



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ: ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: «Διατροφική Αντιμετώπιση στα ΙΦΝΕ»

(Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου)

ΟΝΟΜΑ: Μαργαρίτα Κασή

Α. Μ. : 215090

Αθήνα, 2021



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ: ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:

Καλιώρα Ανδριάννα, Επίκουρη Καθηγήτρια

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Καλιώρα Ανδριάννα, Επίκουρη Καθηγήτρια

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Παπανικολάου Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκουρολιάκου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αθήνα, 2021

Η Κασή Μαργαρίτα, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Είμαι η κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δεν 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.
3. Επιτρέπω στη ΒΚΠ να θέσει αυτό το αδημοσίευτο έργο υπό την άδεια «Αναφορά Δημιουργού- Μη Εμπορική Χρήση- Όχι Παράγωγα Έργα 4.0 Διεθνές (CC BY-NC-ND 4.0)», που επιτρέπει σε άλλους να έχουν ελεύθερη πρόσβαση, να χρησιμοποιούν και να διαμοιράζονται το έργο αναφέροντας την πατρότητά του και την παρουσία του στην ΕΣΤΙΑ.

Ευχαριστίες

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε σε μια δύσκολη χρονική περίοδο για όλο τον πλανήτη, σε περίοδο πανδημίας. Ξεκίνησε με άλλες προϋποθέσεις και συνεχίστηκε ακολουθώντας τις επικρατούσες καταστάσεις, υπό την επίβλεψη και υποστήριξη πάντα της κα. Ανδριάνας Καλιώρα, Επίκουρης Καθηγήτριας στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω εκ βάθέων την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Ανδριάνα Καλιώρα, για την ευκαιρία και το έναυσμα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία, για την αμέριστη συμπαράστασή της, τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγησή της, σε όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Εκφράζω επίσης ευχαριστίες στον επίκουρο καθηγητή κ. Παπανικολάου Γεώργιο και στην επίκουρη καθηγήτρια κ. Σκουρολιάκου Μαρία, για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών και για τη συμμετοχή τους ως μέλη στην Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή.

Τέλος, τις θερμότερές μου ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω σε όλους όσους συντέλεσαν στο να πραγματοποιήσω το όνειρο αυτό και δεν είναι άλλοι από τους βράχους γονείς και αδέρφια μου που έχω πάντα δίπλα μου να με υποστηρίζουν ακράδαντα σε κάθε όνειρό μου, καθώς και τους συγγενείς και φίλους μου που δεν σταμάτησαν ποτέ να πιστεύουν σε μένα και να είναι πάντα δίπλα μου καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

*Στην οικογένειά μου,
Το σταυρουδάκι φυλαχτό μου*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	7
Abstract	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	
1.1. Γενικά.....	9
1.2. Επιδημιολογία ΙΦΝΕ	13
1.3. Ορισμοί ΙΦΝΕ.....	18
1.3.1 Νόσος Crohn.....	19
1.3.2. Ελκώδης Κολίτιδα	20
1.4. Παθογένεια.....	22
1.4.1. Γενετική Προδιάθεση	23
1.4.2. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	24
1.4.4. Μικροβίωμα.....	27
1.4.5. Στρες	28
1.4.6. Κάπνισμα	30
1.5. Ανοσολογικοί παράγοντες	32
1.6. Συμπτωματολογία	33
1.7. Διάγνωση	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΑ ΙΦΝΕ	
2.1. Διατροφική αντιμετώπιση.....	40
2.1.1. Διατροφικά πρότυπα	40
2.1.2. Μεσογειακή Διατροφή	44
2.2. Εντερική Διατροφή	46

2.3. Παρεντερική Διατροφή.....	47
2.4. Προ-βιοτικά/ Πρε-βιοτικά	48
2.5. Μαστίχα Χίου	50
2.6. Συμπληρώματα Διατροφής	52
2.7. Φαρμακευτική αγωγή	54
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	55
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	57

Περίληψη

Τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνουν τη νόσο του Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα, που συνιστούν χρόνιες, προοδευτικές ανοσολογικά προκαλούμενες ασθένειες με μια πορεία που χαρακτηρίζεται από ύφεση και υποτροπή. Η αιτιολογία των ΙΦΝΕ είναι περίπλοκη και πολυπαραγοντική και παραμένει ασαφής, ωστόσο υπάρχουν επαρκώς τεκμηριωμένα ευρήματα που αναδεικνύουν ότι στην παθογένεση εμπλέκονται περιβαλλοντικοί, γενετικοί, ανοσολογικοί παράγοντες και η εμπλοκή του μικροβιώματος. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η διατροφική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ ως συμπληρωματικό μέσο στη φαρμακευτική αγωγή οδηγεί σε βελτίωση της διαχείρισης και της πορείας του νόσου. Η διατροφή αποτελεί τον ισχυρότερο ίσως περιβαλλοντικό παράγοντα που εμπλέκεται στην παθογένεση των ΙΦΝΕ και το δυτικό διατροφικό πρότυπο έχει ενοχοποιηθεί, δεδομένου ότι ο υψηλότερος επιπολασμός των ΙΦΝΕ αντιστοιχεί στις δυτικές χώρες. Η παρούσα μελέτη έχει στόχο τη διερεύνηση της διατροφικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΙΦΝΕ, τόσο σε περιόδους έξαρσης όσο και σε περιόδους ύφεσης.

Λέξεις-κλειδιά: Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου, Ελκώδης Κολίτιδα, νόσος Crohn, επιπολασμός, παθογένεση, διατροφή, μεσογειακή διατροφή, μαστίχα Χίου

Abstract

Idiopathic Inflammatory Bowel Disease (IBD) includes Crohn's disease and Ulcerative Colitis, are chronic, progressive immune-induced diseases with a course characterized by remission and relapse. The etiology of IBD is complex and multifactorial and remains unclear, however there are well-documented findings that show that pathogenesis involves environmental, genetic, immunological and microbial involvement. There is strong evidence that dietary treating IBD as an adjunct to medication leads to improved disease management and course. Nutrition is perhaps the strongest environmental factor involved in the pathogenesis of IBD and the western diet has been implicated, as the highest prevalence of IBD is in western countries. The present study aims to investigate the dietary treatment of patients with IBD, both in periods of exacerbation and in periods of recession.

Key-words: Idiopathic Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Prevalence, Pathogenesis, Diet, Mediterranean Diet, Mastic

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

1.1. Γενικά

Τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελούν το γενικό όρο που περιλαμβάνει τις δύο διαταραχές του πεπτικού συστήματος που είναι γνωστές ως νόσος του Crohn και ως Ελκώδη Κολίτιδα. Η νόσος του Crohn και η Ελκώδης Κολίτιδα είναι χρόνιες, προοδευτικές ανοσολογικά προκαλούμενες ασθένειες που συχνά έχουν έναρξη κατά τη διάρκεια της νεανικής ενηλικίωσης και μια πορεία που χαρακτηρίζεται από ύφεση και υποτροπή (Cosnes et al., 2011). Οι δύο αυτές ασθένειες χαρακτηρίζονται από την παρουσία οξείας και χρόνιας φλεγμονής του εντέρου (Cross & Harrison, 2002).

Ως χρόνιες, υποτροπιάζουσες και επαναληπτικές ιατρικές καταστάσεις, τα ΙΦΝΕ δεν έχουν μόνιμη φαρμακευτική θεραπεία και μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική μακροχρόνια νοσηρότητα. Η Ελκώδης Κολίτιδα επηρεάζει μόνο το παχύ έντερο και περιορίζεται κυρίως στο βλεννογόνο και σε μικρότερο βαθμό στα υποβλεννογονικά διαμερίσματα. Αντίθετα, η νόσος του Crohn μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε συστατικό του γαστρεντερικού σωλήνα από την στοματική κοιλότητα έως τον πρωκτό και μπορεί να περιλαμβάνει όλα τα στρώματα του εντέρου (North American Society for Pediatric Gastroenterology et al., 2007).

Η νόσος του Crohn και η Ελκώδης Κολίτιδα παρουσιάζονται συνήθως με κοιλιακό άλγος και διάρροια, ενώ η ορθική αιμορραγία εμφανίζεται συχνότερα στην Ελκώδη Κολίτιδα. Η κορύφωση της εμφάνισης των ΙΦΝΕ, ακολουθούμενη από ένα χρόνιο υποτροπιάζον μοτίβο, πραγματοποιείται συνήθως τη δεύτερη έως τέταρτη δεκαετία της ενήλικης ζωής. Αν και η αιτία της παθογένεσης δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή, προτείνεται ότι η εμφάνιση των ΙΦΝΕ είναι αποτέλεσμα της ανεξέλεγκτης ανοσολογικής απόκρισης σε γενετικά επιρρεπή άτομα, ενώ ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων είτε ως ενεργοποιητές είτε ως αιτίες της ανεξέλεγκτης ανοσοαπόκρισης συνεχίζει να συζητείται (Sairenji, Collins & Evans, 2017).

Η επικράτηση των ΙΦΝΕ θεωρείται υψηλή και σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα επηρεάζουν 2,2 εκατομμύρια άτομα στην Ευρώπη, 1,5 εκατομμύρια Αμερικανούς και αρκετές εκατοντάδες χιλιάδες περισσότερο παγκοσμίως (Ananthakrishnan, 2015). Η παρατεταμένη φύση τους προκαλεί ένα σοβαρό οικονομικό βάρος για την παγκόσμια Δημόσια Υγεία, εξαιτίας του υψηλού επιπολασμού, τις θεραπείες στις οποίες υποβάλλονται, της νοσηλείας, της χειρουργικής επέμβασης, ενώ σε κοινωνικό και προσωπικό επίπεδο συσχετίζεται με μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και μείωση της εργασιακής παραγωγικότητας και της κοινωνικής λειτουργικότητας (Ananthakrishnan, 2015). Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ανακάλυψη στοιχείων όπως το πρώτο γονίδιο που σχετίζεται με τη νόσο του Crohn και τη διεξαγωγή μελετών που εντόπισαν 163 διαφορετικά αλληλόμορφα γονίδια σε λευκούς πληθυσμούς (Jostins et al., 2012).

Παρότι οι παράγοντες που συμβάλλουν στην παθογένεση και στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ παραμένουν ως ένα βαθμό αόριστοι, θεωρείται ότι συνιστούν πρόβλημα Δημόσιας Υγείας των δυτικών κοινωνιών και συνεπώς ότι ο δυτικός τρόπος ζωής συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην παθογένεσή τους (Bernstein & Shanahan, 2008). Παρά τα περιορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα από τις αναπτυσσόμενες χώρες, η συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ αυξάνεται συνεχώς και στις αναπτυσσόμενες χώρες, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για μία αναδυόμενη παγκόσμια ασθένεια. Είναι πλέον σαφές ότι τόσο η συχνότητα εμφάνισης όσο και ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ αυξάνονται παγκοσμίως. Οι νεότεροι πληθυσμοί στις βιομηχανικές αστικές κοινωνίες επηρεάζονται περισσότερο και είναι γνωστό ότι η παρουσία των ΙΦΝΕ σχετίζεται με σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου ειδικά μετά από 8-10 χρόνια ενεργού νόσου (Terzić et al., 2010).

Η νόσος του Crohn και η Ελκώδης Κολίτιδα συνιστούν δύο σύνθετες ανοσολογικά μεσολαβούμενες ασθένειες που προκύπτουν εξαιτίας μιας μη ρυθμισμένης ανοσολογικής απόκρισης στην κοινή χλωρίδα σε έναν γενετικά ευαίσθητο ξενιστή. Το κάπνισμα και η σκωληκοειδεκτομή περιγράφηκαν αρχικά ως παράγοντες αύξησης του κινδύνου της νόσου του Crohn και ότι παρέχουν προστασία από την Ελκώδη Κολίτιδα. Ωστόσο, αυτή η σχέση φαίνεται πιο περίπλοκη και μπορεί να μεσολαβηθεί από τους

γενετικούς παράγοντες, ενώ η διατροφή, ο τρόπος ζωής και η συμπεριφορά του ατόμου καθώς και οι διαταραχές του μικροβιώματος του εντέρου μέσω της χρήσης αντιβιοτικών μπορεί να έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ (Safarpour et al., 2019).

Η κοινή συμπτωματολογία των δύο ασθενειών επιφέρει δυσκολία στη διαδικασία της διάγνωσης, η οποία είναι θεμελιώδους σημασίας για την ορθή θεραπευτική διαχείριση που θα μειώσει τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου αλλά όσο και θα αντιμετωπίσει ορθά την ιατρική κατάσταση (Cruz-Ramírez et al., 2006). Δεδομένης της απουσίας ενός ιστολογικού ή ορολογικού golden standard για την επιβεβαίωση της διάγνωσης των ΙΦΝΕ αλλά και της αφθονίας των ασθενειών που μιμούνται τα συμπτώματά τους, η διάγνωση στηρίζεται σε μία σειρά κλινικών, ενδοσκοπικών και ιστολογικών ευρημάτων.

Τα χρησιμοποιημένα κριτήρια στη διάγνωση των ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν τα κριτήρια Lennard-Jones και τα κριτήρια Mendeloff (Lennard-Jones, 1989; Calkins et al., 1984). Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ αυξάνεται παγκοσμίως, θα υπάρξει ένας συνεχιζόμενος αυξανόμενος οικονομικός αντίκτυπος και μία διαρκής επιβάρυνση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης και της οικονομίας στο σύνολό της. Επομένως, η εστίαση στην ορθή και έγκαιρη διάγνωση και στη φροντίδα του ασθενούς που θα προσμετρά το πρόσθετο βάρος του υψηλού κόστους των αναδυόμενων φαρμακευτικών θεραπειών είναι απαραίτητη (M'Koma, 2013).

Οι επιπτώσεις των ΙΦΝΕ στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι δυσμενείς και περιλαμβάνουν σημαντικές ψυχολογικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις συνοδευόμενες από μειωμένη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) (Graff et al., 2006). Η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου των ΙΦΝΕ προσφέρει τρόπους παρέμβασης για την πρόληψή τους και τη βελτίωση του φυσικού ιστορικού των ασθενών.

Η διατροφή είναι ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζεται με την έναρξη και την πορεία των ΙΦΝΕ, που περιλαμβάνουν τη νόσο του Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα. Η συσσώρευση κλινικών ευρημάτων καταδεικνύει μια εντερική δυσβολία σε συνδυασμό με μια παρεκκλίνουσα ανοσοαπόκριση σε γενετικά

προδιατεθειμένα άτομα, μια διαδικασία που πιθανώς ενεργοποιήθηκε και διατηρήθηκε από αλλαγές στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής (Ananthakrishnan et al., 2018). Ωστόσο, παρότι η διατροφή έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας που εμπλέκεται στην ανάπτυξη και στην πορεία των ΙΦΝΕ, η ακριβής αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των παραγόντων είναι ακόμα ασαφής. Δεδομένου ότι ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ είναι υψηλότερος στο δυτικό κόσμο, επηρεάζοντας έως και 0,5% του γενικού πληθυσμού το 2015, έχει προταθεί ότι η δυτική διατροφή, υψηλή σε λιπαρά και σάκχαρα και χαμηλή σε λαχανικά και φρούτα, συμβάλλει στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ και μειώνει την ποικιλομορφία του μικροβιώματος του εντέρου (David et al., 2014).

Υπάρχουν εκτενή ευρήματα στη διεθνή βιβλιογραφία ότι τα ΙΦΝΕ σχετίζονται με τη διατήρηση των διατροφικών προτύπων και ότι η διατροφή συνιστά έναν ισχυρό περιβαλλοντικό παράγοντα που ενδεχομένως να συσχετίζεται σε αιτιολογικό αλλά και σε θεραπευτικό επίπεδο με τις δύο νόσους (Durchschein et al., 2016). Τα πειραματικά μοντέλα δείχνουν ότι η διατροφή μπορεί να συμβάλει στη δημιουργία της φλεγμονής του εντέρου μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως με την παρουσία αντιγόνου, την αλλοίωση της διαπερατότητας του εντέρου και τις αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου (Racine et al., 2016).

Έχει διαπιστωθεί κλινικά ότι διατροφικά πρότυπα, ιδιαίτερα τα ανθυγιεινά και τα δυτικά διατροφικά πρότυπα, σχετίζονται με τον κίνδυνο της ανάπτυξης των ΙΦΝΕ. Συγκεκριμένα, το δυτικό πρότυπο διατροφής, το οποίο είναι πλούσιο σε κρέας, γαλακτοκομικά προϊόντα, λιπαρά, ζαχαρούχα τρόφιμα, επεξεργασμένα κρέατα, αρτοσκευάσματα, γλυκά, αλκοόλ και περιορισμένες ποσότητες λαχανικών και φρούτων, βρέθηκε να σχετίζεται με την αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Αυτό το διατροφικό πρότυπο περιέχει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες τροφίμων που μπορούν να ρυθμίσουν την εντερική διαπερατότητα και να αλλοιώσουν το εντερικό μικροβίωμα, προωθώντας μία χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή στο έντερο, που θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου και προϋπόθεση για την ανάπτυξη της Ελκώδους Κολίτιδας (Hart et al., 2008).

Στον αντίποδα, ένα αυξανόμενο σώμα επιστημονικών ευρημάτων έχει καταδείξει ότι ένα μεσογειακό διατροφικό πρότυπο σχετίζεται με σημαντικές βελτιώσεις της γενικής κατάστασης υγείας και με τη μείωση των φλεγμονωδών δεικτών. Επιπλέον, η τήρηση ενός μεσογειακού διατροφικού προτύπου δείχνει ευεργετική επίδραση στο μικροβίωμα του εντέρου και στους μεταβολίτες του εντέρου (Merra et al., 2020).

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της διατροφικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΙΦΝΕ, τόσο σε περιόδους έξαρσης όσο και σε περιόδους ύφεσης. Αρχικά, το θεωρητικό μέρος συνίσταται από δύο κεφάλαια, όπου το πρώτο διερευνά τους βασικούς ορισμούς των ΙΦΝΕ, της νόσου Crohn και της Ελκώδους Κολίτιδας, την επιδημιολογία τους, την παθογένεια και τη γενετική προδιάθεση, την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνισή τους, του μικροβιώματος, του στρες και του καπνίσματος, τους ανοσολογικούς παράγοντες, τη συμπτωματολογία και τη διάγνωση των ΙΦΝΕ. Το δεύτερο μέρος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης εστιάζει στη διατροφική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ, και πιο συγκεκριμένα διερευνά τα διατροφικά πρότυπα, την επίδραση της μεσογειακής διατροφής, τις εντερικές και παρεντερικές διατροφές, τα προ- και πρε- βιοτικά, τη μαστίχα Χίου, τα συμπληρώματα διατροφής και την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής. Τέλος, ολοκληρώνεται η μελέτη με τα συμπεράσματα που έχουν εξαχθεί από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

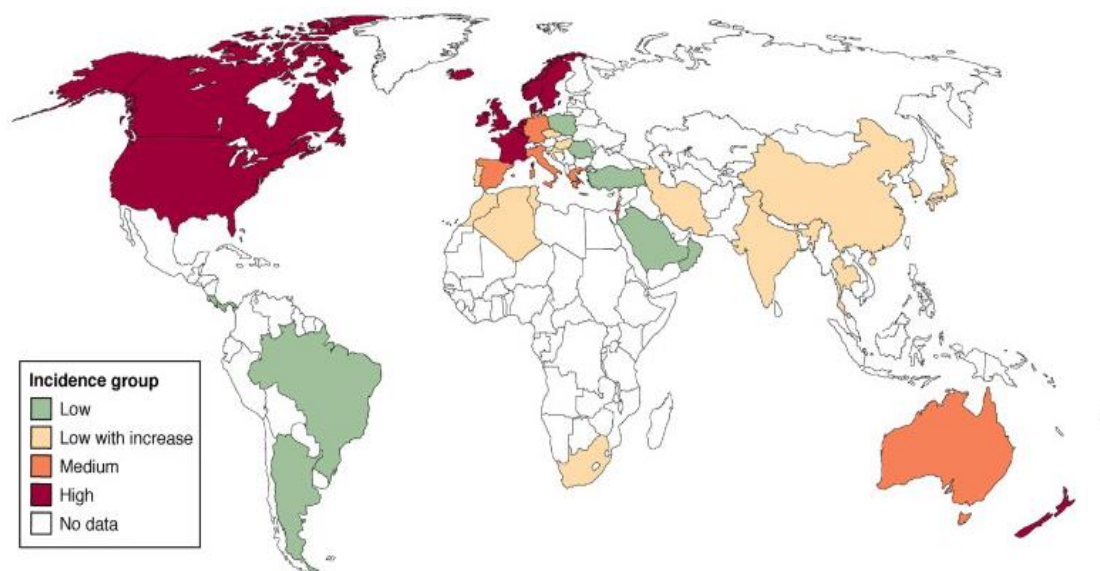
1.2. Επιδημιολογία ΙΦΝΕ

Παραδοσιακά, τα ΙΦΝΕ έχουν θεωρηθεί ως ασθένεια των χωρών με υψηλό εισόδημα, αλλά παρουσιάζεται μια μετατόπιση του επιδημιολογικού μοντέλου, υποδεικνύοντας μία σταθεροποίηση της συχνότητας εμφάνισης σε χώρες υψηλού εισοδήματος με υψηλό φορτίο και επικράτηση και μια ταχεία αύξηση στις νεοβιομηχανικές χώρες της Νότιας Αμερικής, της Ανατολικής Ευρώπης, της Ασίας και της Αφρικής. Αυτές οι ταχείες αλλαγές απαιτούν παγκόσμιες εκτιμήσεις για να δώσουν μια εικόνα για το βάρος και τις τάσεις των ΙΦΝΕ. Επιπλέον, ο καθορισμός της ποικίλης συχνότητας, του επιπολασμού και της πρόγνωσης σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές μπορεί να παρέχει στοιχεία για την αιτία της νόσου (Ng et al., 2018).

