

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**«Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσου του Εντέρου.
Γενετική Προδιάθεση, κλινική εικόνα, θρεπτική
αξιολόγηση των ασθενών».**

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ

Σταματάκη Αστερία ΑΜ:422316

Τριμελής Επιτροπή:

Δεδούσης Γεώργιος - Λέκτορας

Αντωνοπούλου Σμαραγδή – Αναπληρώτρια καθηγήτρια

Ζαμπέλας Αντώνης - Επίκουρος καθηγητής

**ΠΤΥ
ΣΤΑ**

Αθήνα 2004

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

Αρ. Κτημ:

Αρ. Ησα:

12.979

Κωδ. Συγγραφής:

10162

Ταξινόμ. Αριθμ:

1174.51A

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη

Κεφάλαιο Πρώτο

1.1. Εισαγωγή

1.2. Επιδημιολογία

Κεφάλαιο Δεύτερο

2. Αιτιοπαθογένεια της Νόσου

2.1. Ο ρόλος των Γενετικών Παραγόντων στην Παθογένεια της ΙΦΝΕ

2.1.1. Ενδείξεις ότι η ΙΦΝΕ έχει γενετικό υπόβαθρο

2.1.2. Αναλύσεις συσχέτισης

2.1.3. Κυτταροκίνες, υποδοχείς κυταροκινών και μόρια επούλωσης

2.2. Ο ρόλος των Περιβαλλοντικών Παραγόντων στην ΙΦΝΕ.

Κεφάλαιο Τρίτο

3. Κλινική και Διαφορική Διάγνωση της ΙΦΝΕ

3.1. Ελκώδης Κολίτιδα

A. Εντερικές Επιπλοκές

B. Εξωεντερικές Επιπλοκές

3.2. Νόσος του Crohn

Κεφάλαιο Τέταρτο

4. Θεραπεία της ΙΦΝΕ

Κεφάλαιο Πέμπτο

5. Ο Ρόλος της Διατροφής

5.1. Ο Ρόλος της Διατροφής στην Παθογένεια της νόσου

5.2. Η Επίδραση της Νόσου στη Θρέψη του Ασθενούς

5.3. Η Διατροφική Θεραπεία στην Αντιμετώπιση της Νόσου

5.3.1. Ενδείξεις και Επιλογές Διατροφικής Θεραπείας

5.3.2. Ο Ρόλος της ΟΠΘ στην ΙΦΝΕ

5.3.3. Ο Ρόλος της Εντερικής Διατροφής στην ΙΦΝΕ

5.3.4. Ο Ρόλος της Ανιοσοδιατροφής

Κεφάλαιο Έκτο – Πειραματικό Μέρος

6.1. Μεθοδολογία

6.2. Πληθυσμός της μελέτης

6.3. Υλικά – Μέθοδοι

A. Γενετική Μελέτη

Εφαρμογή PCR για την ανίχνευση των πολυμορφισμών της IL-6

Εφαρμογή PCR για την ανίχνευση της μετάλλαξης προσθήκης του NOD2

B. Αξιολόγηση Θρεπτικής Κατάστασης

6.4. Στατιστική Ανάλυση

Κεφάλαιο Έβδομο

7.1. Αποτελέσματα για τους πολυμορφισμούς της IL-6

7.2. Αποτελέσματα για τη μετάλλαξη προσθήκης

7.3. Αποτελέσματα για την αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης

Κεφάλαιο Όγδοο

8. Συζήτηση

8.1. Για τους πολυμορφισμούς της IL-6

8.2. Για τη μετάλλαξη προσθήκης

8.3. Για την αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης

Κεφάλαιο Ένατο

9. Βιβλιογραφία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος (ΙΦΝΕ) αναφέρεται στην Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ) και στη νόσο του Crohn (CD), δύο πολύ ενδιαφέροντα νοσήματα των οποίων η συχνότητα φαίνεται να αυξάνει διεθνώς. Η αιτιοπαθογένεια της ΙΦΕΝ δεν είναι ακόμη επακριβώς γνωστή. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι εμπλέκονται στις διαδικασίες εκδήλωσης της νόσου. Όσον αφορά στη γενετική προδιάθεση, αυτή μπορεί να καθορίζει δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και των ρυθμιστικών μηχανισμών του. Η νόσος εκδηλώνεται με ποικιλία συμπτωμάτων σχεδόν από κάθε όργανο ή σύστημα (εξωτερικές εκδηλώσεις). Η νόσος οδηγεί πολλές φορές σε κατάσταση υποθρεψίας, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την κακή ποιότητα ζωής των ασθενών και την εμφάνιση κλινικών επιπτώσεων. **Σκοπός:** α) η μελέτη της εμπλοκής της *Leu1007fsinsC* μεταλλαγής του γονιδίου *NOD2* στη νόσο του Crohn, β) η μελέτη της συχνότητας του πολυμορφισμού $-174G>C$ στον υποκινητή του γονιδίου της *IL-6* σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και CD συγκριτικώς με υγιά πληθυσμό και γ) η αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης των ασθενών. **Ασθενείς-Μέθοδοι:** *I) Γενετική μελέτη:* Την ομάδα της γενετικής μελέτης αποτέλεσαν 114 ασθενείς, (55 με CD, 53 με ΕΚ και 6 με αδιευκρίνιστη κολίτιδα). Ως μάρτυρες για το *NOD2* χρησιμοποιήθηκαν 40 φυσιολογικά άτομα. Ως μάρτυρες στην *IL-6* χρησιμοποιήθηκαν 632 φυσιολογικά άτομα. Η ανίχνευση της μεταλλαγής του *NOD2* και των πολυμορφισμών της *IL-6* πραγματοποιήθηκε με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), με την χρήση ειδικών εκκινητών. Για τους πολυμορφισμούς της *IL-6* ακολουθήθηκε πέψη με ειδικές περιοριστικές ενδονουκλεάσες. Η μέτρηση της συγκέντρωσης της *IL-6* στον ορό έγινε με ELISA μέθοδο. *II) Εκτίμηση θρεπτικής κατάστασης:* Η θρεπτική κατάσταση εκτιμήθηκε σε 40 ασθενείς με ΙΦΝΕ και 87 κατάλληλους μάρτυρες (φυσιολογικά άτομα) και περιέλαβε: α) Εκτίμηση σύστασης σώματος (ανθρωπομετρία) β) διαιτητική κατανάλωση (τριήμερη καταγραφή) και γ) προσδιορισμό ορολογικών και βιοχημικών παραμέτρων.

Αποτελέσματα: *I) Leu1007fsinsC μεταλλαγή του γονιδίου NOD2.* Δύο ασθενείς με CD (3.6%) διαπιστώθηκε ότι ήταν ετερόζυγοι στη μετάλλαξη. Ένας ασθενής με ΕΚ ήταν επίσης ετερόζυγος στη μετάλλαξη (1,8%). Από τα άτομα που

απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου κανείς δεν έφερε την μετάλλαξη (0%). **II) Συχνότητα γονοτύπων IL-6:** Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης των αλληλομόρφων της IL-6 στους ασθενείς συγκριτικώς με την ομάδα των υγιών ατόμων. Τα επίπεδα της IL-6 του ορού ήσαν αυξημένα στους ασθενείς με ενεργό νόσο συγκριτικώς με τους μάρτυρες. **III) Αξιολόγηση θρεπτικής κατάστασης:** Στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στον Δείκτη Σωματικής Μάζας (22.5 ± 4.5 vs 27.4 ± 3.9 $P < 0.0001$ 95%CI -6.62- -3.13). Η ανάλυση του τριήμερου σιτηρέσιου έδειξε ότι οι ασθενείς έχουν χαμηλή ενεργειακή πρόσληψη και χαμηλή πρόσληψη ορισμένων βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Εξαιρετικά χαμηλές ήταν οι τιμές της Retinol Binding Protein (υποεκατονταπλάσιες σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα) εύρημα που έχει ελάχιστα περιγραφεί και αξιολογηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. **Συμπεράσματα:** Η Leu1007fsinsC μεταλλαγή δεν φαίνεται ότι σχετίζεται με την N. Crohn στον Ελληνικό πληθυσμό. Η υψηλή συγκέντρωση της IL-6 στον ορό αντικατοπτρίζει την ενεργότητα της νόσου και δεν σχετίζεται με την γενετική προδιάθεση της ΙΦΝΕ. Η αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης αποδεικνύει ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν σοβαρές διατροφικές διαταραχές (υποθρεψία), οι οποίες φαίνεται ότι ενέχουν κλινικές και άλλες επιπτώσεις.

Μέλλει να παραμείνει μοντέλο φλεγμονής και κλινική ποικιλιότητα υποστηρίζουν ότι μεταξύ των αντιτόνων αυτήν, απαιτείται ρόλο παίρνει η διατήρηση της ανοσογενούς ενεργικής γλώσσας. Η γενετική προδιάθεση από την άλλη, μπορεί να παύσει να διαταράξει τον μηχανισμό άμυνας του οργανισμού έναντι των αντιτόνων στο αιολό της αντίστα, ή και με διαταράξεις του ανοσοποιητικού συστήματος και των ρυθμιστικών μηχανισμών του (4).

Η ποσοτική παρουσίαση αλληλίων του γονότυπου IL-6, ως προς την παρουσία των γονότυπων και ενόψει της φλεγμονώδους προδιάθεσης για ΙΦΝΕ έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με το νόση του Crohn στο γονότυπο IL-6. Η παρόμοια προδιαθέσιμη προς από τις αλληλίες D16S409 και D16S419 γονότυπική θέσης του γονότυπου IL-6, ως προς άλλες άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι το γονότυπο της IL-6 και γονότυπική στο γονότυπο 7 να φέρει εν μέρει υπεύθυνο για εκδήλωση νόσου (5).

Κεφάλαιο Πρώτο

1.1. Εισαγωγή

Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνει τη νόσο του Crohn (CD) και την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) που συνιστούν χρόνιες νόσους άγνωστης αιτιολογίας με επαναλαμβανόμενες περιόδους ύφεσης και έξαρσης. Παρά τη κοινή ονομασία που υποδηλώνει δυσκολίες στη μεταξύ τους διάκριση, οι ΙΦΝΕ κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις, τα ενδοσκοπικά ευρήματα ή τα ιστολογικά χαρακτηριστικά τους. Η CD μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα από το στόμα μέχρι τον πρωκτό, αφορώντας στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων κυρίως το παχύ έντερο, στο 1/3 τον ειλέο και στο 1/3 και τα δυο (σπανιότερα τα ανώτερα τμήματα του λεπτού εντέρου, το στόμαχο ή ακόμα και το στόμα). Στην ΕΚ προσβάλλεται κυρίως το ορθό. Σε αντίθεση με την ΕΚ, στη CD η φλεγμονή είναι ασυνεχής και διατοιχωματική (1).

