιλογή αυτών επηρεάζει και την πρόσληψη εξωγενών AGEs. Σε μελέτες έχει φανεί ότι τρόφιμα που είναι πλούσια και σε λίπος και σε πρωτεΐνη είναι και πλούσια σε AGEs, ιδιαίτερα όταν παρασκευάζονται σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες και για αρκετή διάρκεια και μάλιστα με κάποια μέθοδο που μειώνει την υγρασία, όπως είναι το γκριλ ή το τηγάνισμα. Αυτό προκύπτει όχι μόνο λόγω της αντίδρασης Maillard, αλλά και από την αντίδραση οξειδωμένων λιπιδίων με πρωτεΐνες προς σχηματισμό καρβοξυμεθυλολυσίνης (CML). Τρόφιμα χαμηλά σε λίπος και πλούσια σε υδατάνθρακες έχει φανεί να έχουν αρκετά χαμηλότερα επίπεδα AGEs, ενώ σε ό,τι αφορά μαγειρικές παρασκευές προτιμώνται το μαγείρεμα σε ατμό ή το βράσιμο καθώς

διατηρούν την υγρασία του τρόφιμου και συνιστάται όσο γίνεται η αποφυγή τυποποιημένων τροφίμων καθώς και έντονα καβουρδισμένων (χαρακτηριστικό ο στιγμιαίος καφές). Τέλος, προτείνεται και το μαρινάρισμα καθώς οδηγεί σε χαμηλή παραγωγή AGEs λόγω της μείωσης του pH [99].

ΜΕΡΟΣ Β’ - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των επιπέδων AGEs στον ορό ασθενών με ΙΦΝΕ και της συσχέτισης των AGEs με άλλους δείκτες που σχετίζονται με τη νόσο.

3.2 Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με συνεργασία του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και της μονάδας ΙΦΝΕ του IASO General και κατόπιν της έγκρισης του ερευνητικού πρωτοκόλλου από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Το πρωτόκολλο πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι του 1975.

Η μελέτη διήρκησε περίπου ένα χρόνο και συγκεκριμένα έλαβε χώρα το χρονικό διάστημα από τον Μάιο του 2016 έως τον Ιούνιο του 2017. Αρχικό βήμα ήταν η ανακοίνωση μέσω του συλλόγου ασθενών με NC ή EK και κατά την προσέλευσή τους οι εθελοντές έπρεπε να πληρούν τα εξής βασικά κριτήρια:

i. Επιβεβαιωμένη Νόσος Crohn ή Ελκώδης Κολίτιδα ύστερα από ενδοσκόπηση
ii. Ηλικία 18-67 έτη
iii. Ενημέρωση για τη συμμετοχή και έγγραφη συμφωνία

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Καλλιέργεια κοπράνων θετική σε εντερικά παθογόνα ή στο Clostridium difficile
- Χειρουργική επέμβαση ≤ 3 μήνες πριν την έρευνα
- Σύνδρομο βραχέως εντέρου
- Επιπλοκές όπως ενδοκοιλιακό απόστημα ή συρίγγιο με επιβεβαιωμένη ένδειξη αποστήματος
- Ειλεοστομία ή κολοστομία
- Τεχνητή διατροφή
- Κατάχρηση αλκοόλ ή/και ναρκωτικών ουσιών

- Λήψη συμπληρωμάτων διατροφής ≤ 6 μήνες πριν την έρευνα
- Προσκόλλησε σε χορτοφαγική ή μακροβιοτική δίαιτα 5 έτη πριν την έρευνα
- Ύπαρξη κακοήθειας 1 έτος πριν την έρευνα
- Εγκυμοσύνη ή θηλασμός

3.3 Στρατολόγηση ασθενών

Για τη διεξαγωγή της μελέτης πραγματοποιήθηκαν τα εξής βήματα:

i. Στρατολόγηση ασθενών με ΕΚ σε φάση έξαρσης ή ύφεσης, καθώς και ομάδας υγιών ατόμων

ii. Ενημέρωση σχετικά με τον σκοπό, το είδος της μελέτης, τη διαδικασία, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού από γαστρεντερολόγο και διαιτολόγο-διατροφολόγο

iii. Υπογραφή δελτίου συγκατάθεσης και προσωπικών δεδομένων

Ακολούθησε περαιτέρω συλλογή δεδομένων, παρουσία των γαστρεντερολόγων και διαιτολόγων-διατροφολόγων, χρήσιμων για τη μελέτη:

iv. Πλήρες ιατρικό ιστορικό:

- Δημογραφικά χαρακτηριστικά
- Ανθρωπομετρικές μετρήσεις
- Στοιχεία για κάπνισμα και αλκοόλ
- Στοιχεία για αλλεργίες
- Πλήρες ιστορικό της νόσου όπως ηλικία έναρξης συμπτωμάτων, εντόπιση, ενεργότητα, διάρκεια, ηλικία διάγνωσης, θεραπεία, εξωεντερικές εκδηλώσεις, χειρουργικές επεμβάσεις

v. Αιμοληψία 25 mL για διαχωρισμό κι απομόνωση πλάσματος και ορού, για:

- Γενικές εξετάσεις αίματος
- Βιοχημικές εξετάσεις
- Αξιολόγηση δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες
- Αξιολόγηση συγκέντρωσης βιταμινών

vi. Αναλυτικό διατροφικό ιστορικό

- Ανάκληση 24ώρου

- Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (short FFQ)

vii. Συμπλήρωση του Inflammatory Bowel Disease Questionnaire για εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΙΦΝΕ.

3.4 Εργαστηριακές αναλύσεις

Οι εργαστηριακές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν περιλάμβαναν:

i. Αιμοληψία, χρησιμοποιώντας vacutainer και με αντιπηκτικό παράγοντα και χωρίς, για την απομόνωση ορού και πλάσματος αντίστοιχα. Προκειμένου να απομονωθεί ο ορός, το vacutainer ύστερα από την παραμονή του σε θερμοκρασία δωματίου για 30’, φυγοκεντρείται για 10 λεπτά σε 3000 στροφές. Η πρόσληψη του υπερκείμενου ορού και του υποκείμενου πλάσματος γίνεται με πιπέτα Eppendorf 1,5 mL και στη συνέχεια ακολουθεί αποθήκευση στους -80°C.

ii. Γενική εξέταση αίματος και βιοχημικός έλεγχος, όπως αμυλάση, γλυκόζη, αλβουμίνη, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL), λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL), TAG, ινωδογόνο πλάσματος, SGPT/ALT, SGOT/AST, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γ-GT), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) μέσω ανάλυσης των δειγμάτων πλάσματος με βιοχημικό αναλυτή (BS 200E, MINDRAY).

iii. Μέτρηση επιπέδων μορίων φλεγμονής, όπως οι κυτταροκίνες Ιντερλευκίνη-6 (IL-6), Ιντερλευκίνη-10 (IL-10), Ιντερλευκίνη-17 (IL-17) με τη μέθοδο sandwich ELISA.

iv. Μέτρηση φλεγμονωδών δεικτών σε δείγμα κοπράνων, όπως καλπροτεκτίνη, λακτοφερίνη, λυσοζύμη και ντεφενσίνη με τη μέθοδο ELISA.

v. Μέτρηση δεικτών οξείδωσης, όπως oxLDL, MPO και AGEs με τη μέθοδο ELISA. Συγκεκριμένα τα AGEs μετρήθηκαν με το ab238539 AGE (Advanced Glycation End Products) Assay Kit της εταιρείας Abcam.