Ο περιορισμός στην ύπαρξη επιδημιολογικών στοιχείων από τα κράτη της Ανατολής είχε αρχικά αναδείξει ότι τα ΙΦΝΕ αποτελούν μία ασθένεια που εντοπίζεται κατά βάση στις δυτικές ανεπτυγμένες χώρες. Με την επιστημονική πρόοδο αποδείχθηκε ότι τα ΙΦΝΕ δεν είναι πλέον σπάνια στους ασιατικούς πληθυσμούς: οι επιδημιολογικές μελέτες σε πληθυσμούς της Κορέας, του Χονγκ Κονγκ και της Ιαπωνίας ανέδειξαν μία αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ μεταξύ του 1980 και του 2003 (Thia et al., 2008).

Στους ασιατικούς πληθυσμούς στη γεωγραφική περιοχή του Ειρηνικού Ωκεανού τα περιστατικά της Ελκώδους Κολίτιδας και της νόσου του Crohn ήταν 0,76 και 0,54 ανά 100.000 κατοίκους, επιπολασμός που θεωρείται σημαντικά χαμηλότερος από τις δυτικές χώρες. Τα ΙΦΝΕ παραμένουν σπάνια στη Νότια Αμερική και στην Αφρική αλλά οι επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης (Archampong & Nkrumah, 2013). Σύμφωνα με τους Al-Mofarreh & Al-Mofleh (2013), η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ στις ασιατικές χώρες καταδεικνύει παρόμοια πορεία με αυτήν που παρατηρείται στις δυτικές χώρες, με αντίστοιχη μέγιστη ηλικία έναρξης των ασθενειών. Για τους ασιατικούς πληθυσμούς, δεδομένα όπως το γενετικό υπόβαθρο (εν αντιθέσει με εκείνο των λευκών πληθυσμών), η ταχεία αύξηση της αλλαγής του τρόπου ζωής και της διατροφικής συμπεριφοράς τους επισημαίνουν το βασικό ρόλο που διαδραματίζει το περιβάλλον στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Επίσης, στις χώρες που υφίστανται ταχεία αστικοποίηση φαίνεται ότι παράλληλα αυξάνεται και το ποσοστό του πληθυσμού με νόσο του Crohn (Sood & Midha, 2007).

Ο υψηλότερος επιπολασμός των ΙΦΝΕ εξακολουθεί να παρατηρείται στις βόρειες βιομηχανικές χώρες, όπως στις χώρες της Βόρειας Αμερικής και της Ευρώπης. Ο επιπολασμός φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί σε αυτές τις χώρες σε ποσοστό άνω του 0,5% του γενικού πληθυσμού. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου του Crohn και της Ελκώδους Κολίτιδας αντίστοιχα ήταν 24,3 και 29,3 ανά 100.000 άτομα σε αυτές τις χώρες, ενώ το ετήσιο κόστος για το σύστημα υγείας ήταν 1,2 δισεκατομμύρια δολάρια στον Καναδά και 5 δισεκατομμύρια ευρώ στην Ευρώπη (M'Koma, 2013).



Εικόνα 1: Ο παγκόσμιος χάρτης των ΙΦΝΕ. Με το κόκκινο χρώμα αναφέρεται η ετήσια συχνότητα μεγαλύτερη από 10/105, με το πορτοκαλί χρώμα η 5-10/105, με το πράσινο χρώμα η μικρότερη από 4/105, με το κίτρινο χρώμα η χαμηλή συχνότητα που αυξάνεται συνεχώς. Η απουσία χρώματος υποδηλώνει την απουσία επιδημιολογικών δεδομένων (Cosnes et al., 2011).

Μία πρόσφατη συστηματική ανάλυση σε 195 χώρες για τα έτη 1990-2017 έδειξε ότι το 2017 υπήρχαν 6,8 εκατομμύρια περιπτώσεις ΙΦΝΕ παγκοσμίως με αύξηση του τυποποιημένου ηλικιακού ποσοστού επιπολασμού από 79 ανά 100.000 άτομα το 1990 σε 84 ανά 100.000 άτομα το 2017. Αντίστοιχα, το ποσοστό θνησιμότητας μειώθηκε 0·61 ανά 100.000 άτομα το 1990 σε 0·51 ανά 100.000 το 2017. Το υψηλότερο ηλικιακό τυποποιημένο ποσοστό για το έτος 2017 σημειώθηκε στην υψηλού εισοδήματος Βόρεια Αμερική και το χαμηλότερο στην Καραϊβική. Η μελέτη συμπέρανε ότι ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ αυξήθηκε σημαντικά σε πολλές περιοχές από το 1990 έως το 2017, γεγονός που ενδέχεται να δημιουργήσει σημαντική κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση για τις κυβερνήσεις και τα συστήματα υγείας τα επόμενα χρόνια (GBD, 2017).

Τα παγκόσμια και εθνικά ποσοστά συχνότητας εμφάνισης των ΙΦΝΕ σχετικά με το φύλο είναι παρόμοια, υποδηλώνοντας ότι η ασθένεια δεν παρουσιάζει υψηλότερη επικράτηση σε κάποιο από τα δύο φύλα. Ωστόσο, για τις γυναίκες το ηλικιακό ποσοστό θανάτου είναι μικρότερο αλλά το ποσοστό επικράτησης υψηλότερο. Αυτό ενδεχομένως

να μπορεί να εξηγηθεί βάσει των διαφορών στους περιβαλλοντικούς καθοριστικούς παράγοντες που προέρχονται από βιολογικές, κοινωνικές και οικονομικές εκθέσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών παγκοσμίως. Επιπλέον, η υψηλότερη επικράτηση του καπνίσματος, ως ένας από τους πιο μελετημένους περιβαλλοντικούς παράγοντες των ΙΦΝΕ, στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες μπορεί να συνέβαλε στο υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας στους άνδρες ασθενείς. Εναλλακτικά, ορισμένες μελέτες επισημαίνουν την επίδραση των ορμονών στον άξονα εγκεφάλου-εντέρου-μικροβιώματος ως αιτία για τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στην πρόγνωση των ΙΦΝΕ και στον μηχανισμό που διέπει αυτήν την πολύπλοκη παθοφυσιολογία (GBD, 2017).

Οι Coward et al (2019) αναφέρουν ότι ο επικρατέστερος πληθυσμός ασθενών με ΙΦΝΕ βρίσκεται στη Βόρεια Αμερική και έχει εκτιμηθεί ότι θα διπλασιαστεί μέσα στα επόμενα 12 χρόνια (από περίπου 2 εκατομμύρια σε σχεδόν 4 εκατομμύρια). Παράλληλα, αναμένεται ότι το κόστος των ΙΦΝΕ στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης στις Ηνωμένες Πολιτείες και στον Καναδά άγγιξε τα 10 δισεκατομμύρια δολάρια το 2018. Εξαιτίας της αυξανόμενης γήρανσης του πληθυσμού εκτιμάται η αύξηση της διάρκειας της νόσου και μεγαλύτερος κίνδυνος για εμφάνιση συννοσηρότητας. Επιπλέον, οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει αύξηση της επικράτησης στα άτομα κάτω των 18 ετών, με μία канаδική μελέτη να καταγράφει ότι μεταξύ του 1999 και του 2010 οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΙΦΝΕ αυξήθηκαν κατά 50% (Carroll et al., 2018).

Βάσει όσων αναφέρθηκαν, παρότι η αρχική αντίληψη ότι τα ΙΦΝΕ επηρεάζουν κυρίως τους Καυκάσιους στις βιομηχανικές χώρες στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και στην Ωκεανία, ο επιπολασμός στα πρόσφατα δυτικοποιημένα έθνη στην Ασία, στη Μέση Ανατολή και στη Νότια Αμερική είναι συγκρίσιμος με εκείνον που καταγράφηκε τον περασμένο αιώνα στις δυτικές χώρες (Ng et al., 2018). Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ στις πρόσφατα δυτικοποιημένες κοινωνίες παραμένει χαμηλός αλλά η συχνότητα επιταχύνεται ταχέως. Η επικράτηση των ΙΦΝΕ θα αυξηθεί σταθερά στην επόμενη γενιά στις νέες δυτικοποιημένες κοινωνίες αναλόγως της αύξησης της επικράτησής τους στις δυτικές χώρες. Συνεπώς, η διεθνής κοινότητα πρέπει να συνεργαστεί για την αντιμετώπιση του παγκόσμιου βάρους που επιφέρουν ΙΦΝΕ (Cosnes et al., 2011).

Country (region)	Time period	Average annual percent change (95% CI)	
		Crohn's disease	Ulcerative colitis
Canada (Manitoba) [18]	1990–2001	−0.4 (−2.4, 1.7)	−2.1 (−4.5, 0.5)
Canada (Ontario) [8]	1999–2008	1.7 (0.4, 2.9)	1.8 (0.5, 3.2)
Canada (Québec) [19]	2001–2008	−1.2 (−1.7, −0.7)	−3.6 (−5.3, −1.8)
Canada (Nova Scotia) [20]	1996–2009	−3.0 (−4.1, −1.9)	−1.2 (−2.4, −0.1)
Brazil (Piauí) [21]	1988–2012	11.1 (4.8, 17.8)	14.9 (10.4, 19.6)
Barbados (nationwide) [22]	2000–2004	−5.3 (−25.3, 20.1)	−2.6 (−21.5, 20.7)
China (Hong Kong) [23, 24]	1991–2006	4.4 (−0.7, 9.7)	1.8 (−10.0, 15.1)
Taiwan (nationwide) [25]	1998–2008	4.0 (1.0, 7.1)	4.8 (1.8, 8.0)
South Korea (Songpa) [26]	1991–2005	13.8 (8.7, 19.0)	9.5 (2.7, 16.7)
South Korea (nationwide) [27]	2006–2012	−2.4 (−4.7, 0.0)	−2.2 (−4.6, 0.2)
Malaysia (Kinta Valley) [28]	1990–2013	12.0 (−31.9, 84.0)	8.5 (1.8, 15.7)
Kuwait (nationwide) [29]	1990–1999	—	−1.7 (−8.9, 6.1)
Hungary (Veszprém) [30]	2002–2006	9.9 (−2.3, 23.6)	−6.2 (−20.2, 10.2)
Denmark (North Jutland) [31]	1988–2002	3.3 (−8.4, 16.6)	—
United Kingdom (Cardiff) [32]	2001–2005	1.1 (−0.8, 3.1)	—
Iceland (nationwide) [33]	1995–2009	−0.1 (−10.3, 11.3)	1.4 (−1.7, 4.6)
Sweden (Stockholm) [34]	1990–2001	2.2 (−2.2, 6.7)	—
Sweden (Uppsala) [35]	2005–2009	13.8 (2.4, 26.4)	5.3 (−1.5, 12.6)
Faroe Island (nationwide) [36]	2010–2014	2.3 (−9.5, 15.5)	2.0 (−15.8, 23.6)
Spain (Caceres) [37]	2000–2009	−3.8 (−18.7, 13.8)	2.4 (−10.0, 16.4)
Spain (Ciudad Real) [38]	2000–2012	7.2 (2.8, 11.8)	3.8 (−0.2, 7.9)
Croatia (Rijeka and Istria) [39]	1990–1994	7.8 (−1.4, 17.9)	—
Croatia (Zadar) [40]	2000–2010	13.5 (5.6, 21.9)	4.6 (−3.2, 13.1)
Croatia (Vukovarsko-Srijemska) [41]	1991–2010	4.5 (−0.3, 9.5)	12.3 (8.9, 15.8)
Malta (nationwide) [42]	1993–2005	0.8 (−6.5, 8.7)	4.6 (−0.8, 10.3)
Bosnia and Herzegovina (Tuzla) [43, 44]	1995–2006	34.4 (22.1, 47.9)	24.8 (11.0, 40.3)
France (Northern France) [45]	2006–2007	0.9 (−0.3, 2.2)	−1.3 (−2.8, 0.3)
Austria (Styria) [46]	1997–2007	2.7 (0.6, 4.8)	2.7 (0.0, 5.5)
Netherlands (South Limburg) [47]	1991–2002	−1.5 (−4.6, 1.6)	−5.4 (−8.1, −2.6)

Πίνακας 1: Εξελεγχόμενη συχνότητα της εμφάνισης των ΙΦΝΕ κατά την προηγούμενη γενιά παγκοσμίως. Η μέση ετήσια μεταβολή ποσοστού (AAPC) αντικατοπτρίζει την ποσοστιαία μεταβολή της επίπτωσης κατά τη διάρκεια των περιόδων μελέτης (Windsor & Kaplan, 2019).

Η γήρανση του πληθυσμού αποτελεί μία μοναδική πρόκληση για τη διαχείριση των ΙΦΝΕ λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας της νόσου και του μεγαλύτερου κινδύνου για την ανάπτυξη συννοσηρότητας. Οι ηλικιωμένοι συνιστούν τον ταχύτερα αναπτυσσόμενο υποπληθυσμό ατόμων με ΙΦΝΕ. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ιατροφαρμακευτική φροντίδα αυτού του πληθυσμού παρουσιάζει ο κίνδυνος συννοσηρών παθήσεων και αλληλεπιδράσεων με τη φαρμακολογική θεραπεία. Η μελέτη κοόρτης των Parian & Ha (2015) διαπίστωσε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΙΦΝΕ λαμβάνουν κατά μέσο όρο εννέα συνταγογραφούμενα φάρμακα και το 40% των συμμετεχόντων είχαν αλληλεπίδραση με ένα από τα φάρμακα για τα ΙΦΝΕ. Επιπλέον, λόγω του αυξημένου κινδύνου μόλυνσης μεταξύ των ηλικιωμένων, υπάρχουν μεγαλύτερες ανησυχίες για τη

συνταγογράφηση ανοσοκατασταλτικών. Η ευρωπαϊκή μελέτη των Cottone et al (2011) διαπίστωσε ότι το 11% των ηλικιωμένων που έλαβαν θεραπεία κατά του TNF-α εμφάνισε σοβαρή λοίμωξη σε σύγκριση με το 0,5% των ηλικιωμένων συμμετεχόντων στην ομάδα ελέγχου.

1.3. Ορισμοί ΙΦΝΕ

Τα ΙΦΝΕ αποτελούν έναν όρο που χρησιμοποιείται για μια ομάδα ασθενειών με ακόμη άγνωστη αιτιολογία, η επικράτηση των οποίων αυξάνεται συνεχώς παγκοσμίως. Εκτός από τον αυξανόμενο επιπολασμό, οι γνώσεις για την παθογένεση, την κλινική πορεία, τη διάγνωση και την θεραπεία έχουν αλλάξει δραματικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Ως όρος περιλαμβάνει τρεις χρόνιες, μη θεραπεύσιμες και ιδιοπαθείς ασθένειες, την Ελκώδη Κολίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ΙΦΝΕ χωρίς ταξινόμηση, οι οποίες αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα γενετικών, περιβαλλοντικών και ανοσολογικών παραγόντων (Safarpour et al., 2019). Τα ΙΦΝΕ συνιστούν μια χρόνια ανοσολογικά προκαλούμενη ασθένεια κατά την τομή πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και του μικροβιώματος του εντέρου (Ananthakrishnan, 2015).

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κριτήρια στη διάγνωση των ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν τα κριτήρια Lennard-Jones, τα κριτήρια Mendeloff, τα κριτήρια του διεθνούς συστήματος βαθμολογίας πολλαπλών κέντρων του Οργανισμού Mondiale de Gastroenterologie και τα κριτήρια διάγνωσης της ιαπωνικής έρευνας. Ένας ορισμός των ΙΦΝΕ με οποιοδήποτε από αυτά τα τέσσερα κριτήρια είναι αποδεκτός, όπως και οι κωδικοί K51.0-51.9 για την Ελκώδη Κολίτιδα και οι κωδικοί K50.0-50.9 για τη νόσο του Crohn στη Διεθνή Ταξινόμηση Νοσημάτων ICD-10 (Safarpour et al., 2019)

Στον δυτικό κόσμο, η παρουσία των ΙΦΝΕ συνοδεύτηκε από τη βιομηχανική επανάσταση του 1700 όπου οι αυξημένοι ατμοσφαιρικοί ρύποι, οι διατροφικές αλλαγές και εν γένει η μετατόπιση από την αγροτική στην αστική ζωή επέδρασαν καθοριστικά. Μερικές από τις πρώτες καταγεγραμμένες περιπτώσεις των ΙΦΝΕ περιγράφηκαν το 1828, όπου και εισήχθη ο όρος Ελκώδης Κολίτιδα στην ιατρική ορολογία από τον Wilks

το 1875. Η νόσος του Crohn αναγνωρίστηκε ως μία διαφορετική νόσος από την Ελκώδη Κολίτιδα το 1932 (Cosnes et al., 2011).

Η έναρξη των ΙΦΝΕ μπορεί να πραγματοποιηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία αλλά το σύνηθες ηλικιακό εύρος είναι μεταξύ των 15-30 ετών. Ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που έχει προταθεί ότι επιδρά στην έναρξη και στην παθογένεση των ΙΦΝΕ είναι οι περιοχές μακρύτερα από τον ισημερινό. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος μεταξύ των ατόμων της υψηλής κοινωνικοοικονομικής τάξης καθώς και στις αστικές περιοχές σε σύγκριση με εκείνες των αγροτικών τμημάτων. Το κάπνισμα, οι γυναικείες σεξουαλικές ορμόνες (λήψη από του στόματος αντισυλληπτικά) και η σκωληκοειδίτιδα έχουν βρεθεί ότι συνιστούν παράγοντες κινδύνου για την έναρξη της νόσου του Crohn. Τα διαφορετικά γονίδια έχουν συνδεθεί με την αύξηση του κινδύνου για την έναρξη των ΙΦΝΕ και για τη νόσο του Crohn το πιο γνωστό είναι το NOD2. Τα γονίδια συνδέονται με κάποιο τρόπο με την ανοσοαπόκριση, είτε έμφυτη είτε επίκτητη, κάτι που οδήγησε σε προτάσεις ταξινόμησης των ασθενών με νόσο του Crohn σύμφωνα με τη γενετική τους σύνθεση (Nasser-Moghaddam, 2012).

1.3.1 Νόσος Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος της γαστρεντερικής οδού με συμπτώματα που εξελίσσονται μεταξύ περιόδων ύφεσης και υποτροπής. Είναι μία προοδευτική ασθένεια που οδηγεί σε βλάβη και αναπηρία του εντέρου, ενώ ενδέχεται να επηρεαστούν όλα τα τμήματα της γαστρεντερικής οδού με συχνότερα το παχύ έντερο και το τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου (ειλεός). Η φλεγμονή είναι συνήθως τμηματική, ασύμμετρη και εγκάρσια και οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν φλεγμονώδη φαινότυπο κατά τη διάγνωση, αλλά με την πάροδο του χρόνου αναπτύσσονται τουλάχιστον στο ήμισυ των ασθενών επιπλοκές, όπως αποστήματα, συρίγγια και στενώσεις που συχνά οδηγούν σε χειρουργική επέμβαση (Thia et al., 2010).

Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι μια φλεγμονώδης διαδικασία που περιλαμβάνει προ-φλεγμονώδεις κυταροκίνες, όπως η TNF- α , και μια μεγάλη ποικιλία ιντερλευκινών, βλάπτουν τα στρώματα του γαστρεντερικού σωλήνα σε επιθέματα,

αφήνοντας μερικά μη βλαβερά τμήματα του βλεννογόνου, όπως φαίνεται στην παρακάτω Εικ. 2 (Kúsulas-Delint et al., 2016).