Η αιτιολογία της ΙΦΝΕ είναι άγνωστη. Η επικρατούσα θεωρία λέει ότι η χρόνια φλεγμονή του εντέρου σε ένα άτομο γενετικά προδιατεθειμένο, είναι το αποτέλεσμα μιας υπερβολικής ανοσολογικής απόκρισης σε αντιγόνα του αυλού του εντέρου (2,3).

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα φλεγμονής και κλινικές παρατηρήσεις, υποστηρίζουν ότι μεταξύ των αντιγόνων αυτών, πρωτεύοντα ρόλο παίζουν τα βακτηρίδια της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας. Η γενετική προδιάθεση από την άλλη, μπορεί να καθορίζει μια διαταραχή των μηχανισμών άμυνας του βλεννογόνου έναντι των αντιγόνων του αυλού του εντέρου, ή και μια δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και των ρυθμιστικών μηχανισμών του. (4)

Η συστηματική χαρτογράφηση ολόκληρου του γενετικού υλικού, με σκοπό την ανεύρεση των γονιδίων που ενέχονται στην κληρονομική προδιάθεση για ΙΦΝΕ έδειξε περιοχή ευαισθησίας για τη νόσο του Crohn στο χρωμόσωμα IBD1. Η περιοχή αυτή προσδιορίζεται γύρω από τις περιοχές D16S409 και D16S419 γονιδιακές θέσεις του χρωμοσώματος 16. (5,6). Επίσης άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι το γονίδιο της IL-6 που χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 7 να φέρεται εν μέρει υπεύθυνο για εκδήλωση ΙΦΝΕ (7).

Ο ρόλος της διατροφής στην ΙΦΝΕ είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Μειωμένη κατανάλωση τροφής, δυσαπορρόφηση, αυξημένες ενεργειακές ανάγκες, αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και θεραπευτικών συστατικών προκαλούν θρεπτικές και λειτουργικές ελλείψεις, που απαιτούν κατάλληλη ρύθμιση από τη διαιτητική αντιμετώπιση. (8,9,10). Για να εφαρμοστεί, όμως, κάποια διαιτητική θεραπεία θα πρέπει να γίνεται αρχικά αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης των ασθενών.

1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Επιπολασμός της ΕΚ και της CD: Οι αριθμοί που έχουν δημοσιευθεί και ανακοινωθεί κατα καιρούς κυμαίνονται από 21/100.000 μέχρι και 75/100.000 κατοίκους. Ο επιπολασμός της CD αναφέρεται στις διάφορες μελέτες από 5,1-10,5/100.000 κατοίκους και προέρχεται από μελέτες κλειστών περιοχών.

Επίπτωση της ΕΚ και της CD: Η ετήσια επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται από 4-11,2/100.000 κατοίκους στις διάφορες μελέτες. Ο αντιπροσωπευτικότερος ίσως αριθμός που υποστηρίζεται από τις περισσότερες μελέτες είναι γύρω στο 5/100.000 κατοίκους και προέρχεται από τις κλειστές περιοχές μελέτης (ΒΔ Ελλάδα, Κρήτη). Η ετήσια επίπτωση της CD κυμαίνεται από 0,3-3/100.000 με εντυπωσιακή διαφορά μεταξύ Ιωαννίνων και Κρήτης.

Αναλογία της ΕΚ προς τη CD: Η αναλογία ΕΚ/CD, χωρίς να είναι μια ευρέως αποδεκτή επιδημιολογική παράμετρος, μας δείχνει το χάσμα και τις διαχρονικές μεταβολές που υφίσταται όσον αφορά κυρίως ο επιπολασμός των δυο νόσων. Η αναλογία ΕΚ/CD έχει κυμανθεί από 2/1 έως 12/1 σε διάφορες μελέτες. (11,12,13)

Αναλογία φύλων στην ΙΦΝΕ: Η αναλογία φύλων στην ΙΦΝΕ είναι στις περισσότερες μελέτες υπέρ των ανδρών. Σε δυο μελέτες η αναλογία των δυο φύλων ήταν η ίδια ενώ σε μια μελέτη οι γυναίκες υπερείχαν ελαφρά των ανδρών. Γενικά θα μπορούσαμε να πούμε πως η αναλογία των φύλων στην ΙΦΝΕ κυμαίνεται από 1/1 μέχρι 2,4/1 με υπεροχή των ανδρών.

Μελέτες εθνοτήτων: Σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της ΙΦΝΕ έχουν διαπιστωθεί ανάμεσα σε διάφορες φυλετικές και εθνικές ομάδες. Η νόσος είναι περισσότερο συχνή στη λευκή φυλή, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης έχουν παρατηρηθεί σε ιθαγενείς και νέγρους της Αμερικής, Λατινοαμερικάνους, Ασιάτες και Μαορίς. Η Εβραϊκή φυλή εμφανίζει 2-4 φορές μεγαλύτερη επίπτωση

ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τις άλλες φυλές που ζουν στην ίδια περιοχή. Η εθνότητα της λευκής φυλής με την μεγαλύτερη επίπτωση είναι οι Ashkenazi Εβραίοι που γεννήθηκαν και ζουν στη Β. Αμερική και Ευρώπη, ενώ αντίθετα η επίπτωση της νόσου είναι πολύ χαμηλή στους Ισραηλίτες. (14,15,16)

Η υποκείμενη αιτία για την ανάπτυξη της ΙΦΝΕ περιλαμβάνει τη φλεγμονώδη νόσο ως αποτέλεσμα μιας ανεξήγητης, πιθανώς αυτοάνοξης αντίστασης έναντι της φυσικής ή παθολογικής χλωρίδας και άλλων αντινοσηρών παραγόντων που προκαλείται σε άτομα με γενική προδιάθεση και ενεργείται από διαταραχές της λειτουργίας των ανοσοπρόσθηλαμικών κυττάρων και των ανοσοποιητικών αντιδράσεων των βλεννογόνων (17). Η CD μοιάζει σαν μια ανοσοποιητική βλάβη μεταξύ των CD (18), χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκκριση της υπερφωσφίνης γ (IFN γ), υπερπαραγωγή IL-6, IL-12 και IFN- γ (19) και αντιστοίχως μειωμένης έκκρισης των κυτοκινών που ανήκουν στη φλεγμονώδη ομάδα και ειδικά των TNF α ή TNF β και IL-1 β και IL-18, ενώ συσχετίζεται με αυξημένη επίδραση των κυτοκινών που χαρακτηρίζουν την αντίδραση Τρεφεινικών κυττάρων τύπου 2 (Th2). Αντίθετα, η UC έχει χαρακτηριστεί από αντίστροφο Th2 με αυξημένα επίπεδα IL-4, IL-10, IL-13 (18).

2.1. Ο ρόλος των Γενετικών Παράγόντων στην Παθολογία της ΙΦΝΕ

Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν είναι δυνατόν να υποστηριχτεί ότι πρόκειται για δυο συστηματικές μεταδιδόμενες νόσους που ακολουθούν τους νόμους του Mendel. Η έκταση της απροσδιόστης της νόσου, το σύνολο των γονιδίων που συμμετέχουν στην αιτιολογία και η σχέση μεταξύ γενετικής και περιβαλλοντικής έκθεσης της νόσου αποτελούν τομείς με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον.

2.1.1. Ε-θώρας ότι η ΙΦΝΕ έχει γενετικό υπόβαθρο

1. Οι πρώτοι βαθμοί συγγένειας των ασθενών παρουσιάζουν 20-30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν CD σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, και 10-20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη της σκλήρωςς καλικάδας.
2. Μελέτες σε δίδυμους δείχνουν ότι ο ρυθμός εμφάνισης της CD είναι μεταξύ

Κεφάλαιο Δεύτερο

2. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η επικρατέστερη υπόθεση για την αιτιοπαθογένεια της ΙΦΝΕ παρουσιάζει τις φλεγμονώδεις νόσους ως αποτέλεσμα μιας απορυθμισμένης, επιμένουσας ανοσολογικής απάντησης έναντι της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας και άλλων αντιγονικών παραγόντων, που εμφανίζεται σε άτομα με γενετική προδιάθεση και ενισχύεται από διαταραχές της λειτουργίας του εντερικού επιθηλιακού φραγμού και του ανοσοποιητικού συστήματος του βλεννογόνου (17). Η CD μοιάζει σαν μια αντίδραση T βοηθητικών κυττάρων τύπου (Th1), χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση της ιντερφερόνης γ (IFN γ), ιντερλευκίνης -2,6,12, και 18 με επακόλουθη αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών που ευοδώνουν τη φλεγμονή όπως ο παράγων νέκρωσης όγκου (TNF), η ιντερλευκίνη 1 β και ο NF-kB, ενώ συνυπάρχει αντιδραστική αύξηση των κυτταροκινών που χαρακτηρίζουν την αντίδραση Tβοηθητικών κυττάρων τύπου 2 (Th2). Αντίθετα, η UC έχει χαρακτηριστικά αντίδρασης Th2 με αυξημένα επίπεδα IL -4,5,10,13 (18).

2.1. Ο ρόλος των Γενετικών Παραγόντων στην Παθογένεια της ΙΦΝΕ

Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν είναι δυνατόν να υποστηριχτεί ότι πρόκειται για δυο συμβατικώς μεταδιδόμενες νόσους που ακολουθούν τους νόμους του Mendel. Η έκταση της ετερογένειας της νόσου, το σύνολο των γονιδίων που συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια και η σχέση μεταξύ γονοτυπικής και φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου αποτελούν τομείς με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον.

2.1.1. Ενδείξεις ότι η ΙΦΝΕ έχει γενετικό υπόβαθρο

1. Οι πρώτου βαθμού συγγενείς των ασθενών παρουσιάζουν 20-50 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν CD σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, και 10-20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη της ελκώδους κολίτιδας.
2. Μελέτες σε δίδυμους δείχνουν ότι ο ρυθμός εμφάνισης της CD είναι μεταξύ

20-44% σε μονοζυγωτικούς διδύμους και 3,8-6,5% σε διζυγωτικούς. Ο ρυθμός εμφάνισης της ΕΚ σε μονοζυγωτικούς είναι μεταξύ 6-16% και σε διζυγωτικούς σε ποσοστό 3% (19,20).

3. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου μεταξύ των διαφόρων εθνοτήτων. Για παράδειγμα, η συχνότητα εμφάνισης στους Ashkenazi Ιουδαίους είναι πολύ υψηλότερη από ότι σε άλλες φυλές παρά το γεγονός ότι μπορεί να ζουν στο ίδιο περιβάλλον. Αναλύσεις του γενώματος δείχνουν πολλές περιοχές. Το NOD2 θεωρείται το περισσότερο ύποπτο γονίδιο (21,22).