3.5 Μέθοδος ELISA

Η ELISA είναι μία Δοκιμασία Ενζυμο-Συζευγμένης Ανοσοπροσρόφησης και αποτελεί μία ποσοτική αναλυτική μέθοδο, υψηλής ευαισθησίας, για τον εντοπισμό της παρουσίας και της συγκέντρωσης μορίων χαμηλής συγκέντρωσης σε βιολογικά υγρά χρησιμοποιώντας ενζυμο-

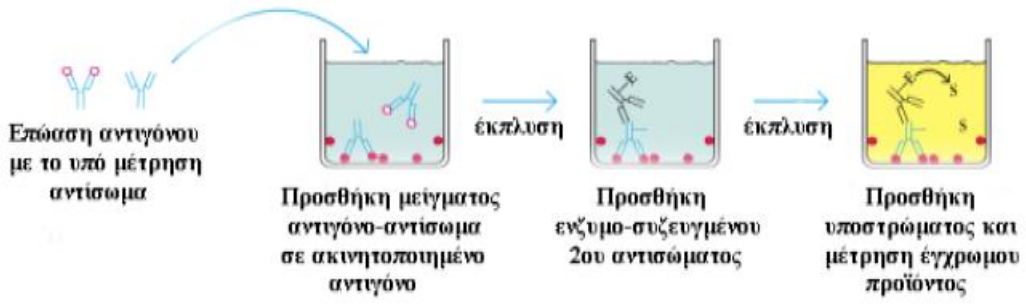
συζευγμένα αντισώματα και χρωμογόνο υπόστρωμα [111]. Τα μόρια αυτά μπορεί να είναι πεπτίδια/πρωτεΐνες, ορμόνες, βιταμίνες και φάρμακα, βρίσκονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις κι εμφανίζουν υψηλή εξειδίκευση στα αντιγόνα ή αντισώματα που έχουν αναπτυχθεί γι' αυτά. Η μέθοδος ELISA βασίζεται στην ειδική αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος. Έτσι χρησιμοποιώντας τη μέθοδο αυτή, όταν υπάρχει το αντιγόνο που είναι ειδικό για μια συγκεκριμένη ουσία μπορεί να προσδιοριστεί ο τύπος και η ποσότητα του αντισώματος κι όταν υπάρχει το αντίσωμα μπορεί να βρεθεί το αντίστοιχο αντιγόνο καθώς και η συγκέντρωσή του. Η μέθοδος ELISA αναπτύχθηκε από τους Engvall και Perlmann το 1971 [112]. Η μέθοδος ELISA μπορεί να διαφοροποιηθεί ως προς κάποια βήματα κι έτσι παρουσιάζει διαφορετικούς τύπους, όπως η έμμεση ELISA, η ELISA τύπου Sandwich, η ανταγωνιστική ELISA και η άμεση και η έμμεση κυτταρική ELISA.

Για όλους τους τύπους παρουσιάζονται κάποια βασικά στάδια:

(a) Πρόσδεση/ ακινητοποίηση αντιγόνου ή αντισώματος σε στερεά επιφάνεια (ανοσοπροσρόφηση). Ο χημικός δεσμός με προσκόλληση σε σφαιρίδια κυτταρίνης, αγαρόζης, πολυακρυλαμιδίου και η φυσική προσρόφηση με μία πλαστική επιφάνεια με υδρόφοβο δεσμό αποτελούν τους δύο εναλλακτικούς τρόπους της πρόσδεσης.
(b) Χρήση αντισωμάτων συζευγμένων με ένζυμα. Τα ένζυμα που χρησιμοποιούνται ευρέως γι' αυτό τον σκοπό είναι η ραφανική υπεροξειδάση (HRP), η αλκαλική φωσφατάση (AP) και η β-γαλακτοσιδάση (β-Gal).
(c) Πλύση για απομάκρυνση μη συζευγμένων αντιγόνων-αντισωμάτων.
(d) Χρήση χρωμογόνου υποστρώματος, το οποίο αντιδράει με το ένζυμο παράγοντας έτσι έγχρωμο προϊόν (φως ή φθορισμό).
(e) Η ανίχνευση και μέτρηση του προϊόντος, που μπορεί να πραγματοποιηθεί με φωταύγεια, φθορισμομετρία ή χρωματομετρία.

Στην παρούσα μελέτη, για την ανίχνευση του αντιγόνου χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ανταγωνιστικής ELISA. Η τεχνική της ανταγωνιστικής ELISA αναπτύχθηκε το 1976 από τον Yorde και τους συνεργάτες του [113] και χαρακτηρίζεται από τον ανταγωνισμό μεταξύ διαλυτού και ακινητοποιημένου σε στερεά επιφάνεια αντιγόνου για την πρόσδεση στο αντίσωμα. Έτσι, στην επιφάνεια των πηγαδιών (wells) μιας πλάκας μικροτιτλοδότησης προσροφάται το αντιγόνο (ή αντίσωμα), στη συνέχεια αφήνεται να αντιδράσει με το μείγμα που αποτελείται από

συγκεκριμένη ποσότητα αντισώματος (ή αντιγόνου) ιχνηθετημένου με ένζυμο και τον αναλυτή, αντιγόνο ή αντίσωμα που θα προσδιοριστεί. Στη συνέχεια τα πηγαδάκια ξεπλένονται και το κατάλληλο προς το ένζυμο υπόστρωμα προστίθεται με αποτέλεσμα την παραγωγή χρωματισμού, ο οποίος θα χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση της συγκέντρωσης. Η συγκέντρωση και ο προκύπτων χρωματισμός έχουν αντίστροφη σχέση, καθώς εάν η ποσότητα του αντιγόνου ή του αντισώματος που αναλύεται είναι χαμηλή στο δείγμα του ορού, λαμβάνεται υψηλή απορρόφηση, ενώ μεγαλύτερες ποσότητες προκαλούν χαμηλή απορρόφηση, διότι όσο υψηλότερη η συγκέντρωση του αναλύτη στο δείγμα, τόσο λιγότερο επισημασμένο αντίσωμα ή αντιγόνο θα δεσμευτεί στη στερεή φάση οπότε και η ενζυμική αντίδραση θα είναι περιορισμένη. [112].



Εικόνα 13. Σχηματική απεικόνιση Ανταγωνιστικής ELISA (προσαρμογή από R.A. Goldsby, T.J. Kindt, B.A. Osborne, J. Kuby, Immunology).

3.6 Προσδιορισμός AGEs στον ορό

3.6.1 Αρχή της μεθόδου

Στην παρούσα μελέτη, για τον εντοπισμό και τον ποσοτικό προσδιορισμό των AGEs του ορού ασθενών και υγιών ατόμων χρησιμοποιήθηκε το ab238539 AGE (Advanced Glycation End Products) Assay Kit της εταιρείας Abcam. Το πείραμα είναι βασισμένο στη μέθοδο της ανταγωνιστικής ELISA. Αναλυτικά, αρχικά γίνεται προσκόλληση αντιγόνων AGEs σε μικροβοθρία μια πλάκας μικροτιτλοδότησης. Στη συνέχεια, προστίθεται το αντιγόνο σε διαλυτή μορφή τη μία φορά του ορού του δείγματός μας (sample), την άλλη φορά του πρότυπου (standard) κι έπειτα προστίθεται το διάλυμα με το αντίσωμα ως προς τα AGEs. Το μείγμα συνεπωάζεται με το

ακινητοποιημένο σε στερεά επιφάνεια αντιγόνο, σε κατάλληλες συνθήκες ώστε να αναπτυχθεί ανταγωνισμός μεταξύ του διαλυτού αντιγόνου και του προσκολλημένου προς την επιφάνεια αντιγόνου για την πρόσδεση με το πρώτο αντίσωμα. Μετά την έκπλυση προστίθεται ένα δεύτερο αντίσωμα, ένα ενζυμο-συζευγμένο αντίσωμα, το HRP-αντίσωμα, ισότυπο του πρώτου αντισώματος, το οποίο αφήνεται με τη σειρά του για κάποια ώρα κάτω από κατάλληλες συνθήκες ώστε να προσδεθεί στο πρώτο αντίσωμα. Τέλος προστίθεται το κατάλληλο χρωμογόνο υπόστρωμα και ύστερα από μερικά λεπτά προστίθεται ειδικό διάλυμα για τον τερματισμό της αντίδρασης ενζύμου-υποστρώματος και μετριέται η απορρόφηση στα 450 nm.

3.6.2 Υλικά και εξοπλισμός

Υλικό	**Συνθήκες αποθήκευσης**
Πλάκα μικροτιτλοδότησης με μικροβοθρία	+4°C
Αντι-AGE αντίσωμα (1000X)	-20°C
Δευτερεύον αντίσωμα συζευγμένο με HRP (1000X)	+4°C
Διάλυμα αραίωσης (Assay Diluent)	+4°C
Διάλυμα έκπλυσης (10X) (Wash Buffer)	+4°C
Διάλυμα υποστρώματος (Substrate Solution)	+4°C
Διάλυμα για τη διακοπή ενζυμικής αντίδρασης (Stop Solution)	+4°C
AGE-BSA Standard	-20°C
AGE προσκόλλησης (AGE Conjugate)	-20°C
100X διάλυμα αραίωσης δείγματος προσκόλλησης (Conjugate Diluent)	-20°C

Εξοπλισμός:

- Συσκευή ανάγνωσης ταινιών Microwell με δυνατότητα ανάγνωσης στα 450 nm (620 nm προαιρετικό μήκος κύματος αναφοράς)
- Ρυθμιζόμενες μικροπιπέτες
- Tips για τις μικροπιπέτες
- Απιονισμένο νερό
- Οριζόντιος αναδευτήρας
- Αναδευτήρας vortex