Εικόνα 2: Μία εικόνα της κοιλιακής περιοχής που δείχνει την πάχυνση του απομακρυσμένου ειλεϊκού τοιχώματος με εξέχουσα θέση του μεσεντερικού αγγειακού συστήματος (Kúsulas-Delint et al., 2016).

Η νόσος του Crohn ενδεχομένως να οφείλεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής ευαισθησίας, των περιβαλλοντικών παραγόντων και της εντερικής μικροχλωρίδας, με αποτέλεσμα μια ανώμαλη ανοσοαπόκριση του βλεννογόνου και μία μειωμένη επιθηλιακή λειτουργία φραγμού. Η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνουν στρατηγικές που στοχεύουν στη βαθιά και παρατεταμένη ύφεση με στόχο την πρόληψη των επιπλοκών και της παύσης της προοδευτικής πορείας της νόσου.

1.3.2. Ελκώδης Κολίτιδα

Η Ελκώδης Κολίτιδα είναι μια φλεγμονώδης χρόνια ασθένεια που προσβάλλει κυρίως τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου, ενώ η έκταση και η σοβαρότητα της εμπλοκής του παχέος εντέρου είναι ποικίλες. Στην πιο περιορισμένη μορφή της μπορεί να περιορίζεται στο περιφερικό ορθό, ενώ στην πιο εκτεταμένη της μορφή εμπλέκεται ολόκληρο το παχύ έντερο. Συνήθως σχετίζεται με επαναλαμβανόμενες επιθέσεις με

πλήρη ενδιάμεση υποχώρηση των συμπτωμάτων. Στη Δυτική Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει συχνότητα εμφάνισης περίπου 6 έως 8 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμούς και ο εκτιμώμενος επιπολασμός αφορά περίπου 70 έως 150 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Το κύριο αρχικό σύμπτωμα της ασθένειας είναι η διάρροια με αίμα και βλέννα, μερικές φορές με πόνο, ενώ ο πυρετός και η απώλεια βάρους είναι λιγότερο συχνές. Τα εντερικά συμπτώματα μπορεί να συνιστούν την αρχική εκδήλωση ή μπορεί να εμφανιστούν αργότερα κατά τη διάρκεια της νόσου. Εκτιμάται ότι το 80% των ασθενών έχουν μόνο πρωκτίτιδα ή πρωκτοσιγμοειδίτιδα και μόνο το 20% παρουσιάζει εκτεταμένη κολίτιδα. Ωστόσο, περίπου στο 50% των ασθενών με αρχική πρωκτοσιγμοειδίτιδα η εγγύς επέκταση εμφανίζεται αργότερα. Ανάλογα με το στάδιο της νόσου, η ενδοσκόπηση αποκαλύπτει αυξημένη ερυθρότητα και ευπάθεια του βλεννογόνου, αιμορραγία του βλεννογόνου, ακανόνιστα έλκη και ψευδοκολικούς (Kobayashi et al., 2020).

Η Ελκώδης Κολίτιδα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1859 και η φλεγμονή που προκαλεί περιορίζεται συνήθως στο βλεννογόνο προκαλώντας επιφανειακή βλάβη στο τοίχωμα του εντέρου, λαμβάνοντας υπόψη ότι η νόσος του Crohn χαρακτηρίζεται από διαδερμική φλεγμονή που περιλαμβάνει όλα τα στρώματα του τοιχώματος του εντέρου. Η ακριβής παθογένεση της Ελκώδους Κολίτιδας είναι ακόμα άγνωστη αλλά διάφοροι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της δυσρυθμισμένης ανοσοαπόκρισης, το αλλοιωμένο μικροβίωμα του εντέρου, η γενετική προδιάθεση και η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων φαίνεται ότι εμπλέκονται στην παθογένεση (Hibi & Ogata, 2006). Το πιο κοινό σύμπτωμα της ασθένειας είναι η αιματηρή διάρροια, αν και η διάγνωση γίνεται βάσει συνδυασμού συμπτωμάτων, ενδοσκόπησης και ιστολογίας. Μέχρι να εισαχθεί η χρήση κορτικοστεροειδών το 1955, η πορεία της νόσου σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή Ελκώδη Κολίτιδα ήταν καταστροφική, με θνησιμότητα άνω το 50% (Matsuoka et al., 2018).

Αρκετά φάρμακα, όπως τα κορτικοστεροειδή, τα αμινοσαλικυλικά και τα ανοσοδιαμορφωτικά αποτελούν τη βάση της ιατρικής περίθαλψης. Παρόλο που οι αιτίες της Ελκώδους Κολίτιδας (όσο και της νόσου Crohn) παραμένουν ασαφείς, έχει σημειωθεί πρόσφατη σημαντική πρόοδος στον εντοπισμό των σημαντικών

παθοφυσιολογικών μηχανισμών και έχουν προκύψει περαιτέρω γνώσεις από πρόσφατες μελέτες σχετικά με την επιδημιολογία, το φυσικό ιστορικό, τη διάγνωση και τη θεραπεία τους (Kobayashi et al., 2020). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αυξημένη χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως στην εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II, οστεοπόρωση, μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και καταρράκτη.

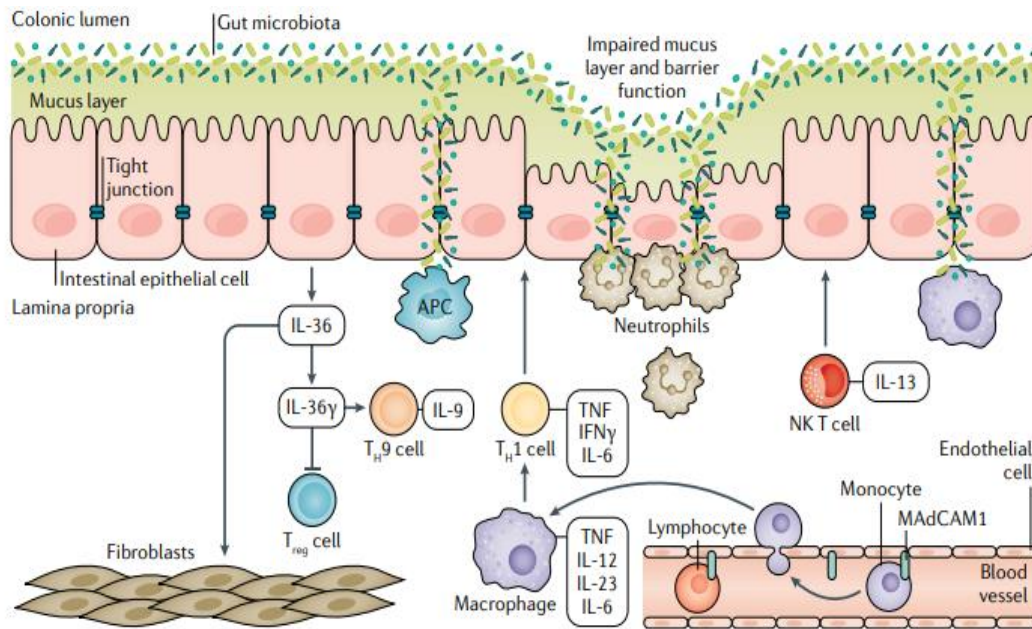
Δεδομένης της δυνητικά προοδευτικής και εξουθενωτικής πορείας της νόσου, οι θεραπευτικοί στόχοι έχουν αλλάξει την τελευταία δεκαετία, από τη θεραπεία συμπτωμάτων έως την επούλωση των βλεννογόνων με σκοπό την τροποποίηση της φυσικής πορείας της ασθένειας και τη βελτίωση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων. Πράγματι, η ιστολογική ύφεση σχετίζεται με χαμηλότερους κινδύνους για νοσηλεία, κολεκτομή και καρκίνο του παχέος εντέρου από την ενδοσκοπική θεραπεία (Peyrin-Biroulet, et al., 2015).

1.4. Παθογένεια

Όπως θα αναλυθεί στα παρακάτω υποκεφάλαια, η παθογένεση της Ελκώδους Κολίτιδας εμπλέκει πολλαπλούς παράγοντες. Στην Εικ. 3, φαίνεται ότι το εντερικό μικροβίωμα παρουσιάζει μειωμένη ποικιλομορφία και αλλαγή στο μεταβολικό προφίλ, το οποίο υποδεικνύεται από τη μείωση στα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου. Το στρώμα βλέννας στην Ελκώδη Κολίτιδα χαρακτηρίζεται από μειωμένη σύνθεση της βλεννίνης του παχέος εντέρου, της βλεννίνης 2. Οι αλλαγές στο μικροβίωμα και η μειωμένη στρώση βλέννας οδηγούν στη μείωση του φραγμού, διευκολύνοντας την προσέγγιση του μικροβίου στο επιθηλιακό φράγμα (Kobayashi et al., 2020).

Το εντερικό επιθήλιο διαταράσσεται λόγω των αποπτωτικών εστιών και της αλλαγής στην έκφραση των πρωτεϊνών σφιχτής δομής, επιτρέποντας έτσι περισσότερα μικροβίδια να διασχίσουν το φράγμα, ενεργοποιώντας μακροφάγα και αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs), με αποτέλεσμα την έκφραση χημειοκινών που τελικά προσελκύουν ουδετερόφιλα. Τα ουδετερόφιλα χτίζουν την πρώτη γραμμή κυτταρικής απόκρισης σχηματίζοντας εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων και

διεισδύουν τα ανοσοκύτταρα με δέσμευση στο μόριο προσκόλλησης που εκφράζεται από το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων (Kobayashi et al., 2020).



Εικόνα 3: Η παθοφυσιολογία της Ελκώδους Κολίτιδας (Kobayashi et al., 2020).

1.4.1. Γενετική Προδιάθεση

Τα ΙΦΝΕ συνιστούν πολύπλοκες, πολυπαραγοντικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από χρόνια υποτροπιάζουσα εντερική φλεγμονή. Αν και η αιτιολογία παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, πρόσφατα ευρήματα καταδεικνύουν ότι οι γενετικοί παράγοντες, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, το μικροβίωμα και η ανοσοαπόκριση εμπλέκονται στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Επιδημιολογικές ενδείξεις καταδεικνύουν μια γενετική συμβολή: το 15% των ασθενών με νόσο του Crohn έχουν προσβεβλημένο μέλος της οικογένειας με ΙΦΝΕ και οι μελέτες διδύμων έχουν δείξει 50% αντιστοιχία στα μονοζυγωτικά δίδυμα σε σύγκριση με <10% στα διζυγωτικά. Οι πιο πρόσφατες και μεγαλύτερες μελέτες γενετικής συσχέτισης, οι οποίες χρησιμοποίησαν δεδομένα συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα για περισσότερους από 75.000 ασθενείς και μάρτυρες, εντόπισαν 163 σημεία ευαισθησίας για τα ΙΦΝΕ (Loddo & Romano, 2015).

Πιο πρόσφατα, μια δια-εθνοτική ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 20.000 ατόμων, εντόπισε επιπλέον 38 νέους γονιδιακούς τόπους. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις συσχετίζονται με πολυγονική συμβολή στη γενετική ευαισθησία, υπάρχει ένα φάσμα σπάνιων γενετικών διαταραχών που μπορούν να συμβάλουν στην παθογένεση των ΙΦΝΕ πρώιμης έναρξης (πριν από 5 χρόνια) ή σε πολύ πρώιμο ΙΦΝΕ (πριν από 2 χρόνια). Οι γενετικές παραλλαγές που προκαλούν αυτές τις διαταραχές έχουν ευρεία επίδραση στη γονιδιακή λειτουργία και είναι τόσο σπάνιες σε συχνότητα αλληλόμορφων που τα γενετικά σήματα δεν ανιχνεύονται σε μελέτες συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα ασθενών με ΙΦΝΕ.

Με τις πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνικές προσδιορισμού αλληλουχίας, έχουν εντοπιστεί περίπου 50 γενετικές διαταραχές και σχετίζονται με την ανοσοπαθολογία τύπου ΙΦΝΕ. Μονογονικά ελαττώματα έχουν βρεθεί ότι μεταβάλλουν την εντερική ανοσο-ομοιόσταση μέσω πολλών μηχανισμών. Η υποεξάρτηση γονιδίων πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη στην κλινική πρακτική. Η απόδειξη ότι οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν σε μικρό βαθμό στην παθογένεση της νόσου επιβεβαιώνει το σημαντικό ρόλο των μικροβιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι επιγενετικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων και γονιδιώματος. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη των ΙΦΝΕ και αποτελούν ένα αναδυόμενο πεδίο και οι μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να δώσουν νέα εικόνα για την παθογένεση των ΙΦΝΕ (Loddo & Romano, 2015).

1.4.2. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Η αλλαγή των περιβαλλοντικών παραγόντων, ιδίως του δυτικοποιημένου τρόπου ζωής, σε συνδυασμό με μια αλλαγή στη διατροφή, την αύξηση της χρήσης αντιβιοτικών και την αστικοποίηση, θεωρείται ότι είναι ένας από τους κύριους παράγοντες για την αύξηση του επιπολασμού των ΙΦΝΕ στις δυτικοποιημένες χώρες (Soon et al., 2012).

Στο πλαίσιο του τρόπου ζωής το κάπνισμα έχει θεωρηθεί από κάποιες μελέτες ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Η σωματική δραστηριότητα επίσης

έχει συσχετιστεί με τα ΙΦΝΕ, όπου έρευνες έχουν αναδείξει ότι τα άτομα που είναι σε σημαντικό βαθμό σωματικά ενεργά προστατεύονται από την ανάπτυξη της νόσου του Crohn, αλλά όχι από την ανάπτυξη της Ελκώδους Κολίτιδας (Piovani et al., 2019). Η σωματική δραστηριότητα μπορεί να προστατεύσει από την αυτοφαγία στη νόσο του Crohn και να μειώσει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυταροκινών σε πειραματικά μοντέλα (Nys, Agostinis & Vermeire, 2013).

Η μετα-ανάλυση των Piovani et al (2019) διαπίστωσε ότι στο πλαίσιο των περιβαλλοντικών παραγόντων που ενδεχομένως πυροδοτούν την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ περιλαμβάνεται και ο θηλασμός, όπου έχει θεωρηθεί αποτρεπτικός για τη νόσο του Crohn, και ενδεχομένως το προστατευτικό του αποτέλεσμα να αφορά τη μεσολάβηση στη βελτιωμένη ανάπτυξη της έμφυτης ανοσίας του μέσω της αλληλεπίδρασης με το μικροβίωμα.

Επιπλέον, η υγιεινή και οι συνθήκες διαβίωσης έχουν διερευνηθεί ως περιβαλλοντικοί παράγοντες και εστιάζουν στην παιδική ηλικία όπου παράγοντες όπως η διαβίωση κοντά σε ζώα εκτροφής και σε φάρμα, η κοινή χρήση του σπιτιού με άλλα άτομα και η κοινή χρήση κρεβατιού, τα κατοικίδια ζώα μέσα στο χώρο του σπιτιού φαίνεται να έχουν προστατευτική επίδραση έναντι της ανάπτυξης της νόσου του Crohn. Ομοίως, η διαβίωση κοντά σε φάρμα, η κοινή χρήση κρεβατιών, η πρόσβαση σε προσωπική τουαλέτα, τα κατοικίδια ζώα στο σπίτι και η πρόσβαση σε ζεστό νερό θεωρούνται προστατευτικοί παράγοντες έναντι της ανάπτυξης της Ελκώδους Κολίτιδας (Piovani et al., 2019).

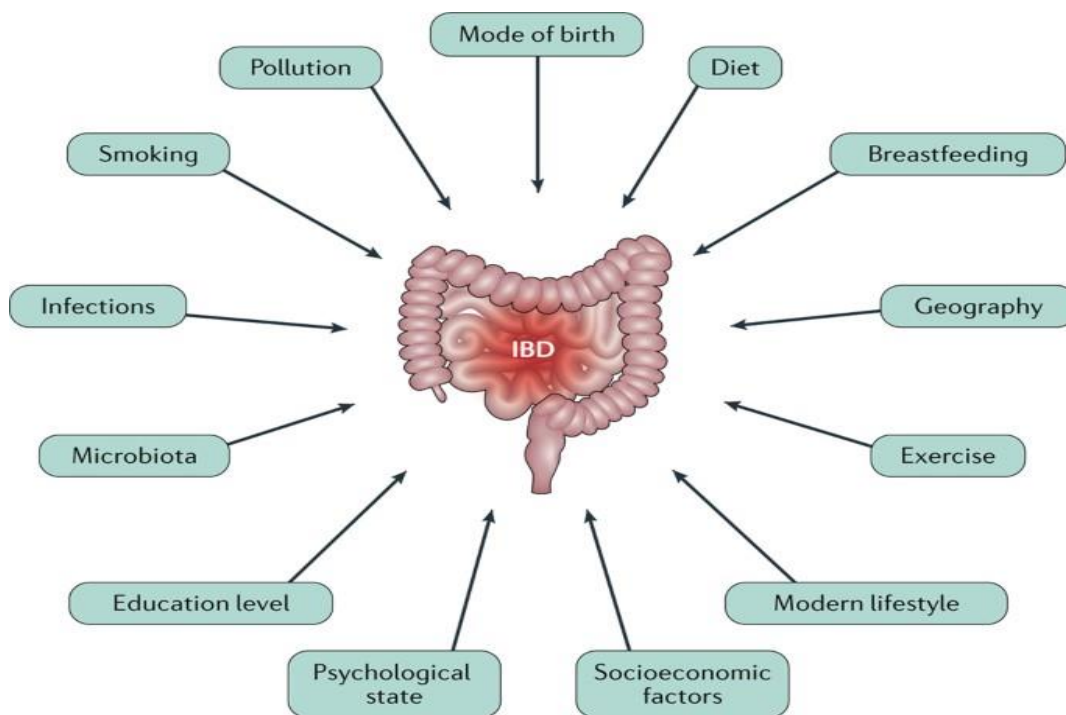
Η ύπαρξη χειρουργικών επεμβάσεων στο ιστορικό παρελθόν του ατόμου συσχετίστηκε με την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ, όπως η σκωληκοειδεκτομή η οποία συνδέεται ως επακόλουθο της νόσου του Crohn. Ωστόσο, ο κίνδυνος μειώθηκε με το πέρασ περισσότερων από 5 έτη μεταξύ της σκωληκοειδεκτομής και της διάγνωσης της νόσου του Crohn, που υποδηλώνει ότι ο συσχετισμός μπορεί να είναι μεροληπτικός και να απορρέει από περιττές σκωληκοειδεκτομές σε ασθενείς με αρχική έναρξη της νόσου που είχαν παρόμοια συμπτώματα με τη σκωληκοειδίτιδα. Αντιθέτως, η σκωληκοειδεκτομή φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά για την Ελκώδη Κολίτιδα (Piovani et al., 2019).

Η έκθεση στα αντιβιοτικά έχει επισημανθεί επίσης από τη διεθνή βιβλιογραφία. Η προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά αυξάνει τον κίνδυνο επακόλουθης νόσο του Crohn αλλά όχι της Ελκώδους Κολίτιδας. Οποιαδήποτε κατηγορία αντιβιοτικών, εκτός από τις πενικιλίνες στενού φάσματος αυξάνει τον κίνδυνο των ΙΦΝΕ (Ungaro et al., 2014). Η από του στόματος αντισυλληπτική χρήση συσχετίζεται με τα ΙΦΝΕ και την Ελκώδη Κολίτιδα και η μεγαλύτερη έκθεση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής τους, δεδομένου ότι τα οιστρογόνα έχουν ανοσοδιαμεσολαβητικές ιδιότητες (Pierdominici et al., 2015).

Όπως διαφαίνεται στην Εικ. 4., σύμφωνα με τους Ananthakrishnan et al (2018) οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που συσχετίζονται με την ανάπτυξη και την πορεία των ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν τον τρόπο γέννησης του ατόμου, καθώς η καισαρική έχει ενοχοποιηθεί ότι προδιαθέτει την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ, τη διατροφή, το κατά πόσο θήλασε το άτομο στη βρεφική του ηλικία, τη γεωγραφική του προέλευση και τη μόλυνση αυτής, τη σωματική του δραστηριότητα, τον τρόπο ζωής του, το κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρό του, τη ψυχολογική του κατάσταση, το μορφωτικό επίπεδο, το εντερικό του μικροβίωμα, τις φλεγμονές/λοιμώξεις και το κάπνισμα.