Η έρευνα για την εξακρίβωση των υπεύθυνων γονιδίων επικεντρώνεται κυρίως στους ακόλουθους γενετικούς δείκτες :

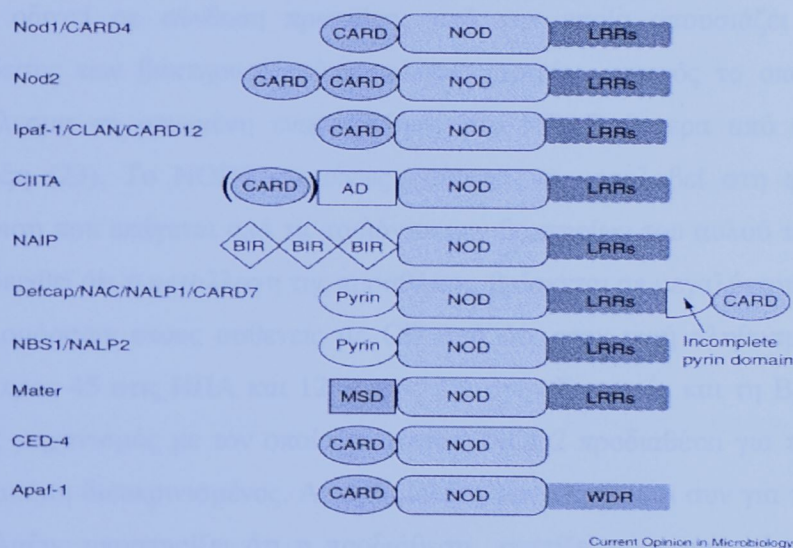
1. γονίδια εντός του συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA genes)
2. γονίδια εκτός του συστήματος ιστοσυμβατότητας (όπως γονίδια κυτταροκινών π.χ. IL-6)
3. συστηματική χαρτογράφηση του γενετικού υλικού.(π.χ. NOD2/CARD15)

2.1.2. Αναλύσεις Συσχέτισης

Οι μελέτες αυτές έχουν επικεντρωθεί στη μελέτη των γονιδίων NOD2, HLA-II, των υποδοχέων των κυτταροκινών, και των μορίων επούλωσης.

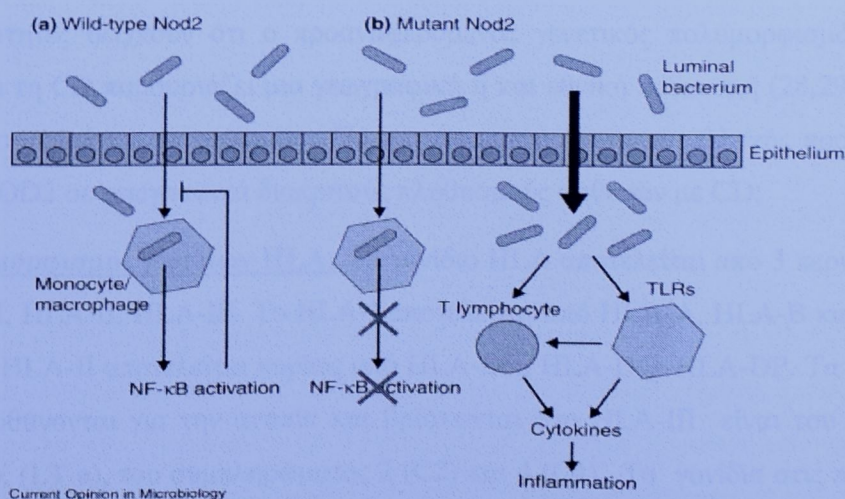
NOD2 : Το NOD2 ανήκει στην οικογένεια των πρόσφατα χαρακτηρισμένων NOD μακρομορίων, στην οποία ανήκει και το NOD1. Το NOD2 και το ομόλογό του NOD1 είναι μέλη μιας μεγάλης οικογένειας κυτοσολικών παραγόντων που σχετίζονται με τον ρυθμιστή της απόπτωσης Araf-1 και μια τάξη των πρωτεϊνών των φυτών που αντιστέκονται στις ασθένειες. Το NOD1 αναγνωρίζεται σαν μια πρωτεΐνη δομικά ανάλογη με τον ρυθμιστή της απόπτωσης (Araf-1). NOD1 και Araf-1 είναι σχετιζόμενα μόρια που μοιράζονται ένα αμινοτελικό CARD, ένα κεντρικό NBD και μια καρβοξυτελική περιοχή. Η κύρια διαφορά του NOD1 και NOD2 είναι η ύπαρξη δυο αμινοτελικών CARDS στο NOD2 (Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Οι κυτταρικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον Araf-1



Η έκφραση του NOD2 περιορίζεται στα μονοκύτταρα. Οι NOD πρωτεΐνες είχαν αρχικά περιγραφεί σαν ενδοκυττάρια ενεργοποιητές του NF-κB. Το NOD2 γονίδιο κωδικοποιεί για μια ενδοκυττάρια πρωτεΐνη που εκφράζεται στα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα και έχει ειδικές θέσεις πρόσδεσης για βακτηριακούς λιποπολυσακχαρίτες (LPS) που εντοπίζεται σε ένα τμήμα πλούσιο σε λευκίνες (LRR) στο καρβοξυτελικό άκρο του μορίου. Η πρωτεΐνη αυτή υπό φυσιολογικές συνθήκες οδηγεί σε ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB και σε απόπτωση (23). Οι γενετικοί πολυμορφισμοί που φαίνεται να

Σχήμα 2. Μηχανισμοί δράσης του NOD2: α) υπό φυσιολογικές συνθήκες και β) με την μετάλλαξη προσθήκης



σχετίζονται με τη CD είναι μια μεταλλαγή προσθήκης (Leu1007fsinsC) και δυο σημειακές αλλαγές (R702W και G908R)(23)-(25). Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστός ο ρόλος των σημειακών αλλαγών, αλλά μόνο της αλλαγής προσθήκης. Αυτή οδηγεί σε σύνθεση πρωτεΐνης από την οποία απουσιάζει η περιοχή πρόσδεσης των βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών, γεγονός το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ενεργοποίηση του NF-κΒ ύστερα από βακτηριακή λοίμωξη (23). Το NOD2 επομένως φαίνεται να μεσολαβεί στη φλεγμονώδη απόκριση που επάγεται από τα προϊόντα των βακτηρίων του αυλού του εντέρου. Έχειδειχθεί ότι η μεταλλαγή της προσθήκης, βρίσκεται σε μεγαλύτερη συχνότητα αλληλομόρφων στους ασθενείς με CD από ότι στον υγιή πληθυσμό (περίπου 8,2% προς 45 στις ΗΠΑ και 12% προς 2% στην Γερμανία και τη Βρετανία). Ο σαφής μηχανισμός με τον οποίο το γονίδιο NOD2 προδιαθέτει για τη νόσο δεν είναι ακόμη διευκρινισμένος. Αρχική μελέτη των Ogura και συν για το ρόλο της μετάλλαξης υποστηρίζει ότι η προδιάθεση σχετίζεται με απουσία ικανότητας απόκρισης στα βακτηριακά αντιγόνα στο γαστρεντερικό μικροπεριβάλλον και επακόλουθη απόπτωση των επαγωμένων κυττάρων. Η έλλειψη αυτής της ικανότητας οδηγεί το ανοσοποιητικό σύστημα σε μέγιστη φλεγμονώδη αντίδραση(Σχήμα 2).

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η μεταλλαγή συσχετίζεται με την προσβολή του ειλεού και κυρίως με το στενωτικό φαινότυπο της νόσου (26,27). Επίσης, φαίνεται ασθενείς που έφεραν τη μεταλλαγή εκδήλωσαν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία από τους ασθενείς χωρίς μετάλλαξη, όπως και ότι αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν σε μεγαλύτερο βαθμό αρθρίτιδα ως παράλληλη εξωεντερική εκδήλωση. Τελευταίες μελέτες σε συγκεκριμένους πληθυσμούς και διάφορες εθνικότητες δείχνουν ότι ο προαναφερόμενος γενετικός πολυμορφισμός όσον αφορά τη CD παρουσιάζει μια γεωγραφική ή και εθνική κατανομή (28,29). Είναι εύλογο επομένως το ερώτημα : Ποια η συνεισφορά της μεταλλαγής προσθήκης στο NOD2 σε γεωγραφικά διακριτούς πληθυσμούς ασθενών με CD;

Πολυμορφισμοί γονιδίων HLA: Το γονίδιο HLA αποτελείται από 3 περιοχές τη HLA-I, HLA-II, HLA-III. Το HLA-I αποτελείται από HLA-A, HLA-B και HLA-C. Το HLA-II αποτελείται κυρίως από HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP. Τα γονίδια που ευθύνονται για την ανοσία και βρίσκονται στο HLA-III είναι του TNF-a, TNF-b, (LT-a), του συμπληρώματος 2 (C2) και 4 (C4). Τα γονίδια στις περιοχές αυτές εμφανίζουν υψηλού βαθμού πολυμορφισμό. Το HLA-II εκφράζεται

πρωταρχικά στα μακροφάγα, στα δενδριτικά κύτταρα και στα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου αδένος, και παίζει σημαντικό ρόλο όταν υπάρχουν εξωγενή αντιγόνα. Ανοσολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ΙΦΝΕ σχετίζεται σημαντικά με διαταραχές στα Th λεμφοκύτταρα. Οι πολυμορφισμοί που σχετίζονται θετικά ή αρνητικά με την ΕΚ ή τη CD εντοπίζονται κυρίως στο DRB1 ή στο DQB1 (30,31). Αποτελέσματα από μελέτες δείχνουν ότι η ΕΚ σχετίζεται θετικά με DR2, DR9 και αρνητικά με το DR4, και ότι η CD σχετίζεται θετικά με DR7, DQ4, και αρνητικά με DR2, DR3 (32,33). Περισσότερες αναλύσεις γονοτύπων δείχνουν ότι τα DRB1*0103, DRB1*1501 and DRB1*1502 σχετίζονται με την ΕΚ (34,35).

2.1.3. Κυτταροκίνες, υποδοχείς κυτταροκινών, και μόρια επούλωσης

Η IL-1β, εκκρίνεται κυρίως από τα μικροφάγα και ρυθμίζει κυρίως την έκφραση των HLA-II, των μορίων επούλωσης και της IFN-γ. Επίσης προάγει την δραστηριότητα των Th λεμφοκυττάρων. Το αλληλίο IL-1β-511*2 σχετίζεται με την υπερέκφραση της IL-1β και τη μείωση της οστικής πυκνότητας, και το αλληλίο IL-1β(+3953,-511) σχετίζεται με την κατάσταση του ασθενούς.