3.6.3 Πρωτόκολλο

- Προετοιμασία microwells με προσκολλημένα AGEs
  1. Αραίωση του ειδικού διαλύματος που αραιώνει το δείγμα AGEs προσρόφησης (Conjugate Diluent) με PBS (φυσιολογικός ορός ρυθμισμένος με φωσφορικά)
     50 μL σε 4,95 mL αντίστοιχα
  2. Αραίωση του ορού με τα AGEs προσκόλλησης 1 mg/mL (AGE Conjugate) με PBS. 25 μL σε 2,475 mL αντίστοιχα.
  3. Ανάμιξη 10 μg/mL του AGE Conjugate που προέκυψε στο βήμα 3 με Conjugate Diluent που προέκυψε στο βήμα σε αναλογία 1:1 και προσθήκη 100 μL αυτού του μίγματος σε κάθε πηγαδάκι και επώαση μέχρι την επόμενη μέρα στους 4°C.
  4. Την επόμενη μέρα, αφαίρεση του υγρού από τα πηγαδάκια και ξέπλυμα δύο φορές με PBS. Χτύπημα της πλάκας μικροτιτλοδότησης με τα πηγαδάκια σε απορροφητικό χαρτί για να απομακρυνθεί η περίσσεια υγρασία.
  5. Προσθήκη 200 μL Assay Diluent (είναι ένα υγρό για να ''καθίσει'' στο χώρο γύρω από τα AGEs που έχουν προσροφηθεί στη στερεή επιφάνεια) σε κάθε πηγαδάκι και παραμονή για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.

- Αραίωση του Wash Buffer με απιονισμένο νερό 1:10 αραίωση.
- Αραίωση Αντι-AGE αντισώματος 1:1000 με Assay Diluent και δευτερεύοντος αντισώματος 1:1000 με Assay Diluent.

6. Προσθήκη 50 μL του δείγματος ορού ή AGE-BSA standard στα πηγαδάκια που περιέχουν τα προσκολλημένα AGEs. Τα άγνωστα δείγματα αραιώνονται με 1X PBS που περιέχει 0,1 % BSA, πριν την προσθήκη. Επώαση για 10’ σε θερμοκρασία δωματίου σε οριζόντιο αναδευτήρα.
7. Προσθήκη 50 μL διαλύματος αντι-AGE αντισώματος (αυτό που προέκυψε από την αραίωση) σε κάθε μικροβοθρίο, επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα στον οριζόντιο αναδευτήρα.
8. Σχολαστική πλύση 3 φορές με 250 μL Wash Buffer. Μετά την τελευταία πλύση χτύπημα της μικροπλάκας με τα πηγαδάκια πάνω σε απορροφητικό χαρτί για να φύγει το περίσσιο wash buffer.
9. Προσθήκη 100 μL διαλύματος δευτερεύοντος αντισώματος (αυτό που προέκυψε από την αραίωση) σε όλα τα πηγαδάκια και επώαση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου στον οριζόντιο αναδευτήρα.
10. Πλύση 3 φορές των μικροβοθρίων όπως έγινε στο βήμα 8.
11. Διάλυμα υποστρώματος, το οποίο έχει έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται σε ποσότητα των 100 μL σε κάθε πηγαδάκι και ακολουθεί επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 2-20 λεπτά στον οριζόντιο αναδευτήρα.
12. Διακοπή της ενζυμικής αντίδρασης με την προσθήκη 100 μL ειδικού Stop Solution σε κάθε πηγαδάκι. Τα αποτελέσματα πρέπει να ελεγχθούν αμέσως.
13. Μέτρηση απορρόφησης κάθε μικροβοθρίου σε ειδικό αναγνώστη μικροπλάκας σε μήκος κύματος 450 nm.

- Προετοιμασία Διαλύματος Standard

Το AGE-BSA Standard δημιουργείται σε διάφορες συγκεντρώσεις από 0 έως 100 μg/mL, μέσω της αραίωσης του AGE-BSA Standard στο Assay Diluent, όπως φαίνεται παρακάτω

Standard	**1 mg/ml AGE-BSA Standard (μL)**	**Assay Diluent (μL)**	**AGE-BSA (μg/mL)**
1	40	360	100

2	200 of standard #1	200	50
3	200 of standard #2	200	25
4	200 of standard #3	200	12,5
5	200 of standard #4	200	6,25
6	200 of standard #5	200	3,13
7	200 of standard #6	200	1,56
8	200 of standard #7	200	0,78
9	200 of standard #8	200	0,39
10	0	200	0

3.7 Στατιστική επεξεργασία

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 21.0 και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε p = 0.05. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν σαν Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση (Μ.Ο. ± Τ.Α.). Για τον έλεγχο της κατανομής των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος Kolmogorov-Smirnov. Η σύγκριση των μέσων όρων πραγματοποιήθηκε με το Independent Sample T test για όσες μεταβλητές ακολουθούσαν κανονική κατανομή και με Mann-Witney U test για όσες δεν ακολουθούσαν. Για περισσότερες από δυο ποσοτικές μεταβήτές εφαρμόστηκαν Kruskall-Wallis και Oneway Anova για παραμετρικές και μη μεταβλητές αντίστοιχα. Ο έλεγχος συσχέτισης των ποσοτικών μεταβλητών έγινε με τη μέθοδο κατά Spearman.

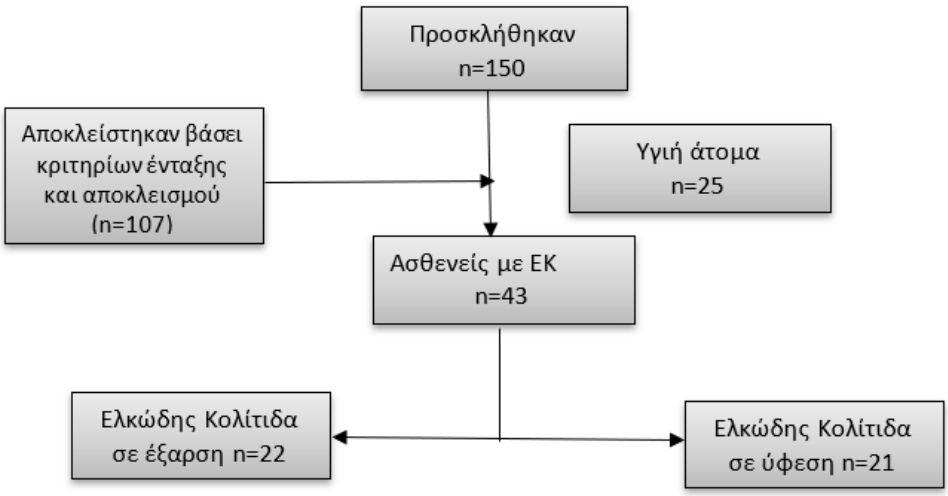
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι πολύπλοκες, πολυπαραγοντικές, ανοσολογικές διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα και χαρακτηρίζονται από χρόνια

υποτροπιάζουσα φλεγμονή. Η ακριβής αιτιοπαθογένεια ακόμα παραμένει άγνωστη και θεωρείται ότι είναι ένα αποτέλεσμα συνδυασμού γενετικών, περιβαλλοντικών, ανοσολογικών παραγόντων συνδυαστικά με το εντερικό μικροβίωμα του κάθε ατόμου ξεχωριστά [80].

Το έντερο έρχεται συνεχώς αντιμέτωπο με επιβλαβείς και με ευεργετικούς μικροοργανισμούς, αντιγόνα τροφίμων και ξενοβιοτικά, ενώ είναι ενισχυμένο με κύτταρα του ανοσοποιητικού που ρυθμίζουν την ισορροπία μεταξύ προ- και αντιφλεγμονωδών απαντήσεων. Ανάμεσα στις ουσίες που διαταράσσουν τις ισορροπίες πέρα από τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) και αζώτου (RNS) συμπεριλαμβάνονται και τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία είναι γνωστό ότι τόσο ο σχηματισμός τους όσο και η δράση τους συνδέονται με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή [91].

Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η παρουσία AGEs στον ορό και η σύγκριση της παρουσίας τους και των επιπέδων τους σε δείγμα ορού υγιών ατόμων και ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα καθώς και η συσχέτισή τους με άλλους δείκτες της νόσου. Συγκεκριμένα, η μελέτη αποτελεί μέρος της μελέτης IBD-GR και προσκλήθηκαν αρχικά 150 άτομα, εκ των οποίων οι 43 βρέθηκαν με ενεργό Ελκώδη Κολίτιδα και οι 25 ήταν υγιείς. Παρακάτω παρατίθεται το διάγραμμα ροής ατόμων της μελέτης.