Ο πιο συστηματικά αναφερόμενος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για τη νόσο του Crohn είναι το κάπνισμα, δείχνοντας ότι ο κίνδυνος έως και από 50%, ενώ ο ρόλος του καπνίσματος στην Ελκώδη Κολίτιδα έχει παρατηρηθεί ως προστατευτικός (Piovanini et al., 2019). Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις που συνδέουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας και τα ΙΦΝΕ, όπου ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με διαγνωσμένα ΙΦΝΕ είναι παχύσαρκοι. Παράλληλα, η συχνότητα εμφάνισης τόσο της παχυσαρκίας όσο και των ΙΦΝΕ αυξάνεται και η παχυσαρκία τροποποιεί έντονα το μικροβίωμα του εντέρου. Παρ' όλα αυτά, τα ευρήματα από μελέτες διατομής και κοόρτης σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ ΔΜΣ και ΙΦΝΕ είναι αντικρουόμενα (Maruvada et al., 2017).

Τέλος, η δυτικοποίηση της διατροφής, που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα κορεσμένου λίπους, κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος αντί για ψάρια, και η έλλειψη βιταμινών, πιστεύεται ότι εν μέρει ενοχοποιείται για την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των ΙΦΝΕ (Rizzello et al., 2019).



Εικόνα 4: Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που συσχετίζονται με την ανάπτυξη και την πορεία των ΙΦΝΕ (Ananthakrishnan et al., 2018).

1.4.3. Μικροβίωμα

Πρόσφατες ανασκοπήσεις έχουν καταδείξει ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ ενδέχεται να εμφανίσουν υπερβολική απόκριση στα συστατικά του εντερικού μικροβιώματος. Το φράγμα του βλεννογόνου του εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση μιας ευαίσθητης ανοσοποιητικής ομοιόστασης. Η ανεπαρκής ανοσοαπόκριση ή η υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι αντιγόνων τροφίμων (Ag) ή συστατικών της κοινής χλωρίδας μπορεί να αποτελέσει απειλή για αυτήν την ομοιόσταση. Το ανθρώπινο έντερο περιέχει έως και 10¹⁴ μεμονωμένα βακτήρια, που περιλαμβάνουν περισσότερα από 1.000 διαφορετικά είδη. Τα πιο άφθονα φύλα βακτηρίων που βρίσκονται στο παχύ έντερο των υγιών ενηλίκων είναι αρνητικά κατά-gram βακτηριοειδή και θετικά κατά-gram Firmicutes. Το εντερικό μικροβίωμα θεωρείται ως «μεταβολικό όργανο», αντλώντας ενέργεια από τα θρεπτικά συστατικά που

διαφεύγουν από την πέψη στο άνω έντερο. Επιπλέον, τα μικρόβια θεωρείται ότι ασκούν φραγμό έναντι των παθογόνων στο εντερικό βλεννογόνο (Seo, 2011).

Ως εκ τούτου, ενώ οι ακριβείς αιτιώδεις μηχανισμοί που διέπουν τα ΙΦΝΕ παραμένουν ασαφείς, θεωρείται ότι η νόσος προκύπτει στο πλαίσιο της μη ρυθμιζόμενης ανοσολογικής απόκρισης στα κοινά βακτήρια του εντέρου σε άτομα που έχουν γενετική προδιάθεση. Υπάρχουν σημαντικές γενετικές ενδείξεις που δείχνουν ότι η μειωμένη αναγνώριση και επεξεργασία των βακτηρίων συμβάλλει στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Πολλές από τις μέχρι τώρα αναγνωρισμένες παραλλαγές ευαισθησίας και τα υποθετικά τους γονίδια ρυθμίζουν τις αλληλεπιδράσεις του ξενιστή-μικροβίου. Για παράδειγμα, το NOD2 είναι ένας ενδοκυτταρικός βακτηριακός αισθητήρας και οι μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας σχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου του Crohn. Παρομοίως, οι μεταλλάξεις παραλείψεων στο ATG16L1 που με τη νόσο, είναι ένας κρίσιμος αυτοφαγικός τελεστής, και βλάπτει την αυτοφαγική λειτουργία που σχετίζεται με ελαττώματα βακτηριακής θανάτωσης (Jostins et al., 2012).

Εκτός από αυτά τα γενετικά δεδομένα, υπάρχουν αυξανόμενα επιδημιολογικά και περιβαλλοντικά ευρήματα που εμπλέκουν το εντερικό μικροβίωμα στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Ο συσχετισμός της αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης των ΙΦΝΕ με την αστικοποίηση/εκβιομηχάνιση στον αναπτυσσόμενο κόσμο που συνοδεύεται από αλλαγές στη διατροφή και τις περιβαλλοντικές εκθέσεις, έχει οδηγήσει στη διερεύνηση του ρόλου του μικροβιώματος στην παθογένεση της νόσου. Η αστικοποίηση στον αναπτυσσόμενο κόσμο έχει αποδειχθεί επαρκώς ότι εξασθενεί τη μικροβιακή ποικιλότητα του εντέρου (Yatsunenko et al., 2012).

1.4.4. Στρες

Το στρες μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στη συμπεριφορά και στον τρόπο ζωής και νοοτροπίας, ενώ επηρεάζει και τη λειτουργία των σπλαχνικών οργάνων, ειδικά του πεπτικού συστήματος. Οι ψυχικές συννοσηρότητες, ειδικά η κατάθλιψη, έχουν παρόμοιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στα ΙΦΝΕ. Οι προφλεγμονώδεις κυταροκίνες και η πρωτεΐνη C οξείας φάσης στο πλάσμα αυξάνονται στον ορό

πλάσματος ασθενών με κατάθλιψη και τα αυξημένα επίπεδα μηλονδιαλδεΰδης στον ορό των καταθλιπτικών ασθενών υποδεικνύουν ότι οι ψυχικές διαταραχές μπορεί να σχετίζονται με την οξείδωση και το οξειδωτικό στρες. Παράλληλα οι ανοσολογικές αλλαγές επιφέρουν βακτηριακές μετατοπίσεις, με αποτέλεσμα η κατάθλιψη και τα ΙΦΝΕ μοιράζονται ένα κοινό μονοπάτι που εξηγεί την αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο ασθενειών (Mikocka-Walus et al., 2016).

Η συγκέντρωση κλινικών στοιχείων και η προσπάθεια της αποσαφήνισης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των ΙΦΝΕ δείχνουν ότι υπάρχει αμφίδρομη επίδραση μεταξύ των ΙΦΝΕ και του στρες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί αποτελούνται από ανοσολογική δυσλειτουργία, διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος, μειωμένο φραγμό της εντερικής λειτουργίας και αλλαγές στο νευροενδοκρινικό σύστημα (Konturek, Brzozowski & Konturek, 2011).

Η προοπτική μελέτη κοόρτης των Levenstein et al (2000) συνέκρινε 27 ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα που παρουσίασαν επιδείνωση με εκείνους που παρέμειναν σε ύφεση. Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν σχετικά με τα στρεσογόνα γεγονότα της ζωής για μία περίοδο 45 μηνών. Τα αποτελέσματα δεν εντόπισαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της πραγματικής εμφάνισης των στρεσογόνων συμβάντων της ζωής και τη δραστηριότητα της νόσου. Ωστόσο, η μελέτη φώτισε το ρόλο της ατομικής αντίληψης, η οποία εμπλέκεται στην εμπειρία του στρες και του αντίκτυπου που έχει αυτό στην πορεία της ασθένειας.

Το στρες επιδρά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, ειδικά ως προς την υποτροπή και της επιδείνωση τους. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι το υψηλό αντιληπτό στρες έχει επιπτώσεις στη συχνότητα των συμπτωματικών εξάρσεων (Bernstein et al., 2010). Μια συστηματική ανασκόπηση 15 μελετών υψηλής ποιότητας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα συναισθήματα σχετίζονται με τα συμπτώματα κοιλιακού πόνου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Μεταξύ των ασθενών με ΙΦΝΕ, η κατάθλιψη, το στρες και το αντιληπτό στρες αποτέλεσαν κοινές συναισθηματικές διαταραχές (Sweeney et al., 2018).

Επιπλέον, η μελέτη των Gao et al (2018) αποκάλυψε ότι το χρόνια στρες βλάπτει το εντερικό μικροβίωμα και αυξάνει την ευαισθησία σε κολίτιδα σε ποντίκια. Η

μειωμένη έκφραση της βλεννίνης-2 και της λυσοζύμης που προκαλείται από το στρες εμπλέκεται στη διαταραχή των μικροβίων.

1.4.5. Κάπνισμα

Η σχέση μεταξύ του καπνίσματος και των ΙΦΝΕ είναι περίπλοκη, καθώς υπάρχει ένα ερευνητικό σώμα που υποστηρίζει τις επιβλαβείς επιπτώσεις στην κλινική πορεία της νόσου του Crohn. Αντιθέτως, η Ελκώδης Κολίτιδα είναι σε μεγάλο βαθμό μια ασθένεια τόσο των μη καπνιστών ή των πρώην καπνιστών. Ο Calkins (1989) πραγματοποίησε μία μετα-ανάλυση που διαπίστωσε ότι η σχέση μεταξύ καπνίσματος και της νόσου του Crohn βρέθηκε να είναι συνεπής. Από την άλλη, τρεις κλινικές μελέτες από το Ισραήλ δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της νόσου του Crohn (Reif et al., 2000; Fich et al., 1997; Reif et al., 1995). Οι Cottone et al (1994) διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη κλινικής, χειρουργικής ή ενδοσκοπικής υποτροπής σε μια ομάδα 182 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για τη νόσο του Crohn. Στον αντίποδα αυτών, το κάπνισμα μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην πορεία της νόσου, με αποτέλεσμα οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση του καπνίσματος και στην πορεία των ΙΦΝΕ να παραμένουν ασαφείς και αντιφατικοί.

Μερικοί πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτήν τη διπλή σχέση μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στη χημική και κυτταρική ανοσία, αλλαγές στα επίπεδα κυταροκίνης και εικοσανοειδούς, κινητικότητα του εντέρου, διαπερατότητα του εντέρου, αλλαγές στη ροή του αίματος και στη βλέννα του παχέος εντέρου και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Παρ' αυτά, οι διαφορετικές θεραπευτικές οδηγίες στα ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν τη σύσταση για τη διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς με νόσο του Crohn και την εφαρμογή της νικοτίνης σε διαφορετικές μορφές για την περίπτωση της Ελκώδους Κολίτιδας (Birrenbach & Böcker, 2004)

Οι περισσότερες μελέτες που εστιάζουν στη σχέση μεταξύ του καπνίσματος με τα ΙΦΝΕ δεν κάνουν διάκριση μεταξύ της επίδρασης του καπνίσματος στη συμπεριφορά της νόσου και της θέσης της στη νόσο του Crohn. Λίγες μελέτες έχουν αναφέρει τις

επιπτώσεις του καπνίσματος τσιγάρων σε διαφορετικές τοποθεσίες της νόσου στο γαστρεντερικό σωλήνα. Οι Bridger et al (2002) διαπίστωσαν ότι οι άνδρες που καπνίζουν παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό της νόσου του λεπτού εντέρου, ενώ το φάνηκε να προστατεύει από την ασθένεια του παχέος εντέρου.

Η μεγαλύτερη μελέτη που ασχολήθηκε με την επίδραση του καπνίσματος στα ΙΦΝΕ πραγματοποιήθηκε από την European Collaborative IBD Study με στόχο τη σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών κατά τη διάγνωση και κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης σε καπνιστές και μη καπνιστές με ΙΦΝΕ. 19 κέντρα προοπτικής μελέτης συμπεριέλαβαν 457 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο του Crohn και 930 άτομα με Ελκώδη Κολίτιδα. Ο θεράπων ιατρός, χρησιμοποιώντας ένα τυπικό πρωτόκολλο, κατέγραψε τα χαρακτηριστικά ασθένειας κατά τη στιγμή της διάγνωσης, τα οποία επανεκτιμήθηκαν μετά από ένα έτος παρακολούθησης. Οι ασθενείς με νόσο του Crohn που κάπνισαν είχαν λιγότερες πιθανότητες εμπλοκής του παχέος εντέρου και συνταγογραφήθηκαν συχνότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, υποδηλώνοντας ότι το κάπνισμα προστατεύει το παχύ έντερο από τη φλεγμονή (Bustamante et al., 1998).

Οι Brant et al (2003) πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική αναδρομική ανάλυση 275 μη σχετιζόμενων ασθενών με νόσο του Crohn και διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα ήταν παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ειλεϊκής νόσου, που ήταν ανεξάρτητη από τον κίνδυνο ειλεού από το μεταλλαγμένο γονότυπο NOD2. Το κάπνισμα ήταν επίσης παράγοντας κινδύνου για χειρουργική επέμβαση στον ειλεό, αλλά όχι του παχέος εντέρου για τη νόσο του Crohn. Οι Bustamante et al 1998 μελέτησαν συνολικά 161 ασθενείς με ΙΦΝΕ, όπου οι ασθενείς με νόσο του Crohn χωρίστηκαν σε αυτούς με ή χωρίς εμπλοκή του παχέος εντέρου. Οι ερευνητές αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ του καπνίσματος και του τύπου των ΙΦΝΕ και τον εντοπισμό του (κολικού ή μη-κολικού). Το κάπνισμα βρέθηκε να είναι πιο διαδεδομένο σε ασθενείς με νόσο του Crohn εν συγκρίσει με εκείνους με Ελκώδη Κολίτιδα. Μεταξύ των ασθενών με νόσο του Crohn το κάπνισμα ήταν πιο διαδεδομένο σε ασθενείς με μη κολική συμμετοχή.

Οι Lindberg, Järnerot & Huitfeldt (1992) μελέτησαν την επίδραση του καπνίσματος στον εντοπισμό και στην κλινική πορεία 231 ασθενών με νόσο του Crohn. Οι βαριοί καπνιστές (άνω των 10 τσιγάρων / ημέρα) είχαν νόσο του Crohn λεπτού

εντέρου πιο συχνά από τους ασθενείς που καπνίζουν λιγότερο από 10 τσιγάρα / ημέρα. Οι διαθέσιμες μελέτες δείχνουν ότι οι διαφορετικές επιδράσεις του καπνίσματος / νικοτίνης σε ασθενείς με νόσο του Crohn και Ελκώδη Κολίτιδα εξαρτώνται από τη θέση της φλεγμονής και όχι από τον τύπο της νόσου. Παρ' αυτά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών για να διευκρινιστεί η επίδραση του καπνίσματος στα ΙΦΝΕ.

1.5. Ανοσολογικοί παράγοντες

Η παθογένεση των ΙΦΝΕ περιλαμβάνει την παρουσία παθογόνων παραγόντων όπως το μη φυσιολογικό εντερικό μικροβίωμα, τη διαταραχή ανοσοαπόκρισης, τις περιβαλλοντικές αλλαγές και τις παραλλαγές γονιδίων. Παρόλο που πολλές έρευνες έχουν προσπαθήσει να εντοπίσουν νέους παθογόνους παράγοντες που σχετίζονται με τους περιβαλλοντικούς, γενετικούς, μικροβιακούς και παράγοντες ανοσοαπόκρισης, η πλήρης κατανόηση της παθογένεσης παραμένει ασαφής. Η μελέτη των Lee, Kwon & Cho (2018) διερεύνησε τις επιδράσεις των Τ-βοηθητικών κυττάρων 17 (Th17) και των έμφυτων λεμφοειδών κυττάρων (ILC) ως προς τις επιδράσεις τους στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Τα ILC εμφανίζονται ως νέα οικογένεια κυττάρων, τα οποία διαδραματίζουν ρόλο στην παθογένεση και η πλαστικότητα των κυττάρων Th17 επικεντρώνεται κυρίως στην Ελκώδη Κολίτιδα.

Η γαστρεντερική οδός εκτίθεται σε διάφορα αντιγόνα που βρίσκονται στα βακτήρια και στα τρόφιμα. Στην κανονική κατάσταση απουσίας εντερικής φλεγμονής, η ομοιόσταση του εντέρου διατηρείται με την καταστολή της υπερβολικής ανοσολογικής απόκρισης σε ξένα αντιγόνα. Τα ΙΦΝΕ συνιστούν μία μη ρυθμιζόμενη ανοσοφλεγμονώδη κατάσταση του γαστρεντερικού σωλήνα. Παρόλο που η παθογένεση είναι περίπλοκη, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερβολική παραγωγή ιντερλευκίνης (IL)-17 εμπλέκεται στην εξέλιξη των ΙΦΝΕ. Πρόσφατα, η έρευνα επικεντρώθηκε στα Th17, τα οποία εκκρίνουν IL-17 και έχει τεκμηριωθεί ότι η αναστολή των Th17 μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη της οξείας κολίτιδας μειώνοντας τη φλεγμονή. Επιπλέον, ανακαλύφθηκε πρόσφατα ότι τα ILCs είναι νέα παθογόνα λεμφοκύτταρα τελεστών στα

ΙΦΝΕ. Περαιτέρω, αρκετές προ-φλεγμονώδεις κυταροκίνες εμπλέκονται στην εξέλιξη της νόσου. Για παράδειγμα, η οικογένεια κυταροκινών IL-1 έχει βασικό ρόλο, όπου στην Ελκώδη Κολίτιδα η IL-1β προάγει την φλεγμονή επειδή η IL-1 προέρχεται από μονοκύτταρα και μακροφάγα, και η ενεργή IL-1β εκφράζεται στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Η IL-18 είναι επίσης μέλος της οικογένειας IL-1 και αυξάνεται στον βλεννογόνο των ασθενών με νόσο του Crohn (Lee, Kwon & Cho, 2018). Περαιτέρω, το IL-8 είναι κυρίως ένα χημειοτραυστικό ουδετερόφιλων που προκαλεί τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων από το περιφερικό αίμα στον φλεγμονώδη ιστό. Είναι γνωστό ότι η παραγωγή IL-8 αυξάνεται στον ιστό των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα σε σύγκριση με εκείνη των φυσιολογικών μαρτύρων (Mahida et al., 1992).

Είναι σαφές ότι τα κύτταρα Th17 έχουν κεντρικό ρόλο στην πρόκληση και στη διατήρηση της χρόνιας εντερικής φλεγμονής σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Όσον αφορά τη μείωση της εντερικής φλεγμονής, η έρευνα έχει δείξει ότι τα κύτταρα Th17 πρέπει να είναι οι πρωταρχικοί στόχοι για τη θεραπεία. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα κύτταρα Th17 έχουν παθογόνους ρόλους στην εντερική φλεγμονή, ωστόσο, υπάρχουν ακόμη πολλά να διερευνηθούν. Οι ανοσολογικές πτυχές των ΙΦΝΕ συνεπάγονται εξασθενημένες έμφυτες και προσαρμοστικές απαντήσεις που μπορεί να σχετίζονται με τη γενετική ευαισθησία, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και το εντερικό μικροβίωμα. Τα κύτταρα Th17 παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση και οι ελαττωματικοί αντιφλεγμονώδεις μηχανισμοί, όπως η μείωση των κυττάρων Treg, συμμετέχουν επίσης στη διατήρηση της νόσου (Silva et al., 2016).

1.6. Συμπτωματολογία

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός κλινικών εκδηλώσεων της νόσου του Crohn, συμπεριλαμβανομένων του κοιλιακού πόνου, της διάρροιας, της ναυτίας, του έμετου, του πυρετού, της απώλειας βάρους, κλπ. (Ferrer & Hinojosa del Val, 2012). Οι εντερικές επιπλοκές που περιλαμβάνουν χαμηλή εντερική αιμορραγία, διάτρηση, ενδοκοιλιακά αποστήματα, στένωση και εντερική απόφραξη μπορεί να είναι πιθανές. Η παρουσία πρωκτικών συριγγίων είναι ιδιαίτερα υποδηλωτική για τη νόσο. Οι εξω-εντερικές

εκδηλώσεις εμφανίζονται στο 30% των ασθενών και επηρεάζουν όργανα εκτός από το έντερο, όπως τις αρθρώσεις (περιφερική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, σακχαρίτιδα), το δέρμα, τα μάτια (ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα) και το χολικό και ηπατικό σύστημα (πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα).

Χαρακτηριστικά συμπτώματα στα ΙΦΝΕ είναι η αναιμία, που χαρακτηρίζεται από επικάλυψη χρόνιας αναιμίας και ανεπάρκειας σιδήρου με άλλες αιτίες, όπως η ανεπάρκεια βιταμίνης B12, η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και οι επιδράσεις της φαρμακολογικής αγωγής (Murawska, Fabisiak & Fichna, 2016).