Ο TNF-α προτείνεται ως παράγοντας παθογένειας στην ΙΦΝΕ. Το γονίδιο που τον κωδικοποιεί βρίσκεται στη θέση IBD3 (6p13). Το αλληλίο (-857C) TNF-α σχετίζεται με την ΙΦΝΕ. Τα αλληλία (-308G/A, -238 G/A) σχετίζονται με ΕΚ.

Η IL-4, που εκφράζεται κυρίως στα Th2 λεμφοκύτταρα, παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ισοζυγίου των Th λεμφοκυττάρων. Τα γονίδια της IL-4 και του υποδοχέα της (IL-4R) εντοπίζονται στα 5q31-33 (IBD5) και 16q12 (IBD1). Η συχνότητα του αλληλίου IL-4-RP2 είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΕΚ από ότι στους υγιείς, ενώ η συχνότητα του αλληλίου RP1 είναι υψηλότερη στον υγιή πληθυσμό από ότι στους ασθενείς με ΕΚ.

Η IL-10, κυρίως εκκρίνεται στα Th3 ή Th2 λεμφοκύτταρα, και μπορεί να καταστείλει την έκφραση της IL-12 και του TNF-α. Όμως γενετικές μελέτες δεν έδειξαν να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αλληλίων της IL-10 και της ΙΦΝΕ.

IL-6 : Η ιντερλευκίνη-6 είναι μια πλειοτροπική κυτταροκίνη (26 kDa), η οποία παράγεται από τα μονοκύτταρα, μακροφάγα και τα ενεργοποιημένα Τκύτταρα. Η IL-6 ρυθμίζει την ισορροπία της ανοσολογικής απάντησης μέσω των προ- και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της. Η IL-6 δρα και στους τρεις κύριους πληθυσμούς ανοσοκυττάρων (Τκαι Β- λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα/μακροφάγα), ενώ αποτελεί

τον κύριο επαγωγέα για την παραγωγή από το ήπαρ των πρωτεϊνών οξείας φάσης (36). Ο εκκινητής της IL-6 αποτελείται από δυο μόρια το IL-6Ra και το gp130. Τα αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης και η σύνθεσή της από τα περιφερικά μονοκύτταρα συνδέονται από την παραγωγή IL-1 και TNF- α . Η ανάλυση βιοψιών από ασθενείς δείχνουν ότι ο εμπλεκόμενος βλεννογόνο από ασθενείς με ενεργό νόσο περιέχουν μεγάλες ποσότητες IL-6 από ότι σε ασθενείς σε ύφεση. RT-PCR ανάλυση έδειξε ότι, από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που δοκιμάστηκαν, το mRNA της IL-6 ήταν σε υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Η IL-6 ίσως παίζει ρόλο όχι μόνο στη ρύθμιση της φλεγμονής αλλά και στην παθογένεση της ΙΦΕΝ, αυτό μπορεί να διαφανεί από το γεγονός ότι υπάρχουν περιπτώσεις ΙΦΕΝ όπου η IL-6 είναι παρούσα στα εντεροκύτταρα και τα κύτταρα του κόλου και στα φλεγμαίνοντα και στα υγιή τμήματα εντέρου., χωρίς να υπάρχει IL-6 στα φλεγμονώδη κύτταρα των lamina propria. Στη CD, η συγκεκριμένη κυτταροκίνη απελευθερώνεται σε μεγάλες ποσότητες και σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου(37, 38). Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι η διερεύνηση του πεδίου της IL-6 και του υποδοχέα της, αποτελεί σημαντική κατευθυντήρια δύναμη όσον αφορά την ανέρευση θεραπευτικού σχήματος χρησιμοποιώντας τον ανθρώπινο anti IL-6 mAb (μονόκλωνο αντίσωμα του υποδοχέα της IL-6) (39). Αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ότι η IL-6 είναι ένας μεσολαβητής των αποτελεσμάτων των δειγμάτων του ορού ασθενών με CD στην in vitro μεταλλοποίηση και μπορούν να είναι ένας συμβάλλοντας παράγοντας στην οστεοπενία που συνδέεται με τη CD(40). Το γονίδιο της IL-6 χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 7q21. Το γονίδιο για μόριο IL-6Ra του εκκινητή εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 5q21. Υπάρχουν τέσσερις πολυμορφισμοί στον εκκινητή της IL-6 (-597G-A, -572G-C, -373A(n)T(n), -174G-C), οι οποίοι είναι φυσικά εμφανιζόμενοι απλότυποι.

Ο πολυμορφισμός του υποκινητή της κυτταροκίνης -174G>C έχει συσχετιστεί με αυξημένη έκφραση του mRNA της IL-6 και με αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης στον ορό.

2.2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες στην ΙΦΝΕ

Πληθώρα περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν ερευνηθεί για πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με την ΙΦΝΕ. Υπάρχουν σημαντικές παρατηρήσεις προερχόμενες από επιδημιολογικές μελέτες που υποστηρίζουν την πιθανή αιτιολογική επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Η σημαντική γεωγραφική απόκλιση της επίπτωσης της ΙΦΝΕ, ο μικρός αναλογικά βαθμός συνύπαρξης νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους, η μεγαλύτερη επίπτωση στις αστικές σε σύγκριση με τις αγροτικές περιοχές, και η μεγάλη αύξηση της συχνότητας της ΙΦΝΕ σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα, είναι οι παρατηρήσεις που συνηγορούν υπέρ της αιτιολογικής επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί λιγότερο ή περισσότερο σχετιζόμενοι με την ΙΦΝΕ οι κάτωθι παράγοντες:

Κάπνισμα: Το κάπνισμα αποτελεί τον πλέον εκτεταμένα μελετημένο παράγοντα σε σχέση με τη νόσο. Το κάπνισμα φαίνεται να προστατεύει από την ανάπτυξη ΕΚ. Σταθερό εύρημα των μελετών είναι ότι οι καπνιστές έχουν μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΚ. Μετα-ανάλυση των μελετών αυτών έδειξε ότι υπάρχει σταθερή και αιτιολογική σχέση μεταξύ απουσίας καπνίσματος και ΕΚ. Η πλειονότητα των μελετών αλλά όχι σε όλες αυτοί που διέκοψαν το κάπνισμα βρέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΚ. Σημαντικές παρατηρήσεις από τις υπάρχουσες μελέτες είναι ότι ο κίνδυνος της νόσου έχει αρνητική δοσολογική συσχέτιση με τον αριθμό των σιγαρέττων και ότι η νοσηλεία των ασθενών είναι πιο παρατεταμένη σε μη καπνιστές σε σύγκριση με καπνιστές. Η πορεία της νόσου επίσης των καπνιστών με ΕΚ έχει βρεθεί ηπιώτερη σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (41, 42,43). Θεραπεία επίσης της νόσου με χορήγηση νικοτίνης έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Αντίθετα με την ΕΚ, η CD είναι σημαντικά συχνότερη στους καπνιστές. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης CD είναι αυξημένος στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (44,45). Μετα-ανάλυση των μελετών αυτών έδειξε ότι οι καπνιστές έχουν περισσότερο από δυο φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν τη νόσο σε σύγκριση με μη καπνιστές. (46). Οι παλαιοί καπνιστές έχουν βρεθεί επίσης σε μερικές μελέτες να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, χαμηλότερο όμως από τους καπνιστές (44,45).

Αντισυλληπτικά δισκία : Αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την πιθανή συσχέτιση της ΙΦΝΕ σε γυναίκες με τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων αλλά τα ευρήματα αυτών ποικίλουν. Σε σχέση με τη CD μια μόνο μελέτη από τις ΗΠΑ

έδειξε απουσία συσχέτισης με τα αντισυλληπτικά δισκία.(47). Οι υπόλοιπες μελέτες σε γυναίκες που χρησιμοποιούν αυτά τα φάρμακα έχουν δείξει ή αυξημένο κίνδυνο για CD αλλά χωρίς να φτάνουν σε στατιστική σημαντικότητα , ή στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νόσου(48,49). Σε σχέση με την ΕΚ η συσχέτιση με τα αντισυλληπτικά δισκία είναι στις περισσότερες μελέτες ασθενέστερη από τη CD ή απουσιάζει (50,51). Μετα-ανάλυση των μελετών αυτών έδειξε ότι υπάρχει ασθενής συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντισυλληπτικών δισκίων και ανάπτυξης ΙΦΝΕ , με σχετικό κίνδυνο νόσου 1,44 (1,12-1,86) για CD και 1,29 (0,94 –1,77) για ΕΚ(52).

Διαιτητικοί παράγοντες: Το γεγονός ότι τα διαιτητικά αντιγόνα είναι η πλειοψηφία των μη μικροβιακών αντιγόνων στο έντερο έχει οδηγήσει από παλαιά στην αντίληψη ότι διαιτητικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΙΦΝΕ. Επιπλέον, η σημαντική γεωγραφική απόκλιση της ΙΦΝΕ καθώς και η σημαντική αύξηση στην επίπτωση της νόσου που παρατηρήθηκε στις αναπτυγμένες χώρες μετά το Β Παγκόσμιο πόλεμο πιστεύεται από πολλούς ότι αντανακλούν σε μεταβολές διαιτητικών συνηθειών. Μέχρι σήμερα όμως, αν και υπάρχει πληθώρα μελετών, ελάχιστες είναι οι θετικές συσχετίσεις μεταξύ διαιτητικών παραγόντων και νόσου. Η μεγάλη κατανάλωση ραφιναρισμένης ζάχαρης έχει προταθεί από πολλούς σαν ένας παράγοντας συνδεόμενος με τη CD(53,54). Δεν είναι όμως σαφές εάν η μεγάλη κατανάλωση ζάχαρης προηγείται ή είναι συνέπεια της νόσου. Υπερ του δεύτερου συνηγορεί η αύξηση με το χρόνο της κατανάλωσης ζάχαρης που παρατηρήθηκε από τους Jarnerot και συν σε ασθενείς με CD σαν συνέπεια των αυξημένων ενεργειακών τους αναγκών(55). Δυο μελέτες όμως που εξέτασαν το κάπνισμα και την κατανάλωση της ζάχαρης σε ασθενείς με CD βρήκαν ότι είναι και οι δυο ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου(56,57). Η κατανάλωση μαργαρίνης που έχει προταθεί για πιθανή συσχέτιση με τη CD. Η εξέταση όμως αυτού του ενδεχομένου σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές δεν απέδωσε κάποια σημαντική αντιστοιχία. Προσπάθειες επίσης συσχέτισης της κατανάλωσης καφέ και οινοπνευματωδών ποτών με την ΕΚ δεν απέδωσαν εκτός μιας αμφιλεγόμενης αρνητικής συσχέτισης μεταξύ οινοπνευματωδών ποτών και νόσου (58). Η κατανάλωση επίσης δημητριακών πρωινού, τροφίμων με συντηρητικές ουσίες και διατροφή στα σύγχρονα εστιατόρια <<γρήγορου φαγητού>> έχουν επίσης προταθεί για πιθανή συσχέτιση με την ΙΦΝΕ.