Εικόνα 14. Διάγραμμα ροής δείγματος μελέτης

	Νόσος σε έξαρση (n=22)	Νόσος σε ύφεση (n=21)	Υγιή άτομα (n=25)
Φύλο			
(Γυναίκες:Άνδρες)	12:10	10:11	13:11
Ηλικία (έτη)			
Mean ± SD	39,9±14,1	38±9,5	29,5±12,3
ΔΜΣ (kg/m^2)			
Mean ± SD	25,2±6,7	23,9±2,9	23,5±4,2
<18,5	1	0	0
18,5-24,9	13	15	16
25-29,9	4	6	6
>30	4	1	3
Καπνίζοντες/μη καπνίζοντες	4:17	9:11	-
Εντοπισμός νόσου			
Αριστερό κόλον	6	5	
Πανκολίτιδα	12	11	-
Άλλο	4	5	
Διάρκεια (έτη)			
	9,5±7,6	8,3±6,2	-
IBDQ			

Mean ± SD	143,7±30,7	178,8±31,2	-
MAYO			
Mean ± SD	4±1,8	0,7±0,5	-

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά δείγματος

	Ασθενείς με ΕΚ	**Υγιείς**	**p**
AGEs (g/mL)	34,4±53	21,9±14,6	0,413

Πίνακας 6. Σύγκριση επιπέδων AGEs στον ορό μεταξύ υγιών ατόμων κι ασθενών με ΕΚ.

Αξιολογώντας τα επίπεδα AGEs στον ορό ασθενών με ΕΚ και των υγιών ατόμων, δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά.

	Νόσος σε έξαρση	**Νόσος σε ύφεση**	**p**
AGEs (g/mL)	48,6±73,5	21,2±15,6	0,186

Πίνακας 7. Σύγκριση επιπέδων AGEs στον ορό μεταξύ ασθενών σε έξαρση της νόσου και σε ύφεση.

Η ΕΚ παρουσιάζει εναλλασσόμενες φάσεις υποτροπής και ύφεσης. Έτσι ύστερα από τη διερεύνηση για την ύπαρξη διαφοράς στα επίπεδα των AGEs ορού μεταξύ ασθενών και υγιών, έγινε έλεγχος για διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς που βρίσκονται σε φάση έξαρσης της νόσου και σε ασθενείς που βρίσκονται στη φάση της ύφεσης. Τελικά, παρατηρήθηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στα επίπεδα των AGEs των ασθενών σε ύφεση και των ασθενών σε έξαρση.

	Νόσος σε έξαρση	Νόσος σε ύφεση	Υγιείς	p
AGEs (g/mL)	48,6±73,5	21,2±15,6	21,9±14,6	0,204

Πίνακας 8. Σύγκριση επιπέδων AGEs στον ορό μεταξύ υγιών ατόμων, ασθενών σε έξαρση κι ασθενών σε ύφεση της ΕΚ.

Δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα AGEs ορού των ατόμων του δείγματος που βρίσκονται στην κατάσταση ύφεσης της νόσου, στην κατάσταση έξαρσης και της ομάδας των υγιών ατόμων, όπως θα αναμέναμε. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το οξειδωτικό στρες που αποτελεί έναν βασικό παράγοντα της παθοφυσιολογίας των ΙΦΝΕ γενικότερα και της ΕΚ ειδικότερα και εκφράζεται με τα AGEs τα οποία θεωρούνται επιβλαβή ως προς τους ιστούς λόγω ακριβώς της προ-οξειδωτικής και φλεγμονώδους δράσης τους. Έτσι θα αναμέναμε διαφορετικά αποτελέσματα, είτε μεταξύ των διαφόρων φάσεων της νόσου, είτε ακόμη περισσότερο μεταξύ υγιών και ασθενών. Πιθανότατα, να φταίει το μικρό δείγμα που συμμετείχε στην πειραματική διαδικασία ή να γίνανε κάποια πειραματικά σφάλματα.

	Νόσος σε έξαρση	Νόσος σε ύφεση	
Παράμετρος	**Mean±SD**	**Mean±SD**	**p**
CRP (mg/L)	3,8±5,0	3,2±5,5	0,721
IL-6 (pg/mL)	5.1±7.92	6.5±7.73	0,495
IL-10 (pg/mL)	5.8±2.4	7.1±4.52	0,856
IL-17 (pg/mL)	17.1±6.83,4	28.0±15.82,4	0,391
FECAL DEFANSIN (ng/g)	26,8±30,3	32,5±24,6	0,651
FECAL LYSOZYME (μg/g)	26,4±35,3	12,9±12,6	0,115

FECAL LACTOFERRIN (μg/g)	136,8±126,6	173,4±286,1	0,624
FECAL CALPROTECTIN (μg/g)	2870,2±5812,1	925,1±1022,3	0,148
MPO (ng/mL)	713,6±556,9	900,0±671,0	0,338
Urid acid (mg/dL)_0	5,7±6,3	4,3±1,1	0,350

Πίνακας 9. Επίπεδα δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης σε ασθενείς στην έξαρση της ΕΚ και σε ασθενείς στην ύφεση της ΕΚ.

Δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης ανάμεσα σε ασθενείς που βρίσκονται στη φάση έξαρσης της νόσου και σε ασθενείς που βρίσκονται στη φάση της ύφεσης. Στατιστικώς σημαντική διαφορά θα αναμέναμε στα επίπεδα της CRP, καθώς αποτελεί έναν σημαντικό δείκτη φλεγμονής και συμπεριλαμβάνεται στις βασικές αρχικές εξετάσεις που γίνονται στα πλαίσια της διάγνωσης. Αυτό ίσως εξηγείται επειδή τα επίπεδά της θεωρείται ότι είναι πιο συχνά αυξημένα σε ασθενείς με Νόσο Crohn ή σε έντονα φλεγμονώδεις καταστάσεις της ΕΚ, πιθανότατα με επιπλοκές [114].

Άλλοι δείκτες που θα αναμέναμε να έχουν στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδά τους μεταξύ των δύο φάσεων της νόσου είναι η καλπροτεκτίνη και η λακτοφερίνη, καθώς μαζί με τη CRP, αποτελούν σημαντικούς βιοδείκτες που μαρτυρούν την ύπαρξη φλεγμονής στο έντερο και χρησιμοποιούνται τόσο για τη διάγνωση όσο και για την πρόβλεψη και τον προσδιορισμό της βαρύτητας της φλεγμονής [114, 115].

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
ΔΜΣ (kg/m²)	-0,071	0,671

Διάρκεια νόσου (έτη)	-0,357	0,068
IBDQ	-0,078	0,700
MAYO	0,295	0,136

Πίνακας 10. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με ανθρωπομετρικούς δείκτες και δείκτες σχετιζόμενους με τη νόσο.

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
ΔΜΣ (kg/m^2)	-0,168	0,583
Διάρκεια νόσου (έτη)	-0,361	0,225
IBDQ	-0,498	0,083
MAYO	-0,109	0,723

Πίνακας 11. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με διάφορους ανθρωπομετρικούς δείκτες και δείκτες σχετιζόμενους με τη νόσο στη φάση έξαρσης.

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
ΔΜΣ (kg/m^2)	-0,112	0,702
Διάρκεια νόσου (έτη)	-0,465	0,094

IBDQ	-0,081	0,782
MAYO	-0,194	0,506

Πίνακας 12. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με διάφορους ανθρωπομετρικούς δείκτες και δείκτες σχετιζόμενους με τη νόσο στη φάση ύφεσης.

Αφού έγινε η διερεύνηση αν υπάρχει κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στα επίπεδα των AGEs και την περαιτέρω διερεύνηση για άλλους δείκτες φλεγμονής και οξείδωσης ανάμεσα στις ομάδες των υγιών και των ασθενών, έγινε αξιολόγηση της συσχέτισης κάποιων άλλων δεικτών με τα επίπεδα AGEs ανά περίπτωση. Έτσι, από τους παραπάνω πίνακες δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική συσχέτιση των επιπέδων AGEs με δείκτες όπως η διάρκεια της νόσου, η ποιότητα ζωής όπως προκύπτει από το IBDQ, ο δείκτης μάζας σώματος ή το MAYO σκορ.

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
AMYLASE (iu/L)	0,528	0,060
CRP (mg/L)	0,206	0,303
FIBRINOGEN (mg/dL)	-0,225	0,268
TOTAL BILIRUBIN (mg/dL)	0,152	0,458
DIRECT BILIRUBIN (mg/dL)	0,263	0,194
GLUCOSE (mg/dL)	0,375	0,059
UREA (mg/dL)	0,331	0,099
TOTAL CHOL (mg/dL)	0,316	0,116
HDL (mg/dL)	0,385	0,052
LDL (mg/dL)	0,172	0,401

TRIGLYCERIDES (mg/dL)	-0,009	0,965
ALBUMIN (g/dL)	-0,300	0,145
SGOT/AST (iu/L)	0,321	0,118
SGPT/ALT (iu/L)	0,247	0,233
γ-GT (iu/L)	0,241	0,246
ALKALINE PHOSPHATASE (iu/L)	-0,069	0,743
LACTATE DEHYDROGENASE (U/L)	-0,068	0,748

Πίνακας 13. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με βιοχημικούς δείκτες στην ΕΚ.

Δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική συσχέτιση των επιπέδων AGEs με βιοχημικούς δείκτες στον ορό ασθενών με ΕΚ.

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
AMYLASE (iu/L)	0,788	**0,002**
CRP (mg/L)	-0,187	0,541
FIBRINOGEN (mg/dL)	-0,692	**0,013**
TOTAL BILIRUBIN (mg/dL)	-0,042	0,897
DIRECT BILIRUBIN (mg/dL)	0,182	0,572
GLUCOSE (mg/dL)	0,382	0,197
UREA (mg/dL)	0,818	**0,001**
TOTAL CHOL (mg/dL)	0,236	0,437

HDL (mg/dL)	0,538	0,058
LDL (mg/dL)	0,058	0,851
TRIGLYCERIDES (mg/dL)	-0,193	0,528
ALBUMIN (g/dL)	0,122	0,706
SGOT/AST (iu/L)	-0,330	0,294
SGPT/ALT (iu/L)	0,236	0,461
γ-GT (iu/L)	-0,004	0,991
ALKALINE PHOSPHATASE (iu/L)	0,070	0,829
LACTATE DEHYDROGENASE (U/L)	0,077	0,812

Πίνακας 14. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με βιοχημικούς δείκτες στη φάση έξαρσης της ΕΚ.

Στους ασθενείς που βρίσκονται στη φάση έξαρσης της νόσου υπάρχει στατιστικά σημαντική, θετική, ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων AGEs και της αμυλάσης του ορού. Η αμυλάση είναι ένζυμο που βρίσκεται κατά βάση στο πάγκρεας και τους σιελογόνους αδένες και διασπά τους υδατάνθρακες. Όταν η αμυλάση του ορού αυξάνεται πολύ, συνδέεται με διάφορα άλλα μόρια όπως πολυσακχαρίτες ή ανοσοσφαιρίνες και έτσι αδυνατεί να απεκκριθεί από τους νεφρούς, με αποτέλεσμα να αυξάνεται στο αίμα προκαλώντας μακρο-αμυλασαιμία. Έχει φανεί σε μελέτες ότι είναι συνήθης η μακρο-αμυλασαιμία στην ΕΚ [116]. Επιπροσθέτως, όταν υπάρχουν αυξημένα και ιδίως για παρατεταμένη διάρκεια σάκχαρα τότε ευνοείται η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών με αποτέλεσμα τον σχηματισμό AGEs [117].

Στατιστικά σημαντική, αρνητική συσχέτιση των επιπέδων AGEs υπάρχει με το ινωδογόνο. Το ινωδογόνο είναι ένα πολυπεπτίδιο που βιοσυντίθεται στο ήπαρ και ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Τα χαμηλά επίπεδα του ινωδογόνου μπορούν να μαρτυρούν κάποια αναιμία, έντονες αιμορραγίες ή έναν σοβαρό υποσιτισμό. Έτσι σε μία κατάσταση όπου η νόσος της ΕΚ βρίσκεται στην έξαρσή της, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε για τους προαναφερθέντες λόγους αύξηση επιπέδων AGEs στον ορό, αλλά μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου [118].

Τέλος, στατιστικά σημαντική, θετική και ισχυρή συσχέτιση παρουσιάζεται μεταξύ επιπέδων AGEs και της ουρίας. Η ουρία ορού συμπεριλαμβάνεται στις αρχικές εξετάσεις που πραγματοποιούνται κατά τη διάγνωση, συνήθως συνδυαστικά με την κρεατινίνη. Η ουρία διαχειρίζεται και απεκκρίνεται από τους νεφρούς, οπότε κάποια διαταραχή της, συνήθως μαρτυρά βλάβη στους νεφρούς, ωστόσο διαταραχή των επιπέδων της παρατηρείται και στην ενεργό αιμορραγία του πεπτικού συστήματος (αυξημένα επίπεδα) ή σε σοβαρό υποσιτισμό (χαμηλά επίπεδα).

Η CRP που θα αναμέναμε να έχει κάποια στατιστικά σημαντική, θετική συσχέτιση με τα επίπεδα AGEs, καθότι γίνεται αναφορά στη φάση έξαρσης της ΕΚ, δεν παρουσιάζει αυτή τη συσχέτιση, πιθανότατα γιατί τα επίπεδά της τείνουν να διαταράσσονται συχνά στις επιπλοκές όπως συρίγγια, αποστήματα και διατρήσεις, κάτι που αποτέλεσε κριτήριο απόκλισης στη μελέτη [119].

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
AMYLASE (iu/L)	0,493	0,073
CRP (mg/L)	0,340	0,234
FIBRINOGEN (mg/dL)	-0,266	0,358
TOTAL BILIRUBIN (mg/dL)	0,209	0,474
DIRECT BILIRUBIN (mg/dL)	0,274	0,343
GLUCOSE (mg/dL)	0,300	0,320
UREA (mg/dL)	-0,244	0,422
TOTAL CHOL (mg/dL)	0,433	0,140
HDL (mg/dL)	0,369	0,215
LDL (mg/dL)	0,379	0,201

TRIGLYCERIDES (mg/dL)	-0,019	0,950
ALBUMIN (g/dL)	-0,284	0,346
SGOT/AST (iu/L)	-0,261	0,388
SGPT/ALT (iu/L)	0,298	0,324
γ-GT (iu/L)	0,368	0,215
ALKALINE PHOSPHATASE (iu/L)	-0,220	0,470
LACTATE DEHYDROGENASE (U/L)	-0,280	0,354

Πίνακας 15. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με βιοχημικούς δείκτες στη φάση ύφεσης της ΕΚ.

Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων AGEs με διάφορους βιοχημικούς δείκτες στη φάση της ύφεσης της ΕΚ. Έτσι παρατηρείται η συσχέτιση των επιπέδων AGEs με κάποιους βιοχημικούς δείκτες αναλόγως εάν η νόσος βρίσκεται στην υποτροπή ή την ύφεση, καθώς δείκτες που στη φάση έξαρσης συσχετίστηκαν με τα επίπεδα AGEs, τώρα που η κατάσταση έχει βελτιωθεί δε φαίνεται να συσχετίζονται. Συνεπώς φαίνεται η σημασία της σοβαρότητας της νόσου.

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
IL-6 (pg/mL)	-0,231	0,256
IL-10 (pg/mL)	0,396	**0,050**
IL-17 (pg/mL)	-0,395	0,062
FECAL DEFENSIN (ng/g)	0,493	0,073

FECAL LYSOZYME (ng/g)	0,165	0,421
FECAL LACTOFERRIN (μg/g)	0,007	0,975
FECAL CALPROTECTIN (μg/g)	0,248	0,223

Πίνακας 16. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες φλεγμονής στην ΕΚ.

Κατά τον έλεγχο της συσχέτισης των επιπέδων AGEs του ορού με δείκτες φλεγμονής ορού και κοπράνων ασθενών με ΕΚ, παρατηρείται στατιστικώς σημαντική, θετική, μέτρια συσχέτιση των επιπέδων AGEs με την ιντερλευκίνη 10. Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο καθώς η ιντερλευκίνη-10 αποτελεί έναν αντιφλεγμονώδη παράγοντα. Επιπροσθέτως, η αλληλεπίδραση των AGEs με τους υποδοχείς τους σε διάφορα κύτταρα όπως μακροφάγα κ.λπ. ενεργοποιούν ένα μονοπάτι κυτταροκινών [120] [121].

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
IL-6 (pg/mL)	-0,336	0,286
IL-10 (pg/mL)	0,555	0,077
IL-17 (pg/mL)	-0,385	0,216
FECAL DEFENSIN (ng/g)	0,643	0,119
FECAL LYSOZYME (ng/g)	-0,042	0,897
FECAL LACTOFERRIN (μg/g)	-0,212	0,556
FECAL CALPROTECTIN (μg/g)	0,021	0,948

Πίνακας 17. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες φλεγμονής στη φάση έξαρσης της ΕΚ.

Δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική συσχέτιση των επιπέδων AGEs με τους δείκτες φλεγμονής στη φάση της έξαρσης της ΕΚ. Θα αναμέναμε να δούμε κάποια συσχέτιση ιδίως με την καλπροτεκτίνη και τη λακτοφερίνη καθώς θεωρούνται σημαντικοί δείκτες της φλεγμονής.