Οι αρθροπάθειες είναι ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Συχνά είναι δύσκολο να ελεγχθούν τα αρθρικά συμπτώματα, ενώ οι μελέτες που αξιολογούν συγκεκριμένες θεραπείες που στοχεύουν στις αρθροπάθειες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι σπάνιες. Η αρθροπάθεια μπορεί να έχει περιφερική ή αξονική αρθρική εμπλοκή και μπορεί να προηγηθεί, να είναι συγχρονισμένη ή να αναπτυχθεί μετά τη διάγνωση της νόσου του Crohn. Η περιφερική αρθρίτιδα είναι μη παραμορφώσιμη, μη διαβρωτική και περιλαμβάνει τις μεγάλες αρθρώσεις και είναι ασύμμετρη. Η πρώτου τύπου περιλαμβάνει τα γόνατα, αστραγάλους, γοφούς, καρπούς, αγκώνες και ώμους και η δεύτερη τύπου είναι είναι πολυαρθρική (μετακαρφαλαγγειακή άρθρωση, εγγύς διαφαλαγγική άρθρωση, μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση, γόνατα, αστραγάλοι και ώμοι), ανεξάρτητα από τη δραστηριότητα της νόσου (Brakenhoff, van der Heijde & Hommes, 2011).

1.7. Διάγνωση

Σε ασθενείς με κλινικές παρουσιάσεις που υποδηλώνουν την παρουσία ΙΦΝΕ, η αρχική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει την κολονοσκόπηση με διασωλήνωση και την εξέταση του τελικού ειλεού. Η κολονοσκόπηση με ειλεοσκόπηση όχι μόνο επιτρέπει την άμεση οπτικοποίηση του παχέος εντέρου και του τελικού ειλεού, αλλά επιτρέπει την πραγματοποίηση των απαραίτητων βιοψιών. Όταν υπάρχει υποψία για ύπαρξη ΙΦΝΕ, συνιστώνται δύο δείγματα βιοψίας από πέντε θέσεις, συμπεριλαμβανομένου του ειλεού και του ορθού (Mowat et al., 2011).

Τα δείγματα βιοψίας θα πρέπει να λαμβάνονται τόσο από τον προσβεβλημένο όσο και από το φυσιολογικό βλεννογόνο, από διαφορετικές τοποθεσίες. Ο συνδυασμός ενδοσκοπικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών βοηθά στη διάγνωση των ΙΦΝΕ, στη διαφοροποίηση των δύο παθήσεων, καθώς και στον αποκλεισμό άλλων ασθενειών με παρόμοια συμπτωματολογία, για παράδειγμα τον αποκλεισμό της κολίτιδας που προκαλείται από φάρμακα, της μολυσματικής κολίτιδας, της ισχαιμικής κολίτιδας και της τμηματικής κολίτιδας με εκκολπωση. Η κολονοσκόπηση είναι μια ασφαλής διαδικασία με χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, είναι σχετικά αντενδυνούμενη σε ασθενείς με σοβαρή κολίτιδα και τοξικό megacolon. Επομένως, σε περιπτώσεις όπου μια πλήρης κολονοσκόπηση αντενδείκνυται, η ευέλικτη σιγμοειδοσκόπηση μπορεί να παρέχει μια ασφαλέστερη εναλλακτική λύση που επιτρέπει την εξέταση του περιφερικού εντέρου και την απόκτηση βιοψίας. Επιπλέον, η ευέλικτη σιγμοειδοσκόπηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με διαγνωσμένο ΙΦΝΕ για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και / ή για τον αποκλεισμό της ταυτόχρονης λοίμωξης (Spiceland & Lodhia, 2018).

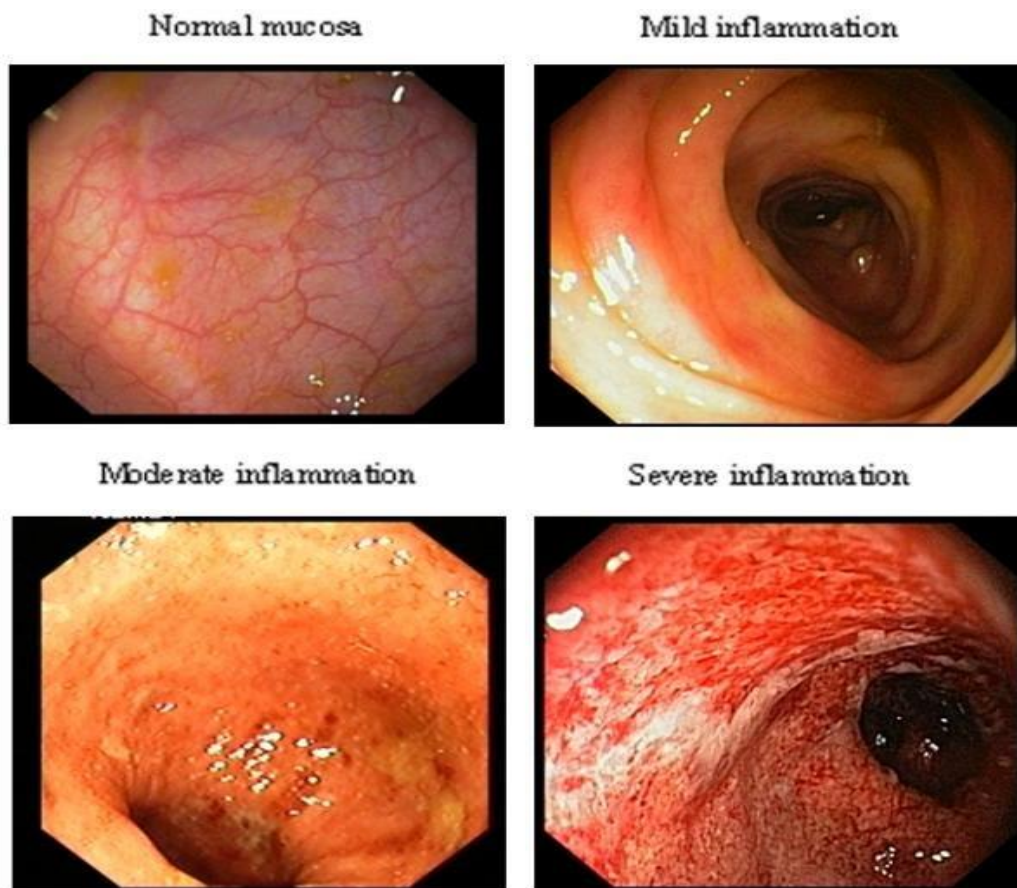
Η χρόνια φλεγμονή στην Ελκώδη Κολίτιδα έχει αποδειχθεί ότι προάγει την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου και η χρόνια φλεγμονή είναι ο κύριος παθογενετικός παράγοντας του καρκίνου του παχέος εντέρου, και οι σχετικοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Σύμφωνα με την ανασκόπηση των Bye et al (2017) η κολονοσκοπική εξέταση ή παρακολούθηση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ θα μπορούσε να μειώσει την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου και το ποσοστό της θνησιμότητας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την κολονοσκόπηση ή παρακολούθηση 8 χρόνια μετά την έναρξη της παγκολίτιδας ή 12-15 χρόνια μετά την έναρξη της κολίτιδας της αριστεράς πλευράς για την εκτίμηση της έκτασης της νόσου και άλλων ενδοσκοπικών παραγόντων κινδύνου (Keller et al., 2019).

Αυτή η σύσταση επισημαίνεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό, νεαρή ηλικία έναρξης της νόσου και με άλλες συννοσηρότητες, όπως η πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Ωστόσο, υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών όσον αφορά τη διάρκεια του διαστήματος και τη συνιστώμενη μέθοδο που

χρησιμοποιείται για τον έλεγχο (τυχαία βιοψία έναντι στοχευμένης βιοψίας, με τη χρήση χρωμοενδοσκόπησης ή απεικόνισης στενής ζώνης) (Watanabe et al., 2016).

Η ενδοσκόπηση παίζει θεμελιώδη ρόλο στη διάγνωση, στη διαχείριση και στη θεραπεία των ΙΦΝΕ. Η κολονοσκόπηση, η εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση και η οισοφαγογαστροδεοδενοσκόπηση έχουν χρησιμοποιηθεί από καιρό στη φροντίδα ασθενών με ΙΦΝΕ. Καθώς οι ενδοσκοπικές τεχνολογίες έχουν εξελιχτεί, εργαλεία όπως το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, η ενδοσκόπηση με κάψουλα και η εντεροσκόπηση με μπαλόνι έχουν επεκτείνει το ρόλο της ενδοσκόπησης στα ΙΦΝΕ. Επιπλέον, η χρωμοενδοσκόπηση ενίσχυσε την ικανότητά ανίχνευσης δυσπλασίας στα ΙΦΝΕ. Η ενδοσκόπηση είναι απαραίτητη για τον αποκλεισμό άλλων αιτιολογιών, για τον καθορισμό της διάγνωσης, τη διαφοροποίηση μεταξύ της νόσου του Crohn και της Ελκώδους Κολίτιδας, την παρακολούθηση της δραστηριότητας των ΙΦΝΕ, της απόκρισης στη θεραπεία, καθώς και για την αξιολόγηση των θεραπευτικών επιπλοκών (Spiceland & Lodhia, 2018).

Η ενδοσκόπηση επιτρέπει την οπτική αξιολόγηση και την ιστολογική επιβεβαίωση της ανταπόκρισης της θεραπείας, διαδραματίζοντας έτσι κρίσιμο ρόλο στη διαχείριση των ΙΦΝΕ. Οι κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η επούλωση του βλεννογόνου έχει συσχετιστεί με βελτιωμένα αποτελέσματα των ΙΦΝΕ, όπως η παρατεταμένη ύφεση, λιγότερες νοσηλείες και μειωμένη ανάγκη για χειρουργική επέμβαση. Επομένως, τα ενδοσκοπικά αποτελέσματα, όπως η επούλωση των βλεννογόνων, αποτελούν πλέον συνιστώμενους στόχους θεραπείας στην κλινική πρακτική (Colombel et al., 2011).

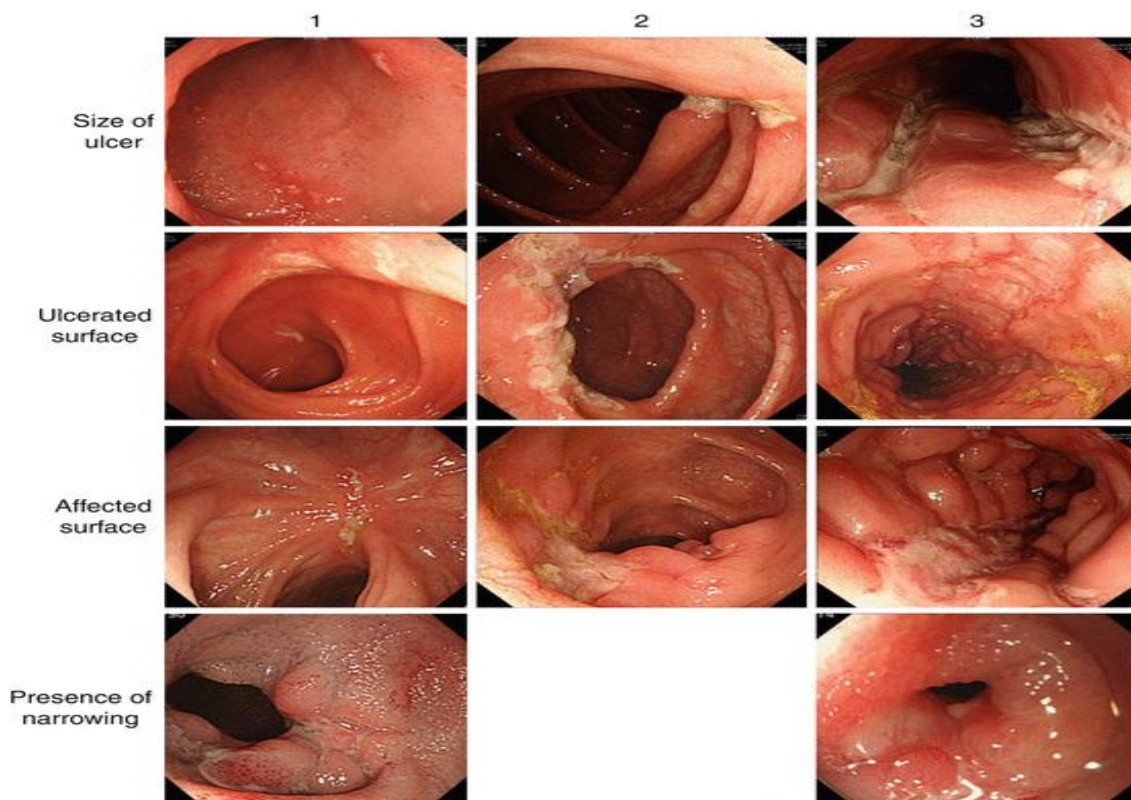


Εικόνα 5: Ενδοσκοπικές εικόνες της Ελκώδους Κολίτιδας στα διαφορετικά επίπεδα της φλεγμονής. Στην πρώτη εικόνα διαφαίνεται ο φυσιολογικός βλεννογόνος, στη δεύτερη η ήπια φλεγμονή, στην τρίτη η μέτρια φλεγμονή και στην τελευταία η σοβαρής μορφής φλεγμονή (de Lange & Larsen, 2004).

Η βαθμολόγηση της ενδοσκοπικής σοβαρότητας της νόσου Crohn είναι σημαντική, επειδή η ενδοσκόπηση συνδράμει στην αντικειμενική εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου. Ο δείκτης σοβαρότητας της νόσου του Crohn (CDEIS), η απλή ενδοσκοπική βαθμολογία για τη νόσο του Crohn (SES-CD) και ο μετεγχειρητικός ενδοσκοπικός δείκτης Rutgeerts χρησιμοποιούνται συχνά για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της ενδοσκοπικής νόσου. Οι αλλαγές στις ενδοσκοπικές βαθμολογίες σχετίζονται με κλινικές απαντήσεις σε ιατρικές θεραπείες (Naganuma, 2018).

Όπως διαφαίνεται στην Εικ. 6., η διάγνωση της νόσου του Crohn στηρίζεται στους ενδοσκοπικούς δείκτες και προκειμένου να υπάρξει μία λεπτομερής διάγνωση της

νόσου θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ειλεοκολοσκόπηση, γαστροσκόπηση και έλεγχος λεπτού εντέρου, όπου ενισχύουν τη χαρτογράφηση της νόσου. Οι μεταβλητές του Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-SD) αφορούν το μέγεθος των ελκών, της ελκώδους επιφάνειας, της προσβεβλημένης επιφάνειας και της παρουσίας στένωσης. Κάθε κατηγορία βαθμολογείται από 0 έως 3 για τα 5 τμήματα του εντέρου (ορθό, σιγμοειδές και φθίνουσα άνω και κάτω τελεία, εγκάρσιο κόλον, δεξιό κόλον και τερματικό ειλεό). Έτσι, το συνολικό SES-CD κυμαίνεται από 0 έως 60 (Naganuma, 2018).



Εικόνα 6: Ενδοσκοπικές εικόνες της νόσου Crohn. Τυπικά ενδοσκοπικά ευρήματα για κάθε στοιχείο απλής ενδοσκοπικής βαθμολογίας για τη νόσο του Crohn (SESCD) (Naganuma, 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΑ ΙΦΝΕ

2.1. Διατροφική αντιμετώπιση

Η διατροφή φαίνεται να εμπλέκεται τόσο στην ανάπτυξη όσο και στη διαχείριση των ΙΦΝΕ, ωστόσο κενά της έρευνας σχετικά με το ρόλο της διατροφής εξακολουθούν να υφίστανται. Η διατροφή είναι ένας από τους σημαντικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζεται με την έναρξη και την πορεία των ΙΦΝΕ. Μέχρι πρόσφατα, η διερεύνηση των διατροφικών προσεγγίσεων για τη θεραπεία των δύο ασθενειών περιορίστηκε σε σημαντικό βαθμό στη χρήση της εντερικής και ολικής παρεντερικής διατροφής με στόχο την παροχή ανάπαυσης του εντέρου. Παράλληλα, οι διατροφικές συστάσεις ήταν ανεπαρκώς αναπτυγμένες, παρόλο που οι ασθενείς συχνά αναζητούν συμβουλές σχετικά με τη διατροφή τους (Yamamoto, 2013).

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ αναρωτιούνται το κατά πόσο η σωστή και ακριβής διατροφή μπορεί να αλλάξει την πορεία της ασθένειας και κατά πόσο με τα σωστά πρότυπα τροποποίησης της διατροφής τους θα έχουν μια πιθανή οδό για τη διαχείρισή της ασθένειας (Molendijk, van der Marel & Maljaars, 2019). Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ που βρίσκονται σε ύφεση ενθαρρύνονται να ακολουθήσουν μια ισορροπημένη διατροφή, ενώ σε οξείες φάσεις θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι δυσανεξίες προκειμένου να ανακουφιστούν τα συμπτώματα. Ωστόσο, ο δραστικός αποκλεισμός των τροφίμων θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς υπάρχει υψηλός κίνδυνος για διατροφικές ελλείψεις.

Η διατροφή διαδραματίζει μεγάλο ρόλο στην κλινική φροντίδα των ασθενών με ΙΦΝΕ και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η κλινική ύφεση και η επούλωση των βλεννογόνων μπορούν να επιτευχθούν με έναν εντερικό καθορισμένο τύπο διατροφής. Ωστόσο, οι μηχανισμοί για αυτήν την απόκριση εξακολουθούν να είναι ασαφείς. Οι τρέχουσες θεωρίες υποθέτουν ότι αυτές οι διατροφικές υποχωρήσεις επιτυγχάνονται λόγω των αλλαγών στο μικροβίωμα του εντέρου, της βελτιωμένης διατροφικής κατάστασης και της αποφυγής αλλεργιογόνου δυναμικό στο περιεχόμενο του εντέρου (Moszak et al., 2020).

2.1.1. Διατροφικά πρότυπα

Δεδομένου ότι ο επιπολασμός τους είναι υψηλότερος στο δυτικό κόσμο έχει προταθεί ότι η δυτική διατροφή, πλούσια σε λίπη και σάκχαρα και χαμηλή σε λαχανικά και φρούτα, συμβάλλει στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ (Gentschew & Ferguson, 2012). Σύμφωνα με τους David et al (2014), η δυτική διατροφή μειώνει την ποικιλομορφία του μικροβιώματος του εντέρου και έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος των διατροφικών συνθηκών στην παθοφυσιολογία των ΙΦΝΕ και ποιες τροφές προκαλούν δυσμενείς επιπτώσεις.

Παρά τις ιστολογικές διαφορές μεταξύ της νόσου του Crohn και της Ελκώδους Κολίτιδας, η διατροφική θεραπεία είναι συχνά παρόμοια και για τις δύο, με επιλογές που περιλαμβάνουν αυξημένη λήψη υγρών, αποφυγή λιπαρών τροφών, πρόσληψη διαιτητικών ινών και γαλακτοκομικών προϊόντων (Day et al., 2012). Οι περισσότερες κατευθυντήριες γραμμές για τη διατροφή, αν και ποικίλλουν στο εύρος και την πολυπλοκότητα, δείχνουν ότι ο περιορισμός της λακτόζης, του υπερβολικού λίπους, των υπερβολικών υδατανθράκων και η μείωση των ινών στη διατροφή είναι απαραίτητος, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης της νόσου (Brown, Rampertab & Mullin, 2011). Τα διατροφικά συμπληρώματα ενδέχεται να βοηθούν στην ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών και στη δυσασπορρόφηση.

Εν συγκρίσει με μία δίαιτα που περιλαμβάνει όλες τις διατροφικές ομάδες, η μελέτη των Chiba et al (2010) κατέδειξε ότι η ημι-χορτοφαγική διατροφή είναι περισσότερο αποτελεσματική στη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η μελέτη των Olendzki et al (2014) επεδίωξε την αναζήτηση μίας προσέγγισης διατροφικής θεραπείας που να ασχολείται με την επάρκεια των θρεπτικών ουσιών, τα προβλήματα δυσασπορρόφησης και τα συμπτώματα, αναπτύσσοντας την IBD-Anti-Inflammatory Diet ή IBD-AID. Το IBD-AID είναι μία αντιφλεγμονώδης διατροφή που περιορίζει την πρόσληψη ορισμένων υδατανθράκων και περιλαμβάνει πρε- και προβιοτικά τρόφιμα και τροποποιεί τα διαιτητικά λιπαρά οξέα και η οποία κατέδειξε κάποιες βελτιώσεις.