Θηλασμός : Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι γεγονότα στην αρχή της ζωής μπορεί να έχουν μακροπρόθεσμες επιδράσεις στην εμφάνιση ασθενειών. Ιδιαίτερα η απουσία θηλασμού στη βρεφική ηλικία έχει βρεθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ασθενειών στην ενήλικη ζωή μεταξύ των οποίων και η ΙΦΝΕ. Υπάρχουν όμως και μελέτες που απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τη συσχέτιση αυτή μεταξύ θηλασμού και ανάπτυξης ΙΦΝΕ (59). Επιδημιολογικές μελέτες από τη Σουηδία βρήκαν συχνότερη την εμφάνιση της νόσου σε ομάδες ατόμων με κοντινή ημερομηνία γέννησης (60). Το εύρημα αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι γεγονότα περί τον τοκετό ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου.

Η θεωρία του ιού της ιλαράς: Επιδημιολογικές μελέτες από τη Σουηδία έδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα CD σε άτομα που γεννήθηκαν κοντά σε επιδημίες ιλαράς (61). Σε ορισμένες μελέτες ασθενών με CD με συνδιασμό διαφορετικών μεθόδων βρέθηκε επίμονος λοίμωξη με ιο της ιλαράς. Με βάση αυτά τα ευρήματα και την υπόθεση της αγγειακής προέλευσης της CD έχει προταθεί ότι η νόσος αυτή είναι χρόνια κοκκιωματώδης αγγειίτις σε αντίδραση επίμονης λοίμωξης στο αγγειακό ενδοθήλιο από τον ιό της ιλαράς (62).

Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής και αμυγδαλεκτομής: Αρκετές πρόσφατες μελέτες έδειξαν μια σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ σκωληκοειδεκτομής και ΕΚ (63,64). Επιπλέον, σε δυο από αυτές έγινε αναδρομική πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση και δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ σκωληκοειδεκτομής και ΕΚ. Σε σχέση με τη CD βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση με τη σκωληκοειδεκτομή. Πιστεύεται όμως ότι το γεγονός αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε υποδιάγνωση της CD κατά την εκτέλεση της σκωληκοειδεκτομής. Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ αμυγδαλεκτομής και ΙΦΝΕ έχει επίσης εξετασθεί σε αρκετές μελέτες. Ενώ όμως για την ΕΚ δεν βρέθηκε να υπάρχει συσχέτιση, για τη CD, αν και δεν υπάρχει ομοφωνία, ορισμένες μελέτες έδειξαν σημαντικά αυξημένη συχνότητα ιστορικού αμυγδαλεκτομής (65). Πιθανόν η αυξημένη επίπτωση αμυγδαλίτιδας σε ασθενείς με CD να εντάσσεται σε μια γενικευμένη διαταραχή του εντερικού λεμφικού συστήματος, τμήμα του οποίου αποτελούν οι αμυγδαλές.

Διάφοροι παράγοντες : Οι μεταγγίσεις αίματος έχουν δειχθεί επίσης από ορισμένες μελέτες ότι προστατεύουν από υποτροπή τους ασθενείς με CD. Η

χρήση οδοντόκρεμας έχει προταθεί σαν πιθανά σχετιζόμενη με τη CD. Άλλοι παράγοντες που έχουν συζητηθεί για πιθανή συσχέτιση με την ΙΦΝΕ είναι η σωματική δραστηριότητα και η επαφή με τα ζώα, αλλά χωρίς όμως ισχυρά δεδομένα.

Η ΕΚ και η CD παρουσιάζουν κοινά κοινά σημεία στις κλινικές εκδηλώσεις. Αρκεμένες όμως διαφορές και ιδιαιτερότητες καθιστούν σαφώς την διάκριση των δύο παθήσεων.

3.1. Εξάνθημα καλίτσας

Συμπτωματολογία

Το συμπτωμάτιο εξαρτάται άμεσα από την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου. Τα κοινότερα συμπτώματα είναι διάρροια, πυρετός, κνίδωση, συνήθως με πρόσχηρη βίαιη και καλικιά έλξη. Σύμφωνα το σύνολο των ασθενών με ΕΚ παρουσιάζει φλεγμονή του όρθου, ενώ απιστηρή καλίτσα παρουσιάζεται στο 50% των περιπτώσεων. Ολική καλίτσα, προφολή διήλυση ολοκληρω του παχέος εντέρου, απιστηται σε 20-25% των ασθενών. Συστηματικά συμπτώματα δεν είναι σπάνια και ως πιο κοινά αυτές παρουσιάζουν βαριές ποσές καλίτσες. Πυρετός, κνίδία, έμετος, αναφυλακ, πονόλαιμο βόρους παρουσιάζονται ως εκτεταμένη και έντονη φλεγμονή του παχέος εντέρου. Η πορεία της νόσου μετά το αρχικό επεισόδιο είναι απόβλητη. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (60-80%) παρουσιάζει περιοδικές εξάρσεις της νόσου που ακολουθούνται από πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων (16).

Κατά την κλινική διάφορή της, καλίτσας είναι δυνατόν να παρουσιάζουν διάφορες επιλοκές που αφορούν τόσο το παχύ έντερο, όσο και άλλα όργανα ή συστήματα.

Α. Εντερικές επιλοκές

Τοξικά μεγέθοι αποτελει σφιδ-ρότητα επιλοκή της ΕΚ, και την οποία παρουσιάζουν φαρμακική ή ολική διάθεση του παχέος εντέρου που οφείλονται σε διατροφική αλλαγή στις φλεγμονές που οφείλει μέχρι τον ορθό και όχι σαν αποτέλεσμα την καίσιμη του μικτού χυμού του εντέρου και του μικροβιακού και υποβλεπόμενου κλινικού.

Διατήρηση μπορεί να παρουσιαστεί σε περίπτωση και η φλεγμονή απιστηθεί σε όλο το παχί του παχέος.

Κεφάλαιο Τρίτο

3.Κλινική και Διαφορική Διάγνωση της ΙΦΝΕ

Η ΕΚ και η CD παρουσιάζουν πολλά κοινά σημεία στις κλινικές εκδηλώσεις, ορισμένες όμως διαφορές και ιδιαιτερότητες καθιστούν σκόπιμη την ανάπτυξη των δυο παθήσεων.

3.1. Ελκώδης κολίτιδα

Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα εξαρτώνται άμεσα από την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι διάρροια, αιματηρές κενώσεις, συνήθως με πρόσμιξη βλέννης και κοιλιακά άλγη. Σχεδόν το σύνολο των ασθενών με ΕΚ παρουσιάζει φλεγμονή του ορθού, ενώ αριστερή κολίτιδα παρουσιάζεται στο 50% των περιπτώσεων. Ολική κολίτιδα, προσβολή δηλαδή ολόκληρου του παχέος εντέρου, ανευρίσκεται σε 20-25% των ασθενών. Συστηματικά συμπτώματα δεν είναι συνήθη και τις πιο πολλές φορές συνοδεύουν βαριές μορφές κολίτιδας. Πυρετός, ναυτία, έμετος, ανορεξία, απώλεια βάρους παρατηρούνται σε εκτεταμένη και έντονη φλεγμονή του παχέος εντέρου. Η πορεία της νόσου μετά το αρχικό επεισόδιο είναι απρόβλεπτη. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (960-80%) παρουσιάζει περιοδικές εξάρσεις της νόσου που ακολουθούνται από πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων (66).

Κατά την κλινική διαδρομή της ελκώδους κολίτιδας είναι δυνατόν να παρουσιασθούν διάφορες επιπλοκές που αφορούν τόσο το παχύ έντερο, όσο και άλλα όργανα ή συστήματα.

Α. Εντερικές επιπλοκές

Τοξικό megacolon: αποτελεί σοβαρότατη επιπλοκή της ΕΚ, κατά την οποία παρουσιάζεται τμηματική ή ολική διάταση του παχέος εντέρου που οφείλεται σε διατοχωματική επέκταση της φλεγμονής που φτάνει μέχρι τον ορογόνο και έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του μυϊκού χιτώνα του εντέρου και του μυεντερικού και υποβλεννογόνιου πλέγματος.

Διάτρηση : μπορεί να παρουσιαστεί σε περίπτωση που η φλεγμονή επεκταθεί σε όλο το πάχος του τοιχώματος.

Μαζική αιμορραγία: αν και δεν είναι συχνή, αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της ΕΚ

Καρκίνος : ο κίνδυνος της ανάπτυξης καρκίνου εξαρτάται άμεσα από τη διάρκεια και την έκταση της νόσου.

B. Εξωεντερικές Βλάβες

Αρθρίτιδα : το 5-20% των ασθενών με ΕΚ παρουσιάζουν κατά τη διαδρομή της νόσου κάποιου τύπου αρθρίτιδας. Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτις και η ιερολαγονίτις είναι επίσης συχνές και μερικές φορές προηγούνται της εμφάνισης εντερικών εκδηλώσεων.

Οφθαλμικές βλάβες : ένα ποσοστό ασθενών (10%) παρουσιάζει οφθαλμικές βλάβες. Η ιρίτις και η επισκληρίτις είναι οι συχνότερες.

Δερματικές Εκδηλώσεις Της ΙΦΝΕ

Οι βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο συχνών εξωεντερικών διαταραχών της ΙΦΝΕ, συχνά προηγούνται των εκδηλώσεων από τον εντερικό σωλήνα και σε μεγάλο ποσοστό είναι κοινές στη CD και στην ΕΚ.

Διακρίνονται σε 4 βασικές κατηγορίες:

1. Στις ειδικές, οι οποίες προκαλούνται με τον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό της υποκείμενης νόσου. Αυτές περιλαμβάνουν: τις ραγάδες, τα συρρίγγια, την στοματοπροσωπική νόσο CD και την δερματική ή μεταστατική CD.
2. Στις αντιδραστικές, οι οποίες προκαλούνται στα πλαίσια της διασταυρούμενης αντιγονικότητας δέρματος και εντέρου και εξαρτώνται από την ενεργότητα της υποκείμενης εντερικής νόσου. Αυτές περιλαμβάνουν κυρίως: το οξώδες ερύθημα, μια διαφραγματική υποδερματίτιδα, που αποτελεί και τη συχνότερη δερματική εκδήλωση, το γαγγραινώδες πυόδερμα και τις ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες που χαρακτηρίζονται ιστολογικά από έντονη διήθηση του δέρματος από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα με ή χωρίς αγγείτιδα, την αφθώδη στοματίτιδα, το βλαστικό πυόδερμα.
3. Στις συνδεόμενες με την φλεγμονώδη νόσο του εντέρου δερματοπάθειες. Αυτές περιλαμβάνουν: την επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση , το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, την IgA δερματοπάθεια, την φλεβίτιδα, την κνίδωση, την πληκτροδακτυλία, τον ομαλό, την λεύκη, την ψωρίαση.
4. Στις δευτεροπαθείς, οι οποίες δημιουργούνται στα πλαίσια των επιπλοκών της ΙΦΝΕ, κυρίως λόγω της δυσαπορρόφησης και επακόλουθης απώλειας

βιταμινών και απαραίτητων στοιχείων, ή/και των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας.