Επιπροσθέτως, η φλεγμονή, που πυροδοτείται από το οξειδωτικό στρες, ουσιαστικά βασίζεται στην ανισορροπία μεταξύ προφλεγμονωδών (όπως IL-6, IL-17) και αντιφλεγμονωδών (όπως IL-10) κυτταροκινών, οπότε στη φάση έξαρσης θα περιμέναμε κάποια συσχέτιση κι άλλων δεικτών με τα επίπεδα AGEs [121].

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
IL-6 (pg/mL)	-0,081	0,782
IL-10 (pg/mL)	0,363	0,203
IL-17 (pg/mL)	-0,482	0,133
FECAL DEFENSIN (ng/g)	0,679	0,094
FECAL LYSOZYME (ng/g)	0,099	0,737
FECAL LACTOFERRIN (μg/g)	-0,127	0,709
FECAL CALPROTECTIN (μg/g)	0,305	0,288

Πίνακας 18. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες φλεγμονής στη φάση ύφεσης της ΕΚ.

Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων AGEs και των δεικτών φλεγμονής ούτε στη φάση της έξαρσης, ούτε και στη φάση ύφεσης της νόσου.

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
Lagtime (s)	0,120	0,587
oxLDL (U/L)	-0,067	0,855

Uric (mg/dL)	-0,099	0,631

Πίνακας 19. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες οξείδωσης στην ΕΚ.

Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση των AGEs με δείκτες οξείδωσης όπως το ουρικό οξύ, ο χρόνος αντίστασης του ορού στην οξείδωση (Lagtime) και η οξειδωμένη LDL (oxLDL).

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
Lagtime (s)	-0,273	0,446
oxLDL (U/L)	-0,067	0,855
Uric (mg/dL)	-0,271	0,395

Πίνακας 20. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες οξείδωσης στη φάση έξαρσης της ΕΚ.

Παράμετρος	**AGEs (μg/mL)**	
	Correlation Coefficient	**Sig**
Lagtime (s)	0,390	0,188
oxLDL (U/L)	-	-
Uric (mg/dL)	0,059	0,840

Πίνακας 21. Συσχέτιση επιπέδων AGEs με δείκτες οξείδωσης στη φάση ύφεσης της ΕΚ.

Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων AGEs με τους δείκτες οξείδωσης ούτε στη φάση έξαρσης, ούτε στη φάση ύφεσης της Ελκώδους Κολίτιδας.

Το ουρικό οξύ θεωρείται μία ενδογενής αντιοξειδωτική ουσία που συμβάλλει στον έλεγχο των ελευθέρων ριζών μέσω της εξουδετέρωσής τους, ιδίως των ριζών υπεροξειδίου και υπεροξειδίου του υδρογόνου [122].

Η σημαντική σχέση των AGEs με το οξειδωτικό στρες και την παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) είναι γνωστή πλέον. Σε συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού στρες, αυξάνεται η παραγωγή των AGEs τα οποία συσσωματώνονται σε ιστικές πρωτεΐνες, από την άλλη τα AGEs προάγουν την περαιτέρω παραγωγή των οξειδωτικών ριζών, μέσω της έκλυσης ριζών υπεροξειδίου εξαιτίας της αυτό-οξείδωσής τους στα μονοπύρηνα, αλλά και μέσω της ελάττωσης της δραστικότητας διαφόρων αντιοξειδωτικών ενζύμων. Συνεπώς, θα αναμέναμε περισσότερα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τη διαφορά των επιπέδων AGEs στον ορό ασθενών και υγιών ατόμων, καθώς και τη συσχέτισή τους με άλλους παράγοντες, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος. Ωστόσο, βρήκαμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων AGEs με μερικούς δείκτες που μαρτυρούν κάποιου είδους φλεγμονή οφειλόμενη στο οξειδωτικό στρες και μάλιστα στο δείγμα των ατόμων που νοσούν και ιδίως αυτών που βρίσκονται στη φάση της έξαρσης. Έτσι καταλήγουμε στο ότι χρειάζεται να γίνουν περαιτέρω έρευνες, πιθανότατα με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, καθώς η επιβεβαιωμένη συσχέτιση των AGEs με την ΕΚ θα δημιουργούσε ευκαιρία για νέα έρευνα σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ahluwalia, B., et al., *Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies.* Scand J Gastroenterol, 2018. **53**(4): p. 379-389.

2. Ordás, I., et al., *Ulcerative colitis.* Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1606-19.

3. Conrad, K., D. Roggenbuck, and M.W. Laass, *Diagnosis and classification of ulcerative colitis.* Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 463-6.

4. Van Assche, G., et al., *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis.* J Crohns Colitis, 2010. **4**(1): p. 7-27.

5. Taylor-Robinson, R.J.A.S.D., *Mosby's Color Atlas and Text of Gastroenterology and Liver Disease*. 2001.

6. Head, K.A. and J.S. Jurenka, *Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis--pathophysiology and conventional and alternative treatment options.* Altern Med Rev, 2003. **8**(3): p. 247-83.

7. Magro, F., et al., *Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts.* Inflamm Bowel Dis, 2012. **18**(3): p. 573-83.

8. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review.* Gastroenterology, 2012. **142**(1): p. 46-54.e42; quiz e30.

9. Cho, J.H. and C.T. Weaver, *The genetics of inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 2007. **133**(4): p. 1327-39.

10. Sairenji, T., K.L. Collins, and D.V. Evans, *An Update on Inflammatory Bowel Disease.* Prim Care, 2017. **44**(4): p. 673-692.

11. Loftus, E.V., Jr. and W.J. Sandborn, *Epidemiology of inflammatory bowel disease.* Gastroenterol Clin North Am, 2002. **31**(1): p. 1-20.

12. Bernstein, C.N., et al., *World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010.* Inflamm Bowel Dis, 2010. **16**(1): p. 112-24.

13. Kaplan, G.G., et al., *The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology.* J Can Assoc Gastroenterol, 2019. **2**(Suppl 1): p. S6-s16.

14. Ungaro, R., et al., *Ulcerative colitis.* Lancet, 2017. **389**(10080): p. 1756-1770.

15. Qin, J., et al., *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.* Nature, 2010. **464**(7285): p. 59-65.

16. Andoh, A., et al., *Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis.* J Gastroenterol, 2011. **46**(4): p. 479-86.

17. Martinez, C., et al., *Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission.* Am J Gastroenterol, 2008. **103**(3): p. 643-8.

18. Zhang, Y.Z. and Y.Y. Li, *Inflammatory bowel disease: pathogenesis.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(1): p. 91-9.

19. Porter, C.K., et al., *Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 2008. **135**(3): p. 781-6.

20. Mahid, S.S., et al., *Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis.* Mayo Clin Proc, 2006. **81**(11): p. 1462-71.

21. Beaugerie, L., et al., *Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis.* Am J Gastroenterol, 2001. **96**(7): p. 2113-6.

22. Danese, S., M. Sans, and C. Fiocchi, *Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors.* Autoimmun Rev, 2004. **3**(5): p. 394-400.

23. Godet, P.G., G.R. May, and L.R. Sutherland, *Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease.* Gut, 1995. **37**(5): p. 668-73.

24. ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ Κ. ΒΩΡΟΣ, Ι.Β., ΘΕΟΔΟΣΗΣ ΘΕΟΔΟΣΟΠΟΥΛΟΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΚΙΟΚΑΣ, *ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ (2Η ΕΚΔΟΣΗ)*. 2014: ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ.

25. Ananthakrishnan, A.N., *Epidemiology and risk factors for IBD.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. **12**(4): p. 205-17.

26. Shivashankar, R. and J.D. Lewis, *The Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease.* Curr Gastroenterol Rep, 2017. **19**(5): p. 22.

27. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases.* Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-94.

28. Forbes, A., et al., *ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease.* Clin Nutr, 2017. **36**(2): p. 321-347.

29. Bailey, M.T., et al., *Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation.* Brain Behav Immun, 2011. **25**(3): p. 397-407.

30. Sonnenberg, A., *Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees.* Gut, 1990. **31**(9): p. 1037-40.

31. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. **11**(8): p. 965-71.

32. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2014. **12**(11): p. 1879-86.

33. Shouval, D.S. and P.A. Rufo, *The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review.* JAMA Pediatr, 2017. **171**(10): p. 999-1005.

34. Silverberg, M.S., et al., *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology.* Can J Gastroenterol, 2005. **19 Suppl A**: p. 5a-36a.

35. Damjanov, I., *PATHOPHYSIOLOGY*. 2008: ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.

36. Francone, T.D. and B. Champagne, *Considerations and complications in patients undergoing ileal pouch anal anastomosis.* Surg Clin North Am, 2013. **93**(1): p. 107-43.

37. Levine, J.S. and R. Burakoff, *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.* Gastroenterol Hepatol (N Y), 2011. **7**(4): p. 235-41.