Η διατροφή IBD-AID περιλαμβάνει άπαχο κρέας, πουλερικά, ψάρια, ωμέγα-3 αυγά, συγκεκριμένες πηγές υδατανθράκων, επιλεγμένα φρούτα και λαχανικά, καρύδια και όσπρια, τυριά περιορισμένης ωρίμανσης (φτιαγμένα με ενεργές καλλιέργειες και ένζυμα), φρέσκο γιαούρτι καλλιέργειας, κεφίρ, miso και άλλα καλλιεργημένα προϊόντα (πλούσια σε ορισμένα προβιοτικά) και μέλι. Τα προβιοτικά είχαν τη μορφή διαλυτών ινών (που περιέχουν β-γλυκάνες και ινουλίνη, όπως μπανάνες, βρώμη, αναμεμιγμένη ρίζα κιχωρίου και γεύμα λίνου). Επιπλέον, συστάθηκε στους ασθενείς να ξεκινήσουν την εν λόγω διατροφή σε μια φάση που ταιριάζει με τα συμπτώματα, ξεκινώντας από την πρώτη φάση εάν είναι ενεργή. Στη μελέτη, από τους 40 ασθενείς με ΙΦΝΕ οι 13 επέλεξαν να μην επιχειρήσουν τη δίαιτα, ενώ οι 24 ασθενείς είχαν είτε καλή είτε πολύ καλή ανταπόκριση μετά την επίτευξη συμμόρφωσης στο διατροφικό πρόγραμμα για 4 ή περισσότερες εβδομάδες (Olendzki et al., 2014).

Τα δεδομένα της ανάλυσης υποδηλώνουν ότι τουλάχιστον ορισμένοι από τους ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορούν να επωφεληθούν από τη χρήση της διατροφής IBD-AID, ιδίως όσον αφορά τη μείωση της συμπτωματολογίας και κατά συνέπεια τη μείωση της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, εξαιτίας του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων ασθενών και του σχεδιασμού της μελέτης σειράς περιπτώσεων δεν επετεύχθη η επιβεβαίωση των υποθετικών μηχανισμών δράσης της IBD-AID στο εντερικό μικροβίωμα (Olendzki et al., 2014).

Ένα διατροφικό πρότυπο χαμηλό σε ζυμώσιμους ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες έχει χρησιμοποιηθεί στα ΙΦΝΕ για τη μείωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων, αλλά απέτυχε να αποδείξει την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ήπια ΙΦΝΕ και μάλιστα μείωσε την αφθονία του μικροβιώματος του εντέρου (Cox et al., 2020).

Οι δυσανεξίες στα τρόφιμα και η αποφυγή συγκεκριμένων τροφών είναι συχνές σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η μελέτη διατομής των Krishnamoorthy & Jeanes (2018) διερεύνησε τον επιπολασμό των προτύπων δυσανεξίας στα τρόφιμα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και αξιολόγησε την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με τα τρόφιμα (FR-QoL) και την πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου. Οι ερευνητές κατασκεύασαν ένα διαδικτυακό ερωτηματολόγιο με λεπτομερείς ερωτήσεις σχετικά με τις ομάδες τροφίμων που

συνήθως αποφεύγονται, την FR-QoL και την πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D στον ιστότοπο Crohn και Colitis UK. Στη μελέτη συμμετείχαν 40 ασθενείς με νόσο του Crohn, 23 ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα, 2 με μη ταξινομημένο ΙΦΝΕ και 2 με μικροσκοπική κολίτιδα. Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι το 97% των συμμετεχόντων απέφευγε τροφές, όπου το 60% των ασθενών απέφευγε την κατανάλωση λαχανικών και το 56% των ασθενών προϊόντα με βάση το σιτάρι.

Η FR-QoL ήταν κακή στους ασθενείς με ενεργή φλεγμονή και το 89% ανέφερε την ανησυχία του ότι η κατανάλωση ενός συγκεκριμένου φαγητού οδηγεί σε φόβο ότι μπορεί να προκαλέσει συμπτωματολογία ΙΦΝΕ. Η πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D ήταν χαμηλή με μέσο όρο 581,8 mg/ημέρα, ενώ η συνιστώμενη δόση είναι 1000 mg /ημέρα και 282,9 IU/ημέρα με συνιστώμενη δόση 400 IU/ημέρα αντίστοιχα. Η μελέτη αυτή σκιαγράφησε τον υψηλό επιπολασμό των δυσανεξιών σε τρόφιμα στην κοινότητα των ασθενών με ΙΦΝΕ, με αποτέλεσμα το υψηλό ποσοστό περιορισμών στο διατροφικό πρότυπο και μειωμένη πρόσληψη τροφών πλούσιων σε ασβέστιο και βιταμίνη D. Παράλληλα, η FR-QoL ήταν χαμηλή, ενώ η αποφυγή τροφίμων αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για κακή διατροφή. Οι ερευνητές υπογραμμίζουν ότι η προληπτική αξιολόγηση της δυσανεξίας στα τρόφιμα, της FR-QoL και της πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D είναι απαραίτητη για την ταυτοποίηση και τη διόρθωση των προσωπικών ανεπαρειών κάθε ασθενή με ΙΦΝΕ (Krishnamoorthy & Jeanes, 2018).

Η μελέτη περίπτωσης των Tayyem et al (2021) διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ των διατροφικών προτύπων και των παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς στα 3 μεγαλύτερα νοσοκομεία της Ιορδανίας. Στη μελέτη συμμετείχαν 335 ενήλικες ηλικίας μεταξύ 18 και 68 ετών (n = 100 με Ελκώδη Κολίτιδα, n = 85 με νόσο του Crohn και 150 άτομα χωρίς ΙΦΝΕ) και τα διατροφικά δεδομένα συλλέχθηκαν μέσω ενός επικυρωμένου ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων. Η στατιστική ανάλυση εντόπισε 2 διατροφικά πρότυπα, μία διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λαχανικά και μία με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες. Η ανάλυση ανέδειξε ότι υπάρχει σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος για την ανάπτυξη ΙΦΝΕ ακολουθώντας το διατροφικό πρότυπο με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες. Αντιθέτως, το διατροφικό πρότυπο με υψηλή

περιεκτικότητα σε λαχανικά έδειξε μία σημαντικά προστατευτική επίδραση κατά την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ.

Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Piovani et al (2019), στο πλαίσιο των διατροφικών προτύπων και κατανάλωσης τροφίμων, η κατανάλωση του τσαγιού θεωρείται ότι λειτουργεί προληπτικά για την ανάπτυξη της Ελκώδους Κολίτιδας, ένα εύρημα όμως που αφορούσε μόνο πρωτογενείς μελέτες σε ασιατικούς πληθυσμούς. Τα πειραματικά δεδομένα ωστόσο υποστηρίζουν τη βιολογική λογική αυτής της συσχέτισης, καθώς οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και παρουσιάζουν κλινικές βελτιώσεις συγκρίσιμες με αυτές της σουλφασαλαζίνης σε μοντέλα κολίτιδας (Brückner et al., 2012).

Η κατανάλωση αναψυκτικών αυξάνει τον κίνδυνο της Ελκώδους Κολίτιδας και η πρόσληψη σακχαρώδης αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την Ελκώδη Κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Η κατανάλωση αλκοόλ και καφέ δεν έχει συσχετιστεί με την Ελκώδη Κολίτιδα και δεν καταγράφηκαν ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ της πρόσληψης υδατανθράκων, σακχάρου, πρωτεΐνης ή λίπους και των ΙΦΝΕ σε μετα-αναλύσεις που περιελάμβαναν μελέτες υψηλής ποιότητας (Piovani et al., 2019).

Η πρόσληψη φρούτων προστατεύει από την ανάπτυξη της νόσου του Crohn και της Ελκώδους Κολίτιδας, ενώ η πρόσληψη λαχανικών προστατεύει από την Ελκώδη Κολίτιδα χωρίς να επηρεάζει την πορεία της νόσου του Crohn. Η πρόσληψη διαιτητικών ινών φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου του Crohn αλλά όχι της Ελκώδους Κολίτιδας. Πράγματι, τα φυτικά συστατικά μπορεί να επηρεάσουν τη μετατόπιση του μικροβιώματος κατά μήκος του βλεννογόνου του εντέρου και τα φλαβονοειδή μπορούν να επηρεάσουν τη διατήρηση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, η οποία επηρεάζεται στα ΙΦΝΕ (Suzuki & Hara, 2011). Τα προϊόντα με λακτόζη επιδρούν στην ανάπτυξη της νόσου του Crohn, αλλά όχι της Ελκώδους Κολίτιδας, η πρόσληψη κρέατος, ιδιαίτερα του κόκκινου κρέατος συσχετίζεται με την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ (Piovani et al., 2019).

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ προτιμούν να αποφεύγουν ορισμένα τρόφιμα αντί να αυξάνουν την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών με πιθανώς πιο ευεργετικές ιδιότητες (de Vries et al., 2019). Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ συχνά αναφέρουν

ότι αποφεύγουν πικάντικες τροφές, λαχανικά, φρούτα, ξηρούς καρπούς, γάλα, κόκκινο κρέας, σόδα, τηγανιτό καλαμπόκι, γαλακτοκομικά προϊόντα, τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, καφέ και φασόλια, ενώ η βελτίωση των συμπτωμάτων αποδίδεται μάλλον στην μπανάνα, το ρύζι και γιαούρτι. Το γεγονός αυτό τροφοδοτεί τον περιορισμό ορισμένων τροφίμων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με επακόλουθο σημαντικό αντίκτυπο στην κοινωνική ζωή και πιθανό κίνδυνο διατροφικών ελλείψεων (σίδηρου, βιταμίνης B12, ασβέστιου και βιταμίνης D) (Cohen et al., 2013).

2.1.2. Μεσογειακή Διατροφή

Τρέχουσες αποδείξεις έχουν ενοχοποιήσει τη δυτική διατροφή ως παράγοντα αύξησης της συχνότητας εμφάνισης των ΙΦΝΕ. Η υψηλή αναλογία των ω-6 προς τα ω-3, τα υψηλά ποσοστά ζάχαρης και ζωικής πρωτεΐνης και η υψηλή περιεκτικότητα σε διατροφικά πρόσθετα χαρακτηρίζουν τη δυτικού τύπου δίαιτα, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο για ΙΦΝΕ (Mentella et al., 2020).

Η μεσογειακή διατροφή αποτελεί ένα χαρακτηριστικό διατροφικό πρότυπο που έχει καθιερωθεί στις δενδρώδεις περιοχές της Μεσογείου και χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, ελαιολάδου, ξηρών καρπών και οσπρίων, καθώς και ψαριών και μη επεξεργασμένων δημητριακών και χαμηλή πρόσληψη κρέατος, προϊόντων κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων, πέραν των τυριών μακράς ωρίμανσης. Η κατανάλωση αλκοόλ είναι επίσης αρκετά συχνή στην παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, κυρίως ως ένα ποτήρι κόκκινο κρασί κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού γεύματος. Επιπλέον, η τρέχουσα βιβλιογραφία έχει μερικά πολλά υποσχόμενα ευρήματα σχετικά με τις επιπτώσεις της μεσογειακής διατροφής στα ΙΦΝΕ (Mentella et al., 2020).

Η πρόσφατη μελέτη των Khalili et al (2020) διαπίστωσε ότι η μεγαλύτερη προσήλωση στη μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου του Crohn με μεταγενέστερη έναρξη. Οι Papada et al (2020) έδειξε συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας της μεσογειακής διατροφής και της βελτιωμένης ποιότητας ζωής σε ένα πληθυσμό ασθενών με νόσο του Crohn .

Η υγιεινή διατροφή, συμπεριλαμβανομένης της μεσογειακής διατροφής, συσχετίστηκε με μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ στη μελέτη των Lo et al (2020) και οι Reddavid et al (2018) υπογράμμισαν ότι η τήρηση του διατροφικού προτύπου της μεσογειακής διατροφής έχει υψηλή πιθανότητα να ρυθμίσει τη φλεγμονή του εντέρου και να λειτουργήσει ως θεραπευτικό και προληπτικό εργαλείο για τα ΙΦΝΕ. Αναλογικά, περιέχει υψηλά ποσοστά μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και φυτοχημικά, τα οποία παρέχουν ευεργετικές αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή επηρεάζει ευεργετικά το μικροβίωμα του εντέρου (De Filippis et al., 2016).

Στη νόσο του Crohn, ως μια χρόνια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και οξειδωτικό στρες, η μεσογειακή διατροφή θα μπορούσε να είναι επωφελής για τους ασθενείς και υποστηρίζεται από ιατρούς σε διάφορα μέρη του κόσμου. Οι Έλληνες ασθενείς με νόσο του Crohn συμβουλεύονται συχνά από τους Έλληνες ιατρούς τους να μην αποκλείσουν συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων και να προσπαθήσουν να καταναλώνουν τρόφιμα από διαφορετικές ομάδες τροφίμων (Papada et al., 2019).

Η συμμόρφωση και η προσήλωση στο μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης των Papada et al (2019) συσχετίστηκε με βελτιωμένη ποιότητα ζωής σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η συσχέτιση της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή με την ποιότητα ζωής μπορεί να εξηγήσει τα οφέλη της δίαιτας με χαμηλή περιεκτικότητα σε FODMAP. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ενεργοί ασθενείς με νόσο του Crohn είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-6 και χαμηλότερα επίπεδα IL-10. Επιπλέον, η αύξηση της πρόσληψης ενέργειας, των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών, της χοληστερόλης, των κορεσμένων λιπαρών οξέων, του λίπους, του ασβεστίου, του σεληνίου και σιδήρου στους άνδρες της μελέτης σε σύγκριση με τις γυναίκες θα μπορούσαν να εξηγηθούν εν μέρει από τη διαφορετική πρόσληψη τροφής και τις διατροφικές απαιτήσεις μεταξύ των δύο φύλων.

Η πρόσφατη μελέτη των Chicco et al (2021) εξέτασε την επίδραση της μεσογειακής διατροφής σε ασθενείς με νόσο του Crohn (n = 58) και με Ελκώδη Κολίτιδα (n = 84). Οι συμμετέχοντες ακολούθησαν το διαιτητικό πρόγραμμα για 6 μήνες και

εξετάστηκαν ως προς το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), τη σύνθεση του ιστού του σώματος, τη στεάτωση και την λειτουργία του ήπατος, το προφίλ των λιπιδίων στον ορό, την κλινική δραστηριότητα της νόσου και τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και καλπροτεκτίνη κοπράνων) πριν και μετά το πέρας του προγράμματος.

Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση του ΔΜΣ, και της περιφέρειας της μέσης και σημαντική μείωση της στεάτωσης ήπατος και στις δύο ομάδες. Μετά το πέρας του προγράμματος, λιγότεροι ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα και νόσου του Crohn με σταθερή θεραπεία είχαν ενεργή νόσο και αυξημένους φλεγμονώδεις βιοδείκτες. Επιπλέον, η μεσογειακή διατροφή βελτίωσε την ποιότητα ζωής συσχετιζόμενη με την υγεία και στις δύο ομάδες αλλά δεν καταγράφηκε αλλαγή εξαιτίας της μεσογειακής διατροφής στο προφίλ των λιπιδίων του ορού, ούτε στην ηπατική λειτουργία.

2.2. Εντερική Διατροφή

Η εντερική διατροφή είναι ένα υγρό διαιτητικό σχήμα, το οποίο αποκλείει τη στερεά τροφή, παρέχοντας την πλήρη ποσότητα των απαραίτητων θερμίδων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η χρήση αυτού του τύπου διαίτας συνιστάται ιδιαίτερα κατά την υποτροπή της νόσου, όταν εφαρμόζεται για 6-8 εβδομάδες προκειμένου να προκαλέσει ύφεση. Χορηγείται από το στόμα, ως ποτό, σκόνη, σνακ σαν επιδόρπιο ή μέσω σωλήνα τροφοδοσίας, με παρόμοια αποτελεσματικότητα. Μέχρι σήμερα, η εντερική διατροφή μπορεί να χορηγηθεί σε τρεις συνθέσεις, ανάλογα με την περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και λίπη: στοιχειακή, ημι-στοιχειακή και πολυμερική (Yamamoto, Shimoyama & Kuriyama, 2017).

Μία από τις πιθανές αλλαγές στη διατροφή των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι η χρήση εντερικής διατροφής, η οποία βασίζεται στη χορήγηση τροφών/ παρασκευασμάτων με διαφορετικά μέσα στο έντερο. Αυτά τα τρόφιμα είναι διατροφικά υγρά μείγματα προ-αφομοιωμένων τροφίμων που έχουν υδατάνθρακες όπως απλά σάκχαρα, λίπη όπως διαφορετικούς τύπους ελαίων και άζωτο ως πρωτεΐνη, μαζί με βιταμίνες και μέταλλα (Walton et al., 2016). Διαφορετικοί συγγραφείς τόνισαν ότι η εντερική διατροφή, ειδικά με τη μορφή αποκλειστικής εντερικής διατροφής, είναι ένας τύπος θεραπείας που

καθιερώνεται για να προκαλέσει ύφεση στην νόσο του Crohn στον βρεφικό πληθυσμό, αν και ο ρόλος του ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη νόσο του Crohn σε ενήλικες δεν έχει ακόμη καθοριστεί και ο μηχανισμός δράσης του για την ανακούφιση των συμπτωμάτων των ΙΦΝΕ δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός. Συγγραφείς όπως οι Guagnozzi et al (2012) προτείνουν ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ της σύνθεσης συγκεκριμένων διατροφικών τύπων ή θρεπτικών ουσιών και των ΙΦΝΕ θα πρέπει να διερευνηθεί για να προσθέσει νέες γνώσεις στην αιτιοπαθογένεση της νόσου στη διατροφική παρέμβαση.

Ο ρόλος της εντερικής διατροφής στη νόσο του Crohn είναι αμφιλεγόμενος. Η αυξανόμενη έρευνα σχετικά με τους μηχανισμούς με τους οποίους η διατροφική θεραπεία βελτιώνει την κλινική ευεξία των ασθενών με νόσο του Crohn έχει οδηγήσει σε νέο σχεδιασμό τύπων και δοκιμές που συγκρίνουν δύο διαφορετικές μορφές εντερικής διατροφής. Η συστηματική ανασκόπηση των Zachos, Tondeur & Griffiths (2001) ανέδειξε ότι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι πιο αποτελεσματική από την εντερική διατροφή για την πρόκληση ύφεσης της ενεργού νόσου του Crohn, κάτι που έχει υποστηριχτεί και σε προηγούμενες μετα-ανασυνολήσεις.

2.3. Παρεντερική Διατροφή

Η παρεντερική διατροφή, μαζί με την αποκλειστική μορφή της παρεντερικής διατροφής, παρέχει θρεπτικά συστατικά (μακροθρεπτικά συστατικά, μικροθρεπτικά συστατικά και ηλεκτρολύτες) μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Ως διατροφικός τύπος μπορεί να βελτιστοποιήσει τη διατροφική κατάσταση πριν από τη χειρουργική επέμβαση ως συμπλήρωμα στην εντερική διατροφή ή ως εναλλακτική λύση εάν η χρήση της εντερικής διατροφής δεν είναι δυνατή ή αντενδείκνυται. Η παρεντερική διατροφή συνιστάται συνήθως σε υποσιτισμένους ασθενείς που αντιμετωπίζουν οξεία φλεγμονώδη φάση, με στόχο την επίτευξη ανάπαυσης του εντέρου, αλλά και όταν υπάρχουν μετεγχειρητικές επιπλοκές επηρεάζουν τη γαστρεντερική λειτουργία και είναι δύσκολο να σιτιστεί ο ασθενής δια του στόματος ή δια του εντέρου για τουλάχιστον 7 ημέρες (Braga et al., 2009).

Υπάρχουν τρία θεωρητικά οφέλη της παρεντερικής διατροφής στα ΙΦΝΕ: η διατροφική επίδραση, η ανάπαυση του εντέρου και η παρατεταμένη υποκατάσταση της εντερικής λειτουργίας στο σύνδρομο βραχέος εντέρου και της χρόνιας νόσου του Crohn. Οι θεραπευτικές επιδράσεις της συνολικής παρεντερικής διατροφής περιλαμβάνουν τη διέγερση της πρωτεϊνικής σύνθεσης σε επίπεδο μυών και οστών, αλλά και σε τοπικό (εντερικό) επίπεδο, με αποτέλεσμα τη διέγερση των διαδικασιών της ανανέωσης και της θεραπείας των κυττάρων, μαζί με τη διόρθωση των ελλείψεων των βιταμινών και των ιχνοστοιχείων, τη διέγερση της συστηματικής, κυρίως κυτταρικής, ανοσίας, τη συμβολή στην εντερική προσαρμογή και την ενδοαυλική διέγερση των γαστρεντερικών ορμονών (Matuchansky, 1986).