Εκδηλώσεις από το πάγκρεας

Ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση τόσο οξείας όσο και χρόνιας παγκρεατίτιδας, ενώ σε 7-20% των ασθενών παρατηρείται ασυμπτωματική αύξηση παγκρεατικών ενζύμων. Η επίπτωση της οξείας παγκρεατίτιδας είναι τετραπλάσια σε ασθενείς με CD και διπλάσια στην ΕΚ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Η παγκρεατίτιδα μπορεί να οφείλεται στα συνήθη αίτια όπως στο γενικό πληθυσμό (αλκοόλ, χολολιθίαση, υπερλιπιδαιμία κ.α.), να είναι αποτέλεσμα εξωεντερικών επιπλοκών ή να οφείλεται σε παρενέργεια της φαρμακευτικής αγωγής.

3.2. Νόσος του Crohn

Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα της CD είναι αποτέλεσμα χρόνιας διατοχωματικής φλεγμονής του εντέρου. Όπως και στην ΕΚ εξαρτώνται άμεσα από την εντόπιση, την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου. Τα συχνότερα συμπτώματα που παρατηρούνται σε ποσοστό πάνω από 90% είναι διάρροια, κοιλιακά άλγη και απώλεια βάρους. Άλλα συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν αιμορραγία, πυρετό, αρθρίτιδα και περιοριστικές βλάβες (συρίγγια, αποστήματα). Η δυσαπορρόφηση θρεπτικών ουσιών από το πάσχον λεπτό έντερο και η αποφυγή λήψης τροφής λόγω του φόβου των ενοχλημάτων οδηγεί σε απώλεια βάρους. Κατά την πορεία της νόσου ενδέχεται να παρουσιασθεί μια σειρά από εξωεντερικές εκδηλώσεις, πολλές από τις οποίες σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου. π.χ. οξώδες ερύθημα, αφθώδης στοματίτις, αφθώδη έλκη στοματικής κοιλότητας, οίδημα, πολυποειδής διαμόρφωση του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας. Οφθαλμικές βλάβες όπως η ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα παρατηρούνται επίσης, όπως και στην ΕΚ. Πληκτροδακτυλία εμφανίζεται κυρίως επί προσβολής του λεπτού εντέρου, συνδέεται με τη δραστηριότητα της νόσου και μπορεί να υποχωρήσει μετά από εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου. Αρθρίτις, μεγάλων κυρίως αρθρώσεων, σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου, ενώ αγκυλωτική σπονδυλίτις και οροαρνητικές αρθρίτιδες παρουσιάζονται σε φάσεις ηρεμίας. Η κλινική διαδρομή χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις άλλοτε άλλης

βαρύτητας. Με την πάροδο του χρόνου τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των υποτροπών μικραίνουν και οι υποτροπές καθίστανται δυσκολότερες στην αντιμετώπισή τους (67).

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΨΩΝΕ

Η συμπτωτική θεραπευτική αντιμετώπιση της ελμινθικής κατάστασης και της CD επιτυγχάνεται α) με χορήγηση μιας ή συνδυασμού παρασκευάσεων της μιας, φαρμακευτικής ουσίας, β) με συμπτωματική-φάρμακατική υποστήριξη γ) με συμπτωτική αντιμετώπιση και υδρά, δ) με κατάλληλη από την φύση ή συνθετικά, διατροφική υποστήριξη. Η θεραπεία αποσκοπεί στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και στην επίλυση της φλεγμονώδους διαταραχής του βλεννογόνου. Η συμπτωματική αντιμετώπιση καταλαμβάνει μια θέση σε επίπεδο των αρρώστων και αποτελεί από βασικότερο της διαγωγής, την παροχή της ακρίβειας, των διατροφικών ελλείψεων, της καμψίας, του πόνου, των κινήσεων και κοιλιακών πόνων καθώς και των κρίσεων στη κρέμαση. Όλα αυτά επιβεβαιώνονται σχετικά με τη χρήση της των αρρώστων. Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων είναι από αναπόσπαστο από και η αντιμετώπιση της φλεγμονής. Στη διάρκεια της διαγνωστικής περιόδου η θεραπεία αποσκοπεί στην επίλυση της ενόχλησης και των μεθόδων της φλεγμονώδους διαταραχής. Μια από όλη τη διάρκεια της φλεγμονής η αντιμετώπιση είναι από αναπόσπαστο από και η αντιμετώπιση της φλεγμονής, αλλά και στην κατάλληλη ή σε περίπτωση των ασθενών επιλέγουν της νόσου όπως σύμφωνα με τη φύση, ενάντια της κρέμασης και συμπτωματικής αντιμετώπισης.

Η θεραπεία της ή παρασκευάσεων φαρμάκων αποσκοπεί α) στη μείωση της ενόχλησης ή στην εξάλειψη (παρασκευάσεων) της φλεγμονώδους διαταραχής, β) στη διατροφική υποστήριξη, γ) στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου, δ) στην αντιμετώπιση των τυχόν υπάρχοντων ελλείψεων και εκδοχών στην ειδική μέλλου των καθημερινών αναγκών σε υδρά, παρασκευάσεις, αμία ή παράγωγα αμίας και βιταμίνες και υδρά την κατάλληλη φαρμακευτική υποστήριξη.

Η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια ή φλεγμονώδη εντερική διαταραχή αφορά κυρίως στους ασθενείς εκείνους στους οποίους η χρόνια συμπτωματική αγωγή κρίνεται ή ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές και σημεία όπως κατάστασης εντερική διαταραχή ή απόσπαση, τοξικό μετεκτομή υδρά. Τέλος η θεραπεία του παχέος ή λεπτού εντέρου αποσκοπεί στη ακόμη άδεια ή γαστρονομική επιβίωση (68).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΙΦΝΕ

Η συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας και της CD επιτυγχάνεται α) με χορήγηση μιας ή συνδυασμού περισσότερων της μιας, φαρμακευτικών ουσιών, β) με συμπτωματική- φαρμακευτική υποστήριξη γ) με ψυχιατρική αντιμετώπιση και τέλος, δ) με κατάλληλη από του στόματος ή παρεντερικά, διατροφική υποστήριξη. Η θεραπεία αποσκοπεί στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και στην καταστολή της φλεγμονώδους διεργασίας του βλεννογόνου. Η συμπτωματική αντιμετώπιση κατευθύνεται στα κύρια συμπτώματα του αρρώστου και αποσκοπεί στο περιορισμό της διάρροιας, του τενεσμού της ακράτειας, των διατροφικών ελλειμμάτων, της καταβολής, του πυρετού, του περινεϊκού και κοιλιακού πόνου καθώς και των πόνων στις αρθρώσεις. Όλα αυτά επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των αρρώστων. Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων είναι τόσο σπουδαία όσο και η αντιμετώπιση της φλεγμονής. Στη διάρκεια της διαγνωστικής περιόδου η προσπάθεια αποσκοπεί στην κατάδειξη της εντόπισης και του μεγέθους της φλεγμονώδους διεργασίας. Μετά τον έλεγχο της οξείας φλεγμονής η προσπάθεια εστιάζεται στην αποφυγή ή επιβράδυνση της εμφάνισης υποτροπών, αλλά και στην κατάλληλη αντιμετώπιση των σοβαρών επιπλοκών της νόσου όπως σύνδρομο βραχέος εντέρου, ανάπτυξης καρκίνου και σκληρυντικής χολαγγειίτιδος.

Η χορήγηση ενός ή περισσότερων φαρμάκων αποσκοπεί α) στη μείωση της εντάσεως ή στην εξάλειψη (προσωρινώς έστω) της φλεγμονώδους διεργασίας, β) στη διατροφική υποστήριξη, γ) στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου, δ) στην αντικατάσταση των τυχόν υπαρχόντων ελλειμμάτων και ακολούθως στην επαρκή κάλυψη των καθημερινών αναγκών σε υγρά, ηλεκτρολύτες, αίμα ή παράγωγα αίματος και βιταμίνες και τέλος την κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη.

Η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντεροπάθεια αφορά κυρίως στους ασθενείς εκείνους στους οποίους η έντονη συντηρητική αγωγή απέτυχε ή ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές και σημεία οξείας κοιλίας (εντερική διάτρηση ή απόφραξη, τοξικό megacolon κλπ.). Τέλος ο καρκίνος του παχέος ή λεπτού εντέρου αποτελεί μια ακόμη ένδειξη χειρουργικής επεμβάσεως (68).

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΕΚ και CD επιτυγχάνεται με την χρήση των ίδιων φαρμακευτικών παραγόντων αν και τα δυο νοσήματα φαίνεται να αποτελούν κλινικές οντότητες με πολλές ομοιότητες, αλλά και διαφορές μεταξύ τους. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει τέσσερις μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων: αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά και φάρμακα συμπτωματικής αντιμετώπισης (69,70). Διάφορες άλλες φαρμακευτικές ουσίες μελετώνται τα τελευταία χρόνια των οποίων η εφαρμογή βασίζεται σε γνώσεις που σχετίζονται με τις παθοφυσιολογικές διεργασίες της νόσου και των οποίων η αποτελεσματικότητα αναμένεται να καθοριστεί σαφέστερα τα επόμενα χρόνια. Στον πίνακα 4.1. φαίνονται τα φάρμακα τα οποία θεωρείται σήμερα ότι έχουν αναμφίβολη αποτελεσματικότητα ενώ στον πίνακα 4.2. αναγράφονται φάρμακα τα οποία έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Πίνακας 4.1. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΙΦΝΕ

1) ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ
Α) Κορτικοστεροειδή και νεώτερα κορτικοστεροειδή (Πρεδνιζόνη, Μεθυλπρεδ-νιζόνη, Tixocortole Pivalate, Beclomethasone, Budesonide, Fluticasone propionate)
Β) Σουλφασαλαζίνη
Γ) Ανάλογα σουλφασαλαζίνης
Mesalamine, 4- aminosalicylic acid, 5-ASA-p- aminobenzate, Polyasa, Balsalaside, Ipsalaside, Olsalazide, Asacol (απελευθέρωση σε pH >7), Salofalk (απελευθέρωση σε pH>6)
2) ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ
Tobramycin, Ciproflaxacin, Μετρονιδαζόλη, Ορνιδαζόλη
3) ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ
Αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, Μεθοτρεξάτη, Κυκλοσπορίνη, Anti-TNF- factor alpha (Remicade- Infliximab)
4) ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ
Αντιδιαρροικά, σπασμολυτικά, αναλγητικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ, χολεστυραμίνη (χορηγούνται με προσοχή)