38. Vavricka, S.R., et al., *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease.* Inflamm Bowel Dis, 2015. **21**(8): p. 1982-92.

39. Sandborn, W.J., et al., *Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.* Inflamm Bowel Dis, 2001. **7**(3): p. 192-201.

40. Gajendran, M., et al., *A comprehensive review and update on ulcerative colitis().* Dis Mon, 2019. **65**(12): p. 100851.

41. Lennard-Jones, J.E., et al., *Assessment of severity in colitis: a preliminary study.* Gut, 1975. **16**(8): p. 579-84.

42. Dignass, A., et al., *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management.* J Crohns Colitis, 2012. **6**(10): p. 991-1030.

43. Annese, V., et al., *European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease.* J Crohns Colitis, 2013. **7**(12): p. 982-1018.

44. Kornbluth, A. and D.B. Sachar, *Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.* Am J Gastroenterol, 2010. **105**(3): p. 501-23; quiz 524.

45. Cohen, J.L., et al., *Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis.* Dis Colon Rectum, 2005. **48**(11): p. 1997-2009.

46. Feuerstein, J.D. and A.S. Cheifetz, *Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management.* Mayo Clin Proc, 2014. **89**(11): p. 1553-63.

47. Sandhu, A., et al., *Self-Screening for Malnutrition Risk in Outpatient Inflammatory Bowel Disease Patients Using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST).* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016. **40**(4): p. 507-10.

48. Sawczenko, A. and B.K. Sandhu, *Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland.* Arch Dis Child, 2003. **88**(11): p. 995-1000.

49. Wędrychowicz, A., A. Zając, and P. Tomasik, *Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review.* World J Gastroenterol, 2016. **22**(3): p. 1045-66.

50. Klein, S., et al., *The metabolic impact of active ulcerative colitis. Energy expenditure and nitrogen balance.* J Clin Gastroenterol, 1988. **10**(1): p. 34-40.

51. Brown, A.C., S.D. Rampertab, and G.E. Mullin, *Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **5**(3): p. 411-25.

52. Reinisch, W., et al., *State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease.* J Crohns Colitis, 2013. **7**(6): p. 429-40.

53. Forbes, A., et al., *Corrigendum to "ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease" [Clinical Nutrition 36 (2017) 321-347].* Clin Nutr, 2019. **38**(3): p. 1486.

54. Bischoff, S.C., et al., *ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease.* Clin Nutr, 2020. **39**(3): p. 632-653.

55. Nguyen, G.C., T.A. Laveist, and S.R. Brant, *The utilization of parenteral nutrition during the in-patient management of inflammatory bowel disease in the United States: a national survey.* Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(11-12): p. 1499-507.

56. Lochs, H., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology.* Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 260-74.

57. Ζαμπέλας, Α., *Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία παθολογίας*. 2011: BROKEN HILL.

58. Weimann, A., et al., *ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery.* Clin Nutr, 2017. **36**(3): p. 623-650.

59. Cohen, A.B., et al., *Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease.* Dig Dis Sci, 2013. **58**(5): p. 1322-8.

60. Zvirbliene, A., et al., *[Dietary characteristics of patients with inflammatory bowel diseases].* Medicina (Kaunas), 2006. **42**(11): p. 895-9.

61. Sagar, P.M., et al., *Acute pouchitis and deficiencies of fuel.* Dis Colon Rectum, 1995. **38**(5): p. 488-93.

62. Miele, E., et al., *Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis.* Am J Gastroenterol, 2009. **104**(2): p. 437-43.

63. Kruis, W., et al., *Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine.* Gut, 2004. **53**(11): p. 1617-23.

64. Richman, E. and J.M. Rhodes, *Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease.* Aliment Pharmacol Ther, 2013. **38**(10): p. 1156-71.

65. Belluzzi, A., et al., *Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease.* Am J Clin Nutr, 2000. **71**(1 Suppl): p. 339s-42s.

66. Rezaie, A., R.D. Parker, and M. Abdollahi, *Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause?* Dig Dis Sci, 2007. **52**(9): p. 2015-21.

67. Ng, S.C., et al., *Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study.* Gastroenterology, 2013. **145**(1): p. 158-165.e2.

68. Salganik, R.I., *The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population.* J Am Coll Nutr, 2001. **20**(5 Suppl): p. 464S-472S; discussion 473S-475S.

69. Halliwell, B. and M. Whiteman, *Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?* Br J Pharmacol, 2004. **142**(2): p. 231-55.

70. Wu, C.C., et al., *Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible dialysis membranes.* Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(6): p. 1134-9.

71. Jena, G., P.P. Trivedi, and B. Sandala, *Oxidative stress in ulcerative colitis: an old concept but a new concern.* Free Radic Res, 2012. **46**(11): p. 1339-45.

72. Valko, M., et al., *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.* Int J Biochem Cell Biol, 2007. **39**(1): p. 44-84.

73. Morgenstern, I., et al., *Homocysteine, cysteine, and glutathione in human colonic mucosa: elevated levels of homocysteine in patients with inflammatory bowel disease.* Dig Dis Sci, 2003. **48**(10): p. 2083-90.

74. Brüwer, M., et al., *Increased expression of metallothionein in inflammatory bowel disease.* Inflamm Res, 2001. **50**(6): p. 289-93.

75. Rogler, G., et al., *Nuclear factor kappaB is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa.* Gastroenterology, 1998. **115**(2): p. 357-69.

76. Schreiber, S., S. Nikolaus, and J. Hampe, *Activation of nuclear factor kappa B inflammatory bowel disease.* Gut, 1998. **42**(4): p. 477-84.

77. Neurath, M.F., et al., *Cytokine gene transcription by NF-kappa B family members in patients with inflammatory bowel disease.* Ann N Y Acad Sci, 1998. **859**: p. 149-59.

78. Pathak, S.K., et al., *Oxidative stress and cyclooxygenase activity in prostate carcinogenesis: targets for chemopreventive strategies.* Eur J Cancer, 2005. **41**(1): p. 61-70.

79. Terra, V.A., et al., *Nitric oxide is responsible for oxidative skin injury and modulation of cell proliferation after 24 hours of UVB exposures.* Free Radic Res, 2012. **46**(7): p. 872-82.

80. Abraham, C. and J.H. Cho, *Inflammatory bowel disease.* N Engl J Med, 2009. **361**(21): p. 2066-78.

81. Westbrook, A.M., et al., *Intestinal mucosal inflammation leads to systemic genotoxicity in mice.* Cancer Res, 2009. **69**(11): p. 4827-34.

82. Habtezion, A., et al., *Keratin-8-deficient mice develop chronic spontaneous Th2 colitis amenable to antibiotic treatment.* J Cell Sci, 2005. **118**(Pt 9): p. 1971-80.

83. Kaser, A., et al., *XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease.* Cell, 2008. **134**(5): p. 743-56.

84. Elson, C.O., et al., *Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota.* Immunol Rev, 2005. **206**: p. 260-76.

85. Ferguson, L.R., *Chronic inflammation and mutagenesis.* Mutat Res, 2010. **690**(1-2): p. 3-11.

86. Pavlick, K.P., et al., *Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease.* Free Radic Biol Med, 2002. **33**(3): p. 311-22.

87. Pravda, J., *Radical induction theory of ulcerative colitis.* World J Gastroenterol, 2005. **11**(16): p. 2371-84.

88. Urakami, H., Y. Abe, and M.B. Grisham, *Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in partial liver transplantation: lessons learned from reduced-size liver ischaemia and reperfusion injury.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007. **34**(9): p. 912-9.

89. Littman, D.R. and A.Y. Rudensky, *Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation.* Cell, 2010. **140**(6): p. 845-58.

90. Katerji, M., M. Filippova, and P. Duerksen-Hughes, *Approaches and Methods to Measure Oxidative Stress in Clinical Samples: Research Applications in the Cancer Field.* Oxid Med Cell Longev, 2019. **2019**: p. 1279250.

91. Kalousová, M., et al., *Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background.* Mutat Res, 2005. **579**(1-2): p. 37-46.

92. Uribarri, J., et al., *Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet.* J Am Diet Assoc, 2010. **110**(6): p. 911-16.e12.

93. Prasad, C., et al., *Lifestyle and Advanced Glycation End Products (AGEs) Burden: Its Relevance to Healthy Aging.* Aging Dis, 2014. **5**(3): p. 212-7.

94. Booth, A.A., et al., *In vitro kinetic studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGEs). Novel inhibition of post-Amadori glycation pathways.* J Biol Chem, 1997. **272**(9): p. 5430-7.

95. Vlassara, H. and R. Bucala, *Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: role of advanced glycation end product receptors.* Diabetes, 1996. **45 Suppl 3**: p. S65-6.