Άλλα χαρακτηριστικά που καθιστούν απαραίτητη τη παρεντερική διατροφή περιλαμβάνουν την απόφραξη του εντέρου, τα συρίγγια υψηλής απόδοσης, την ισχαιμία του εντέρου, τη σοβαρή αιμορραγία ή την ενεργή νόσο που προκαλεί δυσλειτουργία του εντέρου. Σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση των Comeche et al (2019) η παρεντερική διατροφή βελτιώνει το ρυθμό καθίζησης των ερυθροκυττάρων, τη χοληστερόλη, τα συνολικά φωσφολιπίδια και την αλβουμίνη ορού, χωρίς να παράγει τα κλινικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

2.4. Προ-βιοτικά/ Πρε-βιοτικά

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ δείχνουν μεγάλο ενδιαφέρον για τη δυνατότητα θεραπείας με προβιοτικά. Από το 1997 διεξάγεται έρευνα σχετικά με τη χρήση προβιοτικών στη θεραπεία των ΙΦΝΕ. Μεταξύ των ασθενών με ΙΦΝΕ έχει αναφερθεί ακόμη και αύξηση κατά 50% στη χρήση προβιοτικών, κάτι που οφείλεται στην πεποίθηση ότι τα προβιοτικά είναι ασφαλή και έχουν ευεργετική επίδραση ως πρόσθετη μορφή θεραπείας τόσο κατά τη διάρκεια περιόδων επιδείνωσης όσο και ύφεσης (Mack, 2011).

Παρά το σχετικά μεγάλο αριθμό αναφορών για τη χρήση των προβιοτικών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, τα σαφή συμπεράσματα της αποτελεσματικότητάς τους είναι περιορισμένα. Αυτό οφείλεται στο μικρό αριθμό ασθενών στις μελέτες και στις σημαντικές διαφορές στους τύπους παρέμβασης ή στην έλλειψη τυποποίησης των

ερευνητικών μεθόδων. Ωστόσο, η πιθανή χρήση καλά επιλεγμένων, κοινών ειδών μικροοργανισμών με προστατευτική επίδραση στον εντερικό βλεννογόνο δίνουν ελπίδα για νέες θεραπευτικές δυνατότητες. Σε κλινικές δοκιμές, τα προβιοτικά χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία των ΙΦΝΕ, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης της δυσβολίας κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αντιβιοτικής θεραπείας ή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, καθώς και στη θεραπεία της δυσβολίας σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο ΙΦΝΕ ή με επιδείνωση της νόσου (Dupont et al., 2014).

Υπάρχουν πολλές αναφορές για την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη θεραπεία του λειτουργικού κοιλιακού πόνου, ώστε η χρήση των προβιοτικών στη θεραπεία των ασθενών με αλληλεπικαλυπτόμενες λειτουργικές διαταραχές και ΙΦΝΕ να μπορεί να επιφέρει σημαντικά οφέλη (Derwa et al., 2017).

Τα πρεβιοτικά είναι ζυμώσιμοι υδατάνθρακες με μεγάλη ποικιλία χημικών δομών που χορηγούνται για τοπικά ή συστηματικά οφέλη για την υγεία. Τα πρεβιοτικά μπορεί να αλλάξουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, βελτιώνουν τη λειτουργία του εντερικού φραγμού και διεγείρουν τα μικρόβια του πεπτικού σωλήνα για να παράγουν μεταβολίτες ευεργετικούς για το άτομο. Όπως στην περίπτωση των προβιοτικών, είναι επίσης δύσκολο να διεξαχθούν κλινικές δοκιμές που θα επιτρέπουν τη διεξαγωγή σαφών συμπεράσματος σχετικά με τη χρήση των πρεβιοτικών σε συγκεκριμένες ασθένειες. Επομένως, τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση των πρεβιοτικών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι περιορισμένα (Rasmussen & Hamaker, 2017).

Η χορήγηση πρεβιοτικών ως μέρος της θεραπείας των ΙΦΝΕ εκτιμάται ότι στοχεύει στην προώθηση συγκεκριμένων βακτηρίων και στην παραγωγή συγκεκριμένων μεταβολιτών από συγκεκριμένα βακτήρια, η οποία μπορεί να προκαλέσει την υποτιθέμενη ευεργετική επίδραση για το άτομο. Φαίνεται ότι η χρήση πρεβιοτικών μπορεί να είναι χρήσιμη ειδικά σε ασθενείς με χαμηλή κλινική δραστηριότητα της νόσου ή για τη διατήρηση της ύφεσης. Τα περισσότερα πρεβιοτικά που χρησιμοποιούνται σε μελέτες ασθενών με ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν ολιγοσακχαρίτες και ινουλίνη. Οι Casellas et al (2007) συνέκριναν τη θεραπεία με μεσαλαζίνη σε συνδυασμό με την εμπλουτισμένη με ολιγοφρουκτόζη ινουλίνη και με ένα εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια Ελκώδη Κολίτιδα. Η στοματική ινουλίνη εμπλουτισμένη με ολιγοφρουκτόζη ήταν

καλά ανεκτή και είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντικά πρόωμη μείωση της καλπροτεκτίνης κοπράνων.

2.5. Μαστίχα Χίου

Η μαστίχα είναι πλούσια σε τριτερπενικά οξέα, σε μαστιχιαδιενικό και ισομαστιδιαδιενικό οξύ, ενώ απορροφάται και βιοδιατίθεται σε ανθρώπους (Assimopoulou & Papageorgiou, 2005). Επιπλέον, περιέχει πρωτεΐνες αραβινογαλακτάνης και ορισμένες απλές φαινόλες σε χαμηλές συγκεντρώσεις ή ακόμη και σε ίχνη (Kaliora et al., 2004), είναι αντιοξειδωτική (Dedoussis et al., 2004) και αντιφλεγμονώδης (Heo et al., 2006). Οι αρχαίοι Έλληνες ιατροί Ιπποκράτης, Διοσκορίδης και Γαληνός ανέφεραν για πρώτη φορά τις ιδιότητες της μαστίχας και συνέστησαν τη χρήση της για τις θεραπευτικές του ιδιότητες. Οι ιατροί και οι βοτανολόγοι χρησιμοποίησαν μαστίχα για περισσότερα από 2.500 χρόνια κυρίως για τη θεραπεία διαταραχών του στομάχου και του εντέρου, όπως για τη γαστραλγία, τη δυσπεψία και το πεπτικό έλκος.

Το μαστιχόδεντρο είναι ένας αειθαλής θάμνος και διανέμεται ευρέως στην περιοχή της Μεσογείου, όπου υπάρχουν καταγραφές από την αρχαιότητα για τις ευεργετικές δράσεις της μαστίχας. Ο Διοσκουρίδης και ο Θεόφραστος ανέφεραν τις θεραπευτικές της ιδιότητες στα έντερα, στο στομάχι και στο συκώτι, ενώ διαθέτει αντιοξειδωτική και αντιβακτηριακή δράση. Η αποτελεσματικότητα της ρητίνης έναντι των πεπτικών ελκών είναι εμφανής στις περισσότερες μελέτες, αναδεικνύοντας την επίδρασή της στις γαστρεντερικές διαταραχές (Al-Said et al., 1986). Ένα σημαντικό συστατικό της μαστίχας, το ελεανολικό οξύ, είναι ένα από τα πιο γνωστά τριτερπένια με βιολογικές ιδιότητες κατά της χημικής επαγόμενης ηπατικής βλάβης σε πειραματόζωα, ασκώντας αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική προαγωγή (Liu, 2005).

Μία παλαιότερη μελέτη, των Huwez & Al-Habbal (1986), παρείχε σε ασθενείς με γαστρικά έλκη μαστίχα σε δόση 2 g/ημέρα και τα συμπτώματα υποχώρησαν, ενώ η θεραπεία επιβεβαιώθηκε ενδοσκοπικά, αναδεικνύοντας τις ευεργετικές της ιδιότητες στο γαστρεντερικό σύστημα. Παράλληλα, η μελέτη των Dabos et al (2010) απέδειξε ότι είναι

αποτελεσματική στη βελτίωση των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας. Τα θετικά ευρήματα των μελετών ενίσχυσαν τη θετική συμβολή της μαστίχας στα προβλήματα του γαστρεντερικού συστήματος και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων την αναγνώρισε ως το φυτικό φαρμακευτικό προϊόν για την ανακούφιση των ήπιων δυσπεπτικών διαταραχών και ως μέρος της συμπτωματικής θεραπείας μικρών φλεγμονών του δέρματος και ως βοήθημα στην επούλωση μικρών τραυμάτων.

Η ελληνική μελέτη των Kaliora et al (2007) διερεύνησαν τη θεραπευτική διατροφική προσέγγιση των ασθενών με ενεργή νόσο του Crohn με τη μαστίχα Χίου. Η πιλοτική μελέτη των Kaliora et al (2007) αφορούσε τη συμμετοχή ασθενών με διαγνωσμένη ήπια ή μέτρια ενεργή νόσο του Crohn. Συμμετείχαν 10 ασθενείς και 8 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου, όπου οι πρώτοι έλαβαν για 4 εβδομάδες μαστίχα Χίου (6 καπάκια / ημέρα, 0,37 g / καπάκι). Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν επιτυχώς το πρωτόκολλο και οι ερευνητές αξιολόγησαν κατά την έναρξη και στο τέλος της περιόδου θεραπείας το δείκτη δραστηριότητας της νόσου του Crohn, το δείκτη διατροφικού κινδύνου, την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), την ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α), τη χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 μονοκυττάρων (MCP- 1) και το συνολικό αντιοξειδωτικό δυναμικό (TAP) στο πλάσμα αίματος.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική μείωση του δείκτη δραστηριότητας της νόσου του Crohn, σημαντική μείωση του IL-6 στο πλάσμα και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Το συνολικό αντιοξειδωτικό δυναμικό αυξήθηκε σημαντικά και δεν παρουσιάστηκε καμία παρενέργεια. Παρά τα θετικά αποτελέσματα, οι ερευνητές τονίζουν ότι απαιτείται η διεξαγωγή περαιτέρω διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για να διευκρινιστεί ο ρόλος της μαστίχας Χίου στη θεραπεία ασθενών με νόσο του Crohn (Kaliora et al., 2007).

Ακόμη μία ελληνική μελέτη, των Papada et al (2019), επεδίωξε να εντοπίσει την επίδραση του συμπληρώματος μαστίχας σε ασθενείς με ενεργή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Η μελέτη, μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, πραγματοποιήθηκε σε 60 ασθενείς και τους χορηγήθηκε τυχαιοποιημένα μαστίχα (2,8 g / ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 3 μήνες, σε συμπληρωματικό πλαίσιο με τη σταθερή φαρμακευτική τους θεραπεία. Οι ερευνητές αξιολόγησαν το ιατρικό και

διατροφικό ιστορικό των ασθενών, οι οποίοι συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο IΦNE (IBDQ), το δείκτη Harvey-Bradshaw, τη μερική βαθμολογία Mayo, τους βιοχημικούς δείκτες, τα κόπρανα και τους φλεγμονώδεις δείκτες του αίματος.

Η βαθμολογία του ερωτηματολογίου IBDQ βελτιώθηκε σημαντικά στον όγκο σε σύγκριση με την έναρξη, υπήρξε σημαντική μείωση της λυσοζύμης των κοπράνων στους ασθενείς που έλαβαν τη μαστίχα, με τη μέση μεταβολή να είναι σημαντική και παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της λακτοφερίνης των κοπράνων και της καλπροτεκτίνης στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το ινωδογόνο μειώθηκε σημαντικά με σημαντική μέση μεταβολή, ενώ ο σίδηρος αυξήθηκε για τους ασθενείς της πειραματικής ομάδας. Τα αποτελέσματά δείχνουν μία ρύθμιση της λυσοζύμης των κοπράνων ως αποτέλεσμα της θεραπείας με τη μαστίχα. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η μελέτη τους ανέδειξε ότι ένα φυσικό συμπλήρωμα παρασκευασμένο με μαστίχα θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως μια καινοτόμος θεραπευτική συμπληρωματική προσέγγιση στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με IΦNE.

Η τυχαιοποιημένη, διπλα-τυφλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με σχέδιο παράλληλης ομάδας μελέτη των Amerikanou et al (2021) εφαρμόστηκε για συνολικά 3 μήνες σε ενεργούς και για 6 μήνες σε ανενεργούς ασθενείς με IΦNE με στόχο να διερευνηθεί η ρυθμιστική επίδραση της μαστίχας στα επίπεδα IL-17A στον ορό αίματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο ορός IL-17A αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα που έλαβε τη μαστίχα ορός IL-17A αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα της ομάδας αυτής και της ομάδας που έλαβε το εικονικό φάρμακο ακόμη και μετά την προσαρμογή της ηλικίας, του φύλου και του ΔΜΣ σε ανενεργούς ασθενείς. Δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές στους ασθενείς με ενεργό νόσο, όμως η μεταβολική των κοπράνων έδειξε ότι η παρέμβαση με την πρόσληψη μαστίχας επηρέασε σημαντικά το μεταβολικό προφίλ των ασθενών με IΦNE σε ύφεση, παρουσιάζοντας, μεταξύ άλλων, αυξημένα επίπεδα γλυκίνης και τρυπτοφάνης. Η γλυκίνη έχει προταθεί να έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα έναντι των IΦNE, ενώ τα παράγωγα τρυπτοφάνης εμπλέκονται σε ανοσοαναλογικούς μηχανισμούς, όπως η διαφοροποίηση των κυττάρων Th17. Έτσι, είναι πολύ πιθανό ότι ο ανοσορυθμιστικός ρόλος της μαστίχας να περιλαμβάνει τη ρύθμιση της λειτουργίας και της διαφοροποίησης των κυττάρων Th17.

2.6. Συμπληρώματα Διατροφής

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση βιταμινών για την πρόκληση ή τη διατήρηση της ύφεσης στις δύο νόσους των ΙΦΝΕ. Η προοπτική μελέτη κοόρτης των Gubatan et al (2017) έδειξε ότι ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα με επίπεδα 25(OH)D κάτω από 35 ng/mL είχαν υψηλότερο κίνδυνο κλινικής υποτροπής. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η συγκέντρωση 25(OH)D σχετίζεται αντιστρόφως με τη δραστηριότητα της νόσου και σε ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα η συγκέντρωση 25(OH)D σχετίζεται αντιστρόφως με τη φλεγμονή των βλεννογόνων (Meckel et al., 2016). Επιπλέον, μια διαχρονική μελέτη κατέδειξε υψηλότερη νοσηρότητα και σοβαρότητα της νόσου σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα 25(OH)D (Kabbani et al., 2016).

Επιπλέον, η από του στόματος λήψη συμπληρώματος με 1.200 ΙΕ βιταμίνης D3 μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε μη στατιστικά σημαντικά βαθμό (από 29% σε 13%) (Jørgensen et al., 2010). Αν και τα δεδομένα δεν είναι πολύ ισχυρά, η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D είναι ασφαλής και καλά ανεκτή, έτσι ώστε να πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με ΙΦΝΕ με ανεπάρκεια βιταμίνης D (Ananthakrishnan, 2016).

Οι ανθοκυανίνες, οι οποίες εμφανίζονται σε μεγάλες ποσότητες στα σμέουρα και στα μαύρα βατόμουρα έχουν αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα και μία ανοιχτή πιλοτική δοκιμή έδειξε ότι η πρόσληψη ενός τυποποιημένου συμπληρώματος πλούσιο σε ανθοκυανίνη μύρτιλλου σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια Ελκώδη Κολίτιδα πέτυχε ύφεση μετά από 6 εβδομάδες. Επιπλέον, το συμπλήρωμα με goji berry έχει αποδειχθεί ότι επιφέρουν καταστολή της εντερικής φλεγμονής (Kang et al., 2018; Montrose et al., 2011).

Η κουρκουμίνη, μια πολυφαινόλη που προέρχεται από το μπαχαρικό *Curcuma longa* είναι γνωστή για τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της. Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή μελέτη, η κουρκουμίνη σε δόση 3g ημερησίως ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην πρόκληση κλινικής ύφεσης και απόκρισης σε ήπια έως μέτρια ενεργή Ελκώδη Κολίτιδα (Lang et al., 2015). Στη μελέτη των Aghdassi et al (2003) παρατηρήθηκε σημαντική

μείωση του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης E και C. Ωστόσο, η δραστηριότητα της νόσου παρέμεινε σταθερή

Μεταξύ των πιο συχνών ελλείψεων μικροθρεπτικών συστατικών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ παρατηρούνται η έλλειψη βιταμίνης D, του φυλλικού οξέος (βιταμίνη B9) και της κοβαλαμίνης (βιταμίνη B12). Η ανεπάρκεια αυτή μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες των κλινικών, βιοχημικών και φλεγμονώδων καταστάσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Για παράδειγμα, οι ανεπάρκειες φυλλικού οξέος (βιταμίνης B9) και B12 έχουν συσχετιστεί με αναιμία, ενώ το φυλλικό οξύ (βιταμίνη B9) είναι απαραίτητο στη βιολογική μεθυλίωση και σύνθεση των νουκλεοτιδίων και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσορύθμιση (Gioxari et al., 2020).

Η μελέτη των Gioxari et al (2020) αξιολόγησε τα επίπεδα της βιταμίνης D, του φυλλικού οξέος και της κοβαλαμίνης στον ορό ενηλίκων ασθενών με ΙΦΝΕ προκειμένου να διερευνηθούν οι πιθανές συσχετίσεις με τους βιοδείκτες που σχετίζονται με τη διατροφική πρόσληψη. Η μελέτη διατομής σε ασθενείς νόσο του Crohn ή με Ελκώδη Κολίτιδα από την Αττική αξιολόγησε το ιστορικό, τις κλινικές εξετάσεις και τους βιοδείκτες αίματος/κοπράνων των 87 ασθενών. Τα επίπεδα στον ορό των 25(OH)D, του φυλλικού οξέος και της κοβαλαμίνης ήταν ανεπαρκή στο 36,8%, 18,4% και 5,7% των ασθενών, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn (N = 54) μια αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ του φυλλικού ορού και της λυσοζύμης κοπράνων ήταν εμφανής. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι το προφίλ των βιταμινών στον ορό μπορεί να λειτουργήσει ως συμπληρωματικός βιοδείκτης για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου σε φλεγμονώδεις βιοδείκτες ορού και κοπράνων.

2.7. Φαρμακευτική αγωγή

Οι συμβατικές θεραπείες για την Ελκώδη Κολίτιδα και τη νόσο του Crohn περιλαμβάνουν τα κορτικοστεροειδή, τις θειοπουρίνες, τα αμινοσαλικυλικά, τη μεθοτρεξάτη και παράγοντες κατά του όγκου νέκρωσης. Απαιτείται χρονικά δομημένη προσέγγιση για την κατάλληλη διαχείριση, ενώ η παραδοσιακή εντατική θεραπεία

αντικαταστάθηκε εν μέρει την τελευταία δεκαετία από ισχυρά φάρμακα. Όταν οι ασθενείς διαγιγνώσκονται με νόσο του Crohn ή Ελκώδη Κολίτιδα οι θεράποντες ιατροί πρέπει να λάβουν υπόψη τους τον πιθανό πρότυπο εξέλιξης της νόσου έτσι ώστε να μην καθυστερήσει η εφαρμογή μίας αποτελεσματικής θεραπείας.

Οι στόχοι για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ είναι η πρόκληση της ύφεσης και η διατήρηση της, η μείωση της ανάγκης για μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, η βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών και η βελτίωση της πρόγνωση. Οι βασικοί θεραπευτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες συμπεριλαμβανομένων κορτικοστεροειδών, ανοσορυθμιστών και βιολογικών παραγόντων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με όσα μελετήθηκαν, τα ευρήματα ενός μεγάλου βιβλιογραφικού σώματος αναδεικνύουν ότι η διατροφή συνιστά έναν από τους σημαντικότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκονται τόσο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ όσο και στην πορεία της. Τα ΙΦΝΕ συσχετίζονται με μείωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών, με κίνδυνο θνησιμότητας ενώ ο υποσιτισμός είναι πολύ συχνός σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της ύφεσης και της υποτροπής. Ο υποσιτισμός σχετίζεται με παρατεταμένη νοσηλεία, περιχειρουργικές επιπλοκές και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Η μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, η δυσασπορρόφηση των θρεπτικών ουσιών και οι αυξημένες ενεργειακές δαπάνες, οι οποίες δεν συνδυάζονται με την αυξημένη πρόσληψη, είναι υπεύθυνες για ελλείψεις μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών, απώλεια βάρους, ελλείμματα στη σύσταση του σώματος και απώλεια αντοχής των μυών (Gioxari et al., 2020). Καθίσταται συνεπώς κατανοητό ότι η διατήρησης μίας κατάλληλης διατροφής είναι ζωτικής σημασίας τόσο για την πορεία της νόσου όσο και για την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΙΦΝΕ.