Πίνακας 4.2. Φαρμακευτικές ουσίες και άλλοι τρόποι θεραπείας, που μελετώνται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα

1.	Ιχθυέλαια (πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα)(εικοσιπεντανοειδή)(EPA) (σε ελκώδη κολίτιδα)
2.	Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (σε ελκώδη κολίτιδα)
3.	Νικοτίνη (σε ελκώδη κολίτιδα)
4.	Λιδοκαΐνη (σε ελκώδη κολίτιδα)
5.	Λευκοφαίρεση (σε ελκώδη κολίτιδα και CD)
6.	Υπερβαρικό οξυγόνο (περιπτώσεις βλάβες σε CD)
7.	Tacrolimus FK 506 (ανοσοκατασταλτικό σε πειραματική κολίτιδα και CD)
8.	Tazofelone (free radical scavenger)(ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε άπω κολίτιδα)
9.	Picotamide (σε CD)
10.	Αντιοξειδωτικά από του στόματος (σε ΕΚ)
11.	Ανασυνδιασμένη Ιντερλευκίνη-10 (σε ΙΦΕΝ)
12.	Ανασυνδιασμένη Ιντερλευκίνη-11 (σε ΙΦΕΝ)
13.	Ενδοκυττάριο προσκολλητικό μόριο-1 (σε ΕΚ)
14.	CD4 antibody (σε CD)
15.	Interferon-a (σε ΕΚ)
16.	Σωματοστατίνη (σε CD)
17.	Ηπαρίνη (σε ΕΚ)

Ο τρόπος δράσης των διαφόρων αυτών θεραπευτικών παραγόντων έχει μελετηθεί επισταμένως στη διάρκεια των τελευταίων ετών. Μια συνοπτική παράθεση των μηχανισμών δράσεως των φαρμακευτικών ουσιών φαίνεται στον πίνακα 4.3 (71).

Πίνακας 4.3. Θεραπευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΙΦΝΕ και επίπεδο δράσης

Θεραπευτικός στόχος	Φαρμακευτικός παράγων
Αυξημένη διαπερατότητα/ Ακεραιότητα επιθηλίου	ASA, CORT
Χημειοταξία/φαγοκυττάρωση Δραστηριότητα Τ-κυττάρων MTX?	ASA, CORT, AZA, CYA ASYA, CORT, AZA, CYA, FK-506,
Λειτουργία Β κυττάρων/ Παραγωγή ανοσοσφαιρινών Μαστοκύτταρα/ Παραγωγή ισταμίνης Κυτταροκίνες TNF-α IL-1 IL-2 IL-6 IL-8 IFN-γ Προσταγλαδίνες Λευκοτριάινες Θρομβοξάνες PAF Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου Μονοξείδιο του αζώτου Νευροορμονικοί μηχανισμοί	ASA, CORT, IV ανοσοσφαιρίνες ASA, CORT Anti-TNF-α, ASA, CORT ASA, CORT, IL-1ra ASA, CORT, CYA, FK 506 ASA, CORT IL-10 ASA, CORT ASA, CORT, AZA ASA, CORT, AZA ASA, CORT ASA, CORT, anti-PAF ASA, superoxide dismutase ASA, CORT, αναστολείς συνθέσεως NO Λιδοκαΐνη, Ανταγωνιστές νευροορμονών

Κεφάλαιο Πέμπτο

5. Ο ρόλος της Διατροφής

Κατά την ανάλυση του ρόλου της διατροφής στους ασθενείς με ΙΦΝΕ θα πρέπει να λάβουμε υπόψη τρεις διαφορετικές παραμέτρους: 1) την επίδραση των συστατικών της τροφής στην παθογένεια της νόσου, 2) την επίδραση της νόσου στην θρέψη του ασθενούς και 3) την συμβολή της διατροφικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της νόσου.

5.1. Ο ρόλος της διατροφής στην παθογένεια της νόσου

Η νόσος χαρακτηρίζεται από χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος που οφείλεται στην αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντολογικών και ανοσολογικών παραγόντων. Παρ' όλο που η αιτία που πυροδοτεί τη νόσο παραμένει άγνωστη, με την εγκατάσταση της, ο εντερικός φραγμός καταστρέφεται με αποτέλεσμα τη συνεχή έκθεση του εντέρου στα αντιγόνα της τροφής. Στην συνέχεια η επίδραση των αντιγόνων στους γενετικούς και ανοσολογικούς παράγοντες, έχει ως συνέπεια την διαιώνιση της φλεγμονής (72).

Η διαφορετική γεωγραφική κατανομή της νόσου και η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της τις τελευταίες δεκαετίες συνηγορούν στο ότι, κάποιοι διατροφικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια. Οι παράγοντες που έχουν μελετηθεί ως σήμερα είναι : η ζάχαρη, οι φυτικές ίνες, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα λίπη και οι πρωτεΐνες. Όμως, αν και έχουν διαπιστωθεί σημαντικές συσχετίσεις, ο ρόλος των παραπάνω δεν έχει πλήρως αναγνωριστεί.

Μια άλλη ιδέα που έχει μελετηθεί τώρα τελευταία, βασισμένη στο γεγονός ότι η στοιχειακή δίαιτα είναι τόσο αποτελεσματική στη θεραπεία όσο τα κορτικοστεροειδή, είναι εκείνη των διαιτητικών μικροσωματιδίων. Πρόσφατα ανακαλύφθηκαν μικρά σωματίδια (διαμέτρου 0,1-1 μ m) και πολύ μικρά σωματίδια(<0,1 μ m) μη-οργανικά σωματίδια (μικροσωματίδια), κυρίως διοξείδιο του τιτανίου(1,1-0,2) και aluminosilicates (<0,1-0,4 μ m). Τα διαιτητικά μικροσωματίδια εμφανίζονται σε τρεις μορφές, τα φυσικά π.χ. σκόνη και λίπασμα, οι προσθετικές ύλες τροφίμων, και αυτά που σχηματίζονται de novo στο

περιβάλλον ή στον αυλό του εντέρου (πχ. Φωσφορικό ασβέστιο). Το διοξείδιο του τιτανίου και τα aluminosilicates είναι φυσικά εμφανιζόμενες ουσίες, αλλά μπορεί να προστίθενται και στις τροφές. Πράγματι, το διοξείδιο του τιτανίου ανιχνεύεται στο έντερο με τη μορφή της ανατάσης (E171) που είναι μια προσθετική ύλη των τροφίμων, η οποία χρησιμοποιείται στην τυροκομία, περιέχεται στις σάλτσες, στις οδοντόκρεμες. Τα aluminosilicates (E554, E555, E556 και E559) είναι παράγοντες μαγειρεύματος και συχνά χρησιμοποιούνται στις τροφές που είναι υπο μορφή σκόνης. Από μόνα τους αυτά τα μικροσωματίδια είναι αδρανή, αλλά κατά διέλευσή τους από τον γαστρεντερικό σωλήνα απορροφούν συστατικά που βρίσκονται στον αυλό, όπως ιόντα ασβεστίου και βακτηριακούς λιποπολυσακχαρίτες. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι αυτό το σύμπλεγμα μικροσωματίδιο-ασβέστιο-λιποπολυσακχαρίτης δεν ενεργοποιεί μόνο τα περιφερικά κύτταρα αλλά και τα εντερικά φαγοκύτταρα, τα οποία φυσιολογικά ανθίστανται στη διέγερση. Μελέτες έχουν δείξει ότι αποκλείοντας κάποιες τροφές, μείωσαν τον αριθμό των μικροσωματιδίων στη δίαιτα και έτσι βελτιώθηκε η κλινική εικόνα των ασθενών. Ο μηχανισμός δράσης των διαιτητικών μικροσωματιδίων φαίνεται να είναι παρόμοιος με τον τρόπο που τα ηφαιστειακά σωματίδια επιδρούν στην εκδήλωση της τροπικής ποδοκονίωσης (73).

5.2. Η επίδραση της νόσου στη θρέψη του ασθενούς

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ συνήθως βρίσκονται σε κατάσταση δυσθρεψίας, υποφέρουν από θρεπτικές ελλείψεις, απώλεια πρωτεϊνών, βιταμινών και μεταλλικών στοιχείων. Η κύρια αιτία θρεπτικής δυσθρεψίας είναι η ανορεξία, που ίσως είναι αποτέλεσμα των υψηλών επιπέδων δραστηριότητας του TNF-α και άλλων κυτταροκινών (74). Στους περισσότερους ασθενείς, ένας συνδυασμός παραγόντων που συμπεριλαμβάνουν τη δυσαπορρόφηση, μεγάλη απώλεια υγρών από το σωλήνα, καθώς επίσης και ηλεκτρολυτών, πλάσματος και αίματος, αύξηση βασικού μεταβολισμού (λόγω σηπτικών επιπλοκών), συνδυαζόμενοι με την

ανορεξία προάγουν τη δυσθρεψία. Η εκτομή του ειλεού προκαλεί μείωση των χολικών αλάτων και της βιταμίνης B12 με συνέπεια τη δυσαπορρόφηση των λιπών και των λιποδιαλυτών βιταμινών. Η βακτηριδιακή υπερανάπτυξη επίσης που προκαλούν τα συρίγγια, το σύνδρομο τυφλής έλικας και οι στενώσεις συμβάλλουν στην ελλιπή απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Τέλος, η φλεγμονή και οι εξελκώσεις προκαλούν απώλειες λευκώματος και υποπρωτεϊναιμία. Στα ελλείμματα συμβάλλουν επίσης μερικά φάρμακα όπως τα κορτικοειδή (ασβέστιο), η σουλφασαλαζίνη (φυλλικό οξύ) και η χολεστυραμίνη (βιταμίνες).

Διαταραχές στη θρέψη παρατηρούνται στο 23% των ασθενών που εξετάζονται στα εξωτερικά ιατρεία και 85% σε αυτούς που νοσηλεύονται λόγω έξαρσης της νόσου (75).

Αναιμία παρατηρείται στο 54% ως και το 80% των ασθενών και οφείλεται σε ανεπάρκεια σιδήρου, φυλλικού οξέος, B12, αλλά και τη χρόνια φλεγμονή, τις χειρουργικές επεμβάσεις ή την απώλεια αίματος (76).