96. Vlassara, H., M. Brownlee, and A. Cerami, *Advanced non-enzymatic tissue glycosylation: significance in late diabetic complications.* Diabetes Res Clin Pract, 1989. **7 Suppl 1**: p. S103-8.

97. Vlassara, H. and J. Uribarri, *Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both?* Curr Diab Rep, 2014. **14**(1): p. 453.

98. Cai, W., et al., *Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction.* Mol Med, 2002. **8**(7): p. 337-46.

99. Uribarri, J., et al., *Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease.* Adv Nutr, 2015. **6**(4): p. 461-73.

100. Goldberg, T., et al., *Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods.* J Am Diet Assoc, 2004. **104**(8): p. 1287-91.

101. Luevano-Contreras, C. and K. Chapman-Novakofski, *Dietary advanced glycation end products and aging.* Nutrients, 2010. **2**(12): p. 1247-65.

102. Lander, H.M., et al., *Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21(ras)-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress.* J Biol Chem, 1997. **272**(28): p. 17810-4.

103. Basta, G., et al., *At least 2 distinct pathways generating reactive oxygen species mediate vascular cell adhesion molecule-1 induction by advanced glycation end products.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(7): p. 1401-7.

104. Lin, L., S. Park, and E.G. Lakatta, *RAGE signaling in inflammation and arterial aging.* Front Biosci (Landmark Ed), 2009. **14**: p. 1403-13.

105. Li, S.Y., et al., *Advanced glycation endproduct induces ROS accumulation, apoptosis, MAP kinase activation and nuclear O-GlcNAcylation in human cardiac myocytes.* Life Sci, 2007. **80**(11): p. 1051-6.

106. Hofmann, M.A., et al., *RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides.* Cell, 1999. **97**(7): p. 889-901.

107. Schmidt, A.M., et al., *The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses.* J Clin Invest, 2001. **108**(7): p. 949-55.

108. Kato, S., et al., *Increased pentosidine, an advanced glycation end-product, in urine and tissue reflects disease activity in inflammatory bowel diseases.* J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23 Suppl 2**: p. S140-5.

109. Mills, D.J., et al., *Dietary glycated protein modulates the colonic microbiota towards a more detrimental composition in ulcerative colitis patients and non-ulcerative colitis subjects.* J Appl Microbiol, 2008. **105**(3): p. 706-14.

110. Kellow, N.J. and M.T. Coughlan, *Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation.* Nutr Rev, 2015. **73**(11): p. 737-59.

111. Hornbeck, P., *Enzyme-linked immunosorbent assays.* Curr Protoc Immunol, 2001. **Chapter 2**: p. Unit 2.1.

112. Aydin, S., *A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA.* Peptides, 2015. **72**: p. 4-15.

113. Yorde, D.E., et al., *Competitive enzyme-liked immunoassay with use of soluble enzyme/antibody immune complexes for labeling. I. Measurement of human choriogonadotropin.* Clin Chem, 1976. **22**(8): p. 1372-7.

114. Rogler, G. and L. Biedermann, *Clinical Utility of Biomarkers in IBD.* Curr Gastroenterol Rep, 2015. **17**(7): p. 26.

115. Sipponen, T. and K.L. Kolho, *Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease.* Scand J Gastroenterol, 2015. **50**(1): p. 74-80.

116. Fujimura, Y., et al., *Macroamylasemia associated with ulcerative colitis.* J Mol Med (Berl), 1995. **73**(2): p. 95-7.

117. Koch, E.R. and P. Deo, *Nutritional supplements modulate fluorescent protein-bound advanced glycation endproducts and digestive enzymes related to type 2 diabetes mellitus.* BMC Complement Altern Med, 2016. **16**(1): p. 338.

118. WILSON, D.D., *McGRAW-Hill's Manual of Laboratory & Diagnostic Tests*. 2008.

119. Dignass, A., et al., *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis.* J Crohns Colitis, 2012. **6**(10): p. 965-90.

120. Havarani, B. and E. Bozas, *Advanced glycated end products. Biochemistry and implications in humans.* Archives of Hellenic Medicine, 2001. **18**: p. 338-348.

121. Huang, Y. and Z. Chen, *Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity.* Am J Transl Res, 2016. **8**(6): p. 2490-7.

122. Glantzounis, G.K., et al., *Uric acid and oxidative stress.* Curr Pharm Des, 2005. **11**(32): p. 4145-51.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Α.1. Κωδικός ασθενούς

Α.2. Όνομα: *Επώνυμο:*

Α.3. Τηλέφωνο οικίας: *Κινητό:*

Α.4. Έτος γέννησης:

Α.5. Οικογενειακή κατάσταση:

Παντρεμένος *ανύπαντρος* *διαζευγμένος* *χήρος*

Έτη εκπαίδευσης:

Ένα έως εννέα χρόνια (1-9) εκπαίδευσης ……..

Δέκα έως δώδεκα (10-12) χρόνια εκπαίδευσης ……

Πάνω από δώδεκα (>12) χρόνια εκπαίδευσης ……

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Ύψος

Βάρος

ΔΜΣ

Ποσοστό σωματικού λίπους

Ποσοστό μυϊκής μάζας

<u>ΝΟΣΟΣ</u>

Ελκώδης κολίτιδα ….

Νόσος Crohn ….

Αλλεργικές ή ατοπικές εκδηλώσεις	
Ιστορικό καπνίσματος	*Τωρινός καπνιστής* *ΝΑΙ ….* *ΟΧΙ …..* *Αν ΝΑΙ, έτη καπνίσματος …….. αριθμός σιγαρέτων ημερησίως ……* *Διακόψας ΝΑΙ…. ΟΧΙ….. Έτη διακοπής ……..*
Κατανάλωση αλκοόλ	*Αποχή (< 3 μερίδες ετησίως): ….*

	Κατανάλωση: Ελαφριά (<2 μερίδες/ημέρα) .... Μέτρια (2-4 μερίδες/ημέρα) .... *Βαριά (>4 μερίδες/ημέρα) .... Κατανάλωση στο παρελθόν ....*

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΙΦΕΝ

Σύντομο ιστορικό της ΙΦΕΝ	
Ενεργότητα νόσου	
Εντόπιση νόσου	
Διάρκεια νόσου (έτη)	
Ηλικία ενάρξεως συμπτωμάτων	
Ηλικία διαγνώσεως της νόσου	
Εξωεντερικές εκδηλώσεις *Ήπαρ* *Δέρμα-βλεννογόνοι* *Σκελετικό σύστημα* *Οφθαλμοί* *Αιματολογικές διαταραχές*	

Εμβολικά επεισόδια *Αναπνευστικό* *Ουροποιητικό* *Εντερικές επιπλοκές* *Περιπρωκτικές βλάβες* *Ραγδαία αιμορραγία* *Τοξικό μεγάκολο* *Πολύποδες* *Στενώσεις* *Συρίγγια* *Αποστήματα* *Καρκίνος*	

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΤΩΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ)

5-ASA			
Κορτικοειδή			
Αζαθειοπρίνη			
Μετρονιδαζόλη			
Σιπροφλοξασίνη			

Στοιχειακή δίαιτα			
MODULEN IBD			
T. P. N.			
Βιολογικοί παράγοντες			
Άλλη			

<u>ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ</u> : ΝΑΙ …. ΟΧΙ ….

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

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

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

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

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

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

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

4. Μερικές φορές.

Πόσο δραστήριος ήσασταν τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

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

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

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

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

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

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

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

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε γενική αδιαθεσία;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε κατάθλιψη ή αποθάρρυνση;

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Όλο το διάστημα.
5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά.

3. Πολύ συχνά.

4. Μερικές 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.

5. Λίγες φορές.

6. Ελάχιστες φορές.

7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

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

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά.

4. Μερικές φορές.

7. Καθόλου.

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

1. Όλο το διάστημα.

2. Εξαιρετικά συχνά.

3. Πολύ συχνά.

4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.

6. Ελάχιστες φορές.

7. Καθόλου.

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

1. Πλήρης περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.

2. Εξαιρετικά μεγάλος περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.

3. Μεγάλος περιορισμός.

4. Μέτριος περιορισμός.

5. Ελαφρός περιορισμός.

6. Ελάχιστος περιορισμός.

7. Καθόλου περιορισμός.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε τάση προς εμετό;

1. Όλο το διάστημα.

2. Εξαιρετικά συχνά.

3. Πολύ συχνά.

4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.

6. Ελάχιστες φορές.

7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε ευέξαπτοι;

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

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

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

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

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

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ονοματεπώνυμο Εθελοντή _____

Διεύθυνση _____ ✉ _____

Τηλ.☎ Fax E-mail

Ημερομηνία ____/____/__ ____ Υπογραφή Εθελοντή

_____