Όπως μελετήθηκε οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι θεμελιώδεις για την έναρξη και τη διατήρηση των ΙΦΝΕ, ιδίως οι διατροφικές επιλογές του ατόμου. Το δυτικό πρότυπο διατροφής έχει ενοχοποιηθεί από έναν σημαντικό βιβλιογραφικό όγκο

μελετών, ενώ τα διαθέσιμα ευρήματα αναδεικνύουν ότι η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής μπορεί να αποβεί ιδιαίτερος αποτελεσματικός για τη διαχείριση των ΙΦΝΕ. Αναφορικά με την πρόσληψη συμπληρωμάτων διατροφής τα ευρήματα παραμένουν ασαφή, ενώ πολλά υποσχόμενη είναι η πρόσληψη μαστίχας Χίου, η οποία είναι γνωστή για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της. Η εντερική και παρεντερική διατροφή συνίσταται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως αναλύθηκε, ενώ υπάρχουν ευρήματα ότι ο παραγκωνισμός διατροφικών ομάδων από την καθημερινή δίαιτα των ασθενών με ΙΦΝΕ δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός ενώ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο υποσιτισμού ή αβιταμίνωσης. Συμπερασματικά, είναι επαρκώς τεκμηριωμένο ότι η διατροφή έχει σημαντικότερο ρόλο στη θεραπεία των ΙΦΝΕ και στην ποιότητα της ζωής των ασθενών και ως εκ τούτου θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη βαρύτητα στο σχεδιασμό του διατροφικού πλάνου.

Βιβλιογραφία

- Aghdassi E, Wendland BE, Steinhart AH, Wolman SL, Jeejeebhoy K, & Allard JP. (2003). Antioxidant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress. a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 98(2):348–53.
- Al-Mofarreh, M. A. & Al-Mofleh, I. A. (2013). Emerging inflammatory bowel disease in Saudi outpatients: a report of 693 cases. *Saudi J. Gastroenterol*, 19, 16–22.
- Al-Said MS, Ageel AM, Parmar NS, & Tariq M. (1986). Evaluation of mastic, a crude drug obtained from *Pistacia lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. *J Ethnopharmacol*, 15:271–278.
- Amerikanou, Ch., Dimitropoulou, E., Gioxari, A., Papada, E., Tanaini, A., et al. (2021). Linking the IL-17A immune response with NMR-based faecal metabolic profile in IBD patients treated with Mastiha. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111535.
- Ananthakrishnan, A.N.; Bernstein, C.N.; Iliopoulos, D.; Macpherson, A.; Neurath, M.F.; et al. (2018). Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 15, 39–49.
- Ananthakrishnan, AN. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(4):205-17.
- Archampong, T. N. & Nkrumah, K. N. (2013). Inflammatory bowel disease in Accra: what new trends. *West Afr. J. Med*, 32, 40–44.
- Assimopoulou, A. N., & Papageorgiou, V. P. (2005). GC-MS analysis of penta- and tetra-cyclic triterpenes from resins of *Pistacia* species. Part I. *Pistacia lentiscus* var. Chia. *Biomedical Chromatography*, 19(4), 285–311.
- Bernstein CN, & Shanahan F. (2008). Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*, 57(9):1185-91.

Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, & Cheang M. (2010). A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol*, 105:1994–2002.

Birrenbach T, Böcker U. (2004). Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.*, 10(6):848-59.

Braga, M.; Ljungqvist, O.; Soeters, P.; Fearon, K.; Weimann, A.; & Bozzetti, F. (2004). ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, 28, 378–386.

Brakenhoff LK, van der Heijde DM, & Hommes DW. (2011). IBD and arthropathies: a practical approach to its diagnosis and management. *Gut*, 60(10):1426-35.

Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, & Macpherson AJ. (2002). In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut*, 51:21–25.

Brown AC, Rampertab SD, & Mullin GE. (2011). Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 5(3):411-25.

Brückner M, Westphal S, Domschke W, et al. (2012). Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate shows therapeutic antioxidative effects in a murine model of colitis. *J Crohns Colitis*, 6:226–235.

Bustamante M, Nos P, Hoyos M, Hinojosa J, Molés JR, et al. (1998). Relationship between smoking and colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.*, 90:833–840.

Bye, W. A., Nguyen, T. M., Parker, C. E., Jairath, V. & East, J. E. (2017). Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9, CD000279.

Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, et al. (1984). Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 29:913–20.

Calkins BM. (1989). A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.*, 34(12):1841-54.

Carroll MW, Kuenzig E, Mack DR, Otley AR, Griffiths AM, et al. (2019). The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: children and adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*, 2(S1):S49–67.

Casellas, F.; Borruel, N.; Torrejón, A.; Varela, E.; Antolin, M.; et al. (2007). Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 25, 1061–1067.

Chiba, M.; Abe, T.; Tsuda, H.; Sugawara, T.; Tsuda, S.; et al. (2010). Lifestyle-related disease in Crohn's disease: Relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World J. Gastroenterol.*, 16, 2484–2495.

Chicco F, Magrì S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, et al. (2021). Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*, 27(1):1-9.

Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, et al. (2013). Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sc*, 58(5):1322–8.

Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, et al. (2011). Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 141:1194–1201.

Comeche, J.M.; Comino, I.; Altavilla, C.; Tuells, J.; Gutierrez-Hervas, A. & Caballero, P. (2019). Parenteral Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Disease Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*, 11, 2865.

Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, & Cortot A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6):1785-94.

Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6):1785-94.

Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, et al. (2011). Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9(1):30–5.

Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, et al. (1994). Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 106(3):643-8.

Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, et al. (2019). Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology*, 156(5):1345–53.

Cox, S.R.; Lindsay, J.O.; Fromentin, S.; Stagg, A.J.; McCarthy, N.E et al. (2020). Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology*, 158, 176–188.e7

Cross, S.S., & Harrison, R.F. (2002). Discriminant histological features in the diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease: analysis of a large dataset by a novel data visualisation technique. *Journal of Clinical Pathology*, 55, 51-57.

Cruz-Ramírez, N., Acosta-Mesa, H., Barrientos-Martínez, R., & Nava-Fernández, L. (2006). Diagnosis of Chronic Idiopathic Inflammatory Bowel Disease Using Bayesian Networks, 706-715.

Dabos, K. J., Sfika, E., Vlatka, L. J., & Giannikopoulos, G. (2010). The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*: A randomized pilot study. *Phytomedicine*, 17(3), 296–299.

David, L.A.; Maurice, C.F.; Carmody, R.N.; Gootenberg, D.B.; Button, J.E.; et al. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505, 559–563.

Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. (2012). Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*, 18(41):5862-9.

De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L et al (2016) High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65:1812–1821.

de Lange, T., & Larsen, S. (2004). Inter-observer agreement in the assessment of endoscopic findings in ulcerative colitis. *BMC gastroenterology*, 4. 9.

de Vries JH, Dijkhuizen M, Tap P, & Witteman BJ. (2019). Patient's dietary beliefs and behaviours in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*, 37(2):131–9.

Dedoussis, G. V., Kaliora, A. C., Psarras, S., Chiou, A., Mylona, A., et al. (2004). Antiatherogenic effect of Pistacia lentiscus via GSH restoration and downregulation of CD36 mRNA expression. *Atherosclerosis*, 174(2), 293–303.

Derwa, Y.; Gracie, D.J.; Hamlin, P.J.; & Ford, A.C. (2017). Systematic review with meta-analysis: The efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 46, 389–400.

Dupont, A.W.; Richards, D.M.; Jelinek, K.A.; Krill, J.T.; Rahimi, E.F.; & Ghouri, Y.A. (2014). Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Gastroenterol*, 7, 473–487.

Durchschein, F.; Petritsch, W.; Hammer, H.F. (2016). Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World J. Gastroenterol*, 22, 2179–2194.

Ferrer I, & Hinojosa del Val J. (2012). Definiciones, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Crohn. *Medicine*, 11(5): 257-65

Fich A, Eliakim R, Sperber AD, Carel RS, & Rachmilewitz D. (1997). The association between smoking and inflammatory bowel disease among israeli jewish patients. *Inflamm Bowel Dis*, 3:6–9.

Gao X, Cao Q, Cheng Y, Zhao D, Wang Z, Yang H, et al. (2018). Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 115:E2960–9.

GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. (2020). The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5(1):17-30.

Gentschew, L.; & Ferguson, L.R. (2020). Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases. *Mol. Nutr. Food Res*, 56, 524–535.

Gioxari, A., Amerikanou, C., Papada, E., Zioga, E., Georgoulis, A., & Bamias, G. (2020). Serum Vitamins D, B9 and B12 in Greek Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 12. 3734.

Graff LA, Walker JR, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, et al. (2006). The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 4(12):1491-1501.

Guagnozzi D, González-Castillo S, Oliveira A, & Lucendo AJ. (2012). Nutritional treatment in inflammatory bowel disease. An update. *Rev Esp Enferm Dig*, 104(9):479-88.

Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, Rosenberg L, Robson S, & Moss AC. (2017). Low serum vitamin d during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 15(2):240–46.e1.

Hart, A.R.; Luben, R.; Olsen, A.; Tjønneland, A.; Linseisen, J.; et al. (2008). Diet in the Aetiology of Ulcerative Colitis: A European Prospective Cohort Study. *Digestion*, 77, 57–64.

Heo, C., Kim, S. W., Kim, K. J., Kim, D. W., Kim, H. J., et al. (2006). Protective effects of mastic in non-steroidal anti-inflammatory drug induced gut damage and bacterial translocation in a rat model. *Korean Journal of Medicine*, 71(4), 354–361.

Hibi, T. & Ogata, H. (2006). Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol*, 41, 10–16.

Huwez, F. U., & Al-Habbal, M. J. (1986). Mastic in treatment of benign gastric ulcers. *Gastroenterologia Japonica*, 21(3), 273–274.

Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, et al. (2010). Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 32(3):377–83.

Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491:119–124.

Jostins, L. et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 491, 119–124 (2012).

Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N, Swoger J, et al. (2016). Association of vitamin d level with clinical status in inflammatory bowel disease: A 5-year longitudinal study. *Am J Gastroenterol*, 111(5):712–9.

Kaliora, A. C., Mylona, A., Chiou, A., Petsios, D. G., & Andrikopoulos, N. K. (2004). Detection and identification of simple phenolics in Pistacia lentiscus resin. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 27, 289–230.

Kaliora, A. C., Stathopoulou, M. G., Triantafillidis, J. K., Dedoussis, G. V., & Andrikopoulos, N. K. (2007). Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*, 13(5), 748–753.

Kang Y, Yang G, Zhang S, Ross CF, Zhu MJ. (2018). Goji berry modulates gut microbiota and alleviates colitis in il-10-deficient mice. *Mol Nutr Food Res*, 62(22):e1800535.

Keller, D. S., Windsor, A., Cohen, R. & Chand, M. (2019). Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Tech. Coloproctol.* 23, 3–13.

Kobayashi, T., Siegmund, B., Berre, C., Wei, S., Ferrante, M., et al. (2020). Ulcerative colitis. *Nature reviews. Disease primers*, 6. 74.

Konturek PC, Brzozowski T, & Konturek SJ. (2011). Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*, 62:591–9.

Krishnamoorthy, R., & Jeanes, Y. (2018). PWE-115 Dietary patterns in inflammatory bowel disease-intolerances, quality of life and calcium/vitamin D intake. *Gut*, 67. A175.2-A176.

Kúsulas-Delint D, González-Regueiro JA, Rodríguez-Aldama JC, et al. (2016). Crohn's disease. Review and current concepts. *Med Sur*, 23(1):10-20.

Lang A, Salomon N, Wu JC, Kopylov U, Lahat A, Har-Noy O, et al. (2015). Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13:1444–9.e1.

Lee, S. H., Kwon, J. E., & Cho, M. L. (2018). Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal research*, 16(1), 26–42.

Lennard-Jones JE. (1989). Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 24:2–6.

Levenstein S, Prantera C, Varvo V., et al. (2000). Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*, 95(5): 1213–20.

Lindberg E, Järnerot G, & Huitfeldt B. (1992). Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut*, 33:779–782.

Liu J. (2005). Oleanolic acid and ursolic acid: research perspectives. *J Ethnopharmacol*, 100:92–94.

Lo, C.H.; Khalili, H.; Song, M.; Lochhead, P.; Burke, K et al. (2020). Healthy lifestyle is associated with reduced mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 20, S1542–356530266–4.

Loddo, I., & Romano, C. (2015). Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Frontiers in immunology*, 6, 551.

Mack, D.R. Probiotics in Inflammatory Bowel Diseases and Associated Conditions. *Nutrients* 2011, 3, 245–264.

Mahida YR, Ceska M, Effenberger F, Kurlak L, Lindley I, & Hawkey CJ. (1992). Enhanced synthesis of neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8 in active ulcerative colitis. *Clin Sci (Lond)*, 82:273–275.

Maruvada, P., Leone, V., Kaplan, L. M. & Chang, E. B. (2017). The human microbiome and obesity: moving beyond associations. *Cell Host Microbe*, 22, 589–599.

Matsuoka, K. et al. (2018). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol*, 53, 305–353.

Matuchansky C. (1986). Parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Gut*, 27 Suppl 1(Suppl 1), 81–84.

Meckel K, Li YC, Lim J, Kocherginsky M, Weber C, Almoghrabi A, et al. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Am J Clin Nutr*, 104(1):113–20.

Mentella, M.C.; Scaldaferri, F.; Pizzoferrato, M.; Gasbarrini, A.; & Miggiano, G.A.D. (2020). Nutrition, IBD and gut microbiota: A review. *Nutrients*, 12, 944

Merra, G.; Noce, A.; Marrone, G.; Cintoni, M.; Tarsitano, M.G.; Capacci, A.; & De Lorenzo, A. (2020). Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*, 13, 7.

Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, & Graff L. (2016). Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 22:752–62.

M'Koma A. E. (2013). Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. Clinical medicine insights. *Gastroenterology*, 6, 33–47.

Molendijk, I.; van der Marel, S.; & Maljaars, P.W.J. (2019). Towards a food pharmacy: Immunologic modulation through diet. *Nutrients*, 11, 1239.

Montrose DC, Horelik NA, Madigan JP, Stoner GD, Wang LS, et al. (2011). Anti-inflammatory effects of freeze-dried black raspberry powder in ulcerative colitis. *Carcinogenesis*, 32(3):343–50.

Moszak, M.; Szulińska, M.; Bogdański, P. (2020). You are what you eat—The relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders-A review. *Nutrients*, 12, 1096.

Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I et al. (2011). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 60:571–607.

Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. (2016). Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5): 1198-208

Naganuma M. (2018). Endoscopic Indices for Crohn's Disease. In: Hibi T., Hisamatsu T., Kobayashi T. (eds). *Advances in Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease*. Tokyo: Springer,.

Nasseri-Moghaddam, S. (2012). Inflammatory Bowel Disease. *Middle East journal of digestive diseases*, 4, 77-89.

Ng SC Shi HY Hamidi N et al. (2018). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 390: 2769-2778.

North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition., Colitis Foundation of America., Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. (2007). Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 44(5):653-74.

Nys K, Agostinis P, & Vermeire S. (2013). Autophagy: a new target or an old strategy for the treatment of Crohn's disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10:395–401.

Olendzki, B.C.; Silverstein, T.D.; Persuitte, G.M.; Ma, Y.; Baldwin, K.R.; Cave, D. (2014). An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: A case series report. *Nutr. J*, 13, 1–7.

Papada E, Gioxari A, Amerikanou C, Forbes A, Tzavara C, et al. (2019). Regulation of faecal biomarkers in inflammatory bowel disease patients treated with oral mastiha (*Pistacia lentiscus*) supplement: A double-blind and placebo-controlled randomised trial. *Phytother Res.*, 33(2):360-369.

Papada, E., Amerikanou, C., Forbes, A., & Kaliora, A. C. (2019). Adherence to Mediterranean diet in Crohn's disease. *European Journal of Nutrition*.

Papada, E.; Amerikanou, C.; Forbes, A.; Kaliora, A.C. (2020). Adherence to Mediterranean diet in Crohn's disease. *Eur. J. Nutr*, 59, 1115–1121.

Parian A, & Ha CY. (2015). Older age and steroid use are associated with increasing polypharmacy and potential medication interactions among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 21(6):1392–400.

Peyrin-Biroulet, L. et al. (2015). Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am. J. Gastroenterol*, 110, 1324–1338.

Pierdominici M, Maselli A, Varano B, et al. (2015). Linking estrogen receptor b expression with inflammatory bowel disease activity. *Oncotarget*, 6:40443–40451.

Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. (2019). Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*, 157(3):647-659.e4.

Racine, A.; Carbonnel, F.; Chan, S.S.; Hart, A.R.; Bueno-de-Mesquita, H.B.; et al. (2016). Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: Results from the EPIC study. *Inflamm. Bowel Dis*, 22, 345–354.

Rasmussen, H.E.; Hamaker, B.R. (2017). Prebiotics and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 46, 783–795.

Reddavid, R.; Rotolo, O.; Caruso, M.G.; Stasi, E.; Notarnicola, M.; et al. (2018). The role of diet in the prevention and treatment of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomed.*, 89, 60–75.

Reif S, Klein I, Arber N,& Gilat T. (1995). Lack of association between smoking and inflammatory bowel disease in Jewish patients in Israel. *Gastroenterology*, 108:1683–1687.

Reif S, Lavy A, Keter D, Fich A, Eliakim R et al. (2000). Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in Jewish patients in Israel: a multicenter study. *Am J Gastroenterol.*, 95:474–478.

Rizzello, F. et al. (2019). Implications of the westernized diet in the onset and progression of IBD. *Nutrients* 11, 1033.

Safarpour, A. R., Mehrabi, M., Keshtkar, A., Edjtehadi, F., & Bagheri Lankarani, K. (2019). Systematic review and meta-analysis of the incidence and prevalence and 30-year trend of inflammatory bowel diseases in Asia: a study protocol. *BMJ open*, 9(11), e031854.

Sairenji, T., Collins, K.L., & Evans, D.V. (2017). An update on inflammatory bowel disease. *Prim Care*, 44: 673-692.

Seo, J.K. (2011). Pediatric inflammatory bowel disease (IBD): Phenotypic, genetic and therapeutic differences between early-onset and adult-onset IBD. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 14:1-25.

Silva FA, Rodrigues BL, Ayrizono ML, Leal RF. (2016). The Immunological Basis of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*, 2016:2097274.

Sood, A. & Midha, V. (2007). Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Indian J. Gastroenterol.* 26, 285–289.

Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, & Kaplan GG. (2012). The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*, 12(1):51.

Spiceland, C. M., & Lodhia, N. (2018). Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World journal of gastroenterology*, 24(35), 4014–4020.

Suzuki T, & Hara H. (2011). Role of flavonoids in intestinal tight junction regulation. *J Nutr Biochem*, 22:401–408.

Sweeney L, Moss-Morris R, Czubier-Dochan W, Meade L, Chumbley G, & Norton C. (2018). Systematic review: psychosocial factors associated with pain in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 47:715–29.

Tayyem, R.F.; Qalqili, T.R.; Ajeen, R.; & Rayyan, Y.M. (2021). Dietary Patterns and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Findings from a Case-Control Study. *Nutrients*, 13, 1889.

Terzić J, Grivennikov S, Karin E, & Karin M. (2010). Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*. 138(6), 2101-2114.e5.

Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, & Loftus EV. (2010). Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*, 139: 1147–55

Thia, K. T. et al. (2008). An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am. J. Gastroenterol*, 103, 3167–3182.

Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. (2014). Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 109:1728–1738.

Walton C, Montoya MP, Fowler DP, Turner C, Jia W, et al. (2016). Enteral feeding reduces metabolic activity of the intestinal microbiome in Crohn's disease: an observational study. *Eur J Clin Nutr*, 70(9):1052-6.

- Watanabe, T. et al. (2016). Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology* 151, 1122–1130.
- Windsor JW, & Kaplan GG. (2019). Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*, 21(8):40.
- Yamamoto T. (2013). Nutrition and diet in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 29(2):216-21.
- Yamamoto, T.; Shimoyama, T.; & Kuriyama, M. (2017). Dietary and Enteral Interventions for Crohn's Disease. *Curr. Opin. Biotechnol*, 44, 69–73.
- Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, et al. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486:222–227.
- Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. (2001). Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (3):CD000542.
- Brant SR, Picco MF, Achkar JP, Bayless TM, Kane SV, Brzezinski A, Nouvet FJ, Bonen D, Karban A, Dassopoulos T, et al. (2003). Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis*, 9:281–289.
- Khalili, H.; Håkansson, N.; Chan, S.S.; Chen, Y.; Lochhead, P. (2020). Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: Results from two large prospective cohort studies. *Gut*, 69, 1637–1644.