Η υπολευκωματιναιμία είναι το τελικό αποτέλεσμα της ανορεξίας και μειωμένης πρόσληψης πρωτεϊνών, της μειωμένης ηπατικής σύνθεσης λευκωματίνης, επιπλέον μπορεί να οφείλεται στην εντερική απώλεια και τον υπερκαταβολισμό (77). Έτσι τα επίπεδα λευκωματίνης στον ορό θεωρούνται εξαιρετικός δείκτης δραστηριότητας της νόσου.

Πίνακας 5.1. Παράγοντες υπεύθυνοι για ανάπτυξη δυσθρεψίας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Παράγοντας	Αιτία	Συνέπεια
Ανορεξία	TNF-a και κυτταροκίνες	Μειωμένη διαιτητική κατανάλωση
Στένωση εντέρου, απόφραξη	Στένωση, απόστημα	Μειωμένη διαιτητική κατανάλωση
Κοιλιακό άλγος	Φλεγμονή, απόφραξη	Φτωχή ποικιλία και ποσότητα τροφής
δυσασπορρόφηση	Μειωμένη περιοχή απορροφητικής επιφάνειας, έλλειψη τελικού ειλεού, ανεπάρκεια χολικών αλάτων	Έλλειψη βιταμινών και ιχνοστοιχείων
Απώλειες από το σωλήνα	Φλεγμονή, αιμορραγία	Απώλειες πρωτεϊνών και ιχνοστοιχείων

Οι κλινικές επιπτώσεις της υποθρεψίας σε αυτούς τους ασθενείς είναι η μείωση του ρυθμού τραυμάτων και συριγγίων, της αντοχής του οργανισμού στην απώλεια αίματος, η διαταραχή της ακεραιότητας του ανοσοποιητικού.

Πίνακας 5.2. Διατροφικά προβλήματα ασθενών με ΙΦΝΕ

ΕΛΛΕΙΨΗ	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ
Πρωτεΐνη – Ενέργεια	Υποκειμενική αξιολόγηση, αλβουμίνη ορού και ολικά λευκώματα ορού
Βιταμίνες	Φολικό οξύ, βιταμίνη B12, βιταμίνη D
Ιχνοστοιχεία και ηλεκτρολύτες	Ασβέστιο, φωσφόρος, φερριτίνη, σίδηρος, νάτριο, κάλιο, ψευδάργυρος

Για να καταφέρουμε να διατηρήσουμε μια καλή θρεπτική κατάσταση των ασθενών, με αντιμετώπιση των κλινικών επιπλοκών, και επίτευξη της ύφεσης της νόσου μέσω της διαιτητικής αγωγής θα πρέπει να εκτιμηθεί η κατάσταση των ασθενών.

Η εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης εστιάζει στην αλλαγή του βάρους, στις διαιτητικές αλλαγές, στην ύφεση ή έξαρση της νόσου, στον εντοπισμό των τμημάτων του εντέρου που φλεγμαίνουν, στα επίμονα γαστρεντερικά συμπτώματα, στο είδος της φαρμακευτικής αγωγής, στα συμπτώματα απόφραξης καθώς επίσης και στην ύπαρξη συριγγίων, στενώσεων και αποστημάτων.

5.3. Η διατροφική θεραπεία στην αντιμετώπιση της νόσου

Γενικές οδηγίες

Δεν υπάρχει διαιτητικό πρωτόκολλο που να μπορεί να εφαρμοστεί από όλους τους ασθενείς. Για να μπορέσει ο ειδικός να συντάξει μια δίαιτα θα πρέπει να ληφθούν υπόψη: ο εντοπισμός της νόσου, η ύπαρξη εντερικής απόφραξης και συνδρόμου βραχέος εντέρου. Η πρόσληψη θερμίδων και πρωτεϊνών θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να διατηρείται η μάζα σώματος και να επιτυγχάνεται η κανονική ανάπτυξη στα παιδιά και στους εφήβους. Σε εξωτερική βάση οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν κάποιες τροφές που υπαγορεύονται από την συμπεριφορά της νόσου και πιθανή δυσανεξία. Έτσι σε ασθενείς με ανεπάρκεια λακτάσης πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη γάλακτος, με στένωση εντέρου τα ωμά φρούτα και λαχανικά. Από την άλλη πλευρά, ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν ότι ίνες από ολόκληρα σωματίδια π.χ. πίτυρο από μη επεξεργασμένα δημητριακά, είναι καλώς ανεκτά.

Σε περιπτώσεις στεατόρροιας, τα λίπη της τροφής πρέπει να περιορίζονται μόνο στα μεσαία αλύσου τριγλυκερίδια, ενώ ο περιορισμός των οξαλοξικών περιλαμβάνει την ανάπτυξη ουρολιθίασης.

Ασθενείς με βάρος κάτω από το 90% του ιδανικού σωματικού βάρους, ιδιαίτερα σε ενεργό φάση της νόσου, θα πρέπει να λαμβάνουν θερμίδες 25-35 kcal/kg και πρωτεΐνες 1-2g/kg ημερησίως (78).

Ελλείψεις σε υγρά και ηλεκτρολύτες: Συνήθως εμφανίζονται σε ασθενείς με

σύνδρομο του βραχέος εντέρου. Αυτές οι διαταραχές θεραπεύονται με διαλύματα ενδόσμης τα οποία λαμβάνονται από το στόμα. Τα διαλύματα αυτά θα πρέπει να έχουν χαμηλή οσμωτικότητα και η συγκέντρωση τους σε χλωριούχο νάτριο να είναι τουλάχιστον 90mmol/L (78).

Πολλοί ασθενείς χρειάζονται χορήγηση σιδήρου και βιταμινών B12 για διόρθωση των ελλειμμάτων, ενώ κάποιοι με αναιμία ανθεκτική στην παραπάνω θεραπεία απαιτούν υποδόρια χορήγηση ανασυνδιασμένης ερυθροποιητίνης.

Μερικοί συμπτωματικοί ασθενείς χρειάζονται να πάρουν συμπληρώματα με ιχνοστοιχεία και πολυβιταμίνες, ενώ εκείνοι με κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης συμπληρώματα ασβεστίου 1000mg και βιταμίνης D 400-800 μονάδων ημερησίως.

5.3.1. Ενδείξεις και επιλογές διατροφικής θεραπείας

Στόχος της διατροφικής θεραπείας είναι η διατήρηση ή/και ανλακτηση της θρέψης, η ύφεση της δραστηριότητας της νόσου, η μείωση της ανάγκης για χειρουργική επέμβαση και η πρόληψη των μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η απόφαση για το είδος της θεραπείας που θα ακολουθηθεί εξαρτάται από την θρέψη του ασθενούς, τη δραστηριότητα και εντόπιση της νόσου και από την πιθανότητα χειρουργικής αντιμετώπισης. Γενικά, η εντερική διατροφή προτιμάται από την παρεντερική λόγω των λιγότερων επιπλοκών και του χαμηλότερου κόστους. Η παρεντερική επιβάλλεται στους ασθενείς με αντένδειξη ή δυσανεξία στην εντερική π.χ. ασθενείς με μαζική αιμορραγία, διάτρηση ή απόφραξη του εντέρου, τοξικό megacolon και ακραίο σύνδρομο βραχέος εντέρου.

Η διατροφική θεραπεία ενδείκνυται ιδιαίτερα σε οξεία, σοβαρή, υποτροπιάζουσα νόσο, στην προεγχειρητική προετοιμασία των ασθενών με ελλιπή θρέψη, στην αντιμετώπιση των συριγγίων, στο ανατομικό ή λειτουργικό σύνδρομο βραχέος εντέρου και σε περιπτώσεις επιβραδυνόμενης ανάπτυξης σε παιδιά. Η ένδειξη για διατροφική θεραπεία κυρίως στην κλινική εμπειρία παρά στα αποτελέσματα των μελετών, εφόσον έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με ελλιπή θρέψη παρουσιάζουν επιβράδυνση στην αποκατάσταση της ιστικής βλάβης και μειωμένη ανοσολογική αντίδραση.

5.3.2. Ο ρόλος της Ολικής Παρεντερικής Θρέψης (ΟΠΘ) στην ΙΦΝΕ

Στους κυριότερους στόχους της ολικής παρεντερικής διατροφής περιλαμβάνονται, η προεγχειρητική ετοιμασία του εντέρου, η μετεγχειρητική αποκατάσταση των ελλειμμάτων και της θρέψης και ως πρωτογενής θεραπεία σε σοβαρή, ενεργό νόσο (78). Η ανάπαυση του εντέρου αποσκοπεί στην βελτίωση της φλεγμονής, στη μείωση των μικροβίων και των αντιγόνων στον εντερικό αυλό, στην μείωση των περισταλτικών κινήσεων και των εκκρίσεων που μπορεί να ανακουφίσουν από τα συμπτώματα (79). Σε άλλες περιπτώσεις χρησιμοποιείται συμπληρωματικά όταν η πρόσληψη από το στόματος ή η εντερική διατροφή είναι ανεπαρκής στην αποκατάσταση των ελλειμμάτων.

Η αποκλειστική ΟΠΘ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ατροφία του εντερικού βλεννογόνου, την διαπύση μικροβίων μέσω του εντερικού αυλού, ενζυμικές και ορμονικές διαταραχές, ενδοηπατική χολόσταση και δυσλειτουργία των μακροφάγων. Επιπλέον, η ΟΠΘ αυξάνει το κόστος νοσηλείας και την παραμονή στο νοσοκομείο, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις σηπτικών ή μεταβολικών επιπλοκών (80).

Η ΟΠΘ στους ασθενείς με ΙΦΕΝ επιταχύνει την ύφεση, μειώνει το κοιλιακό άλγος και τα αποφρακτικά επεισόδια με ευνοικά αποτελέσματα κυρίως στους ασθενείς με ειλείτιδα (79). Η ΟΠΘ είναι απαραίτητα για τουλάχιστον 1-3 μέρες, στις περιπτώσεις απόφραξης του εντέρου, ειδικά εάν έχει προηγηθεί περίοδος νηστείας μεγαλύτερης των 5 ημερών, επίσης μειώνει την πιθανότητα χειρουργικής αντιμετώπισης σε ασθενείς με κορτικοστεροειδή (81). Παρόλο ότι η ΟΠΘ είναι αποτελεσματική στην ανθεκτική νόσο με κατά μέσο όρο ποσοστό ύφεσης 64% (40-80%) κατά τη διάρκεια της ενδονοσοκομειακής παραμονής, υπολείπεται στην διατήρηση της ύφεσης μετά την έξοδο του ασθενούς (<50% στους 12 μήνες) (78). Σε συνδυασμό με άλλη κατάλληλη θεραπεία η ΟΠΘ σε 100 ασθενείς με CD εμφάνισε κλινική ύφεση και ανακούφιση των συμπτωμάτων απόφραξης στο 75%, μείωση των φλεγμονωδών μαζών στο 75% και σύγκλιση των συρριγίων στο 62%. Επίσης παρουσίασε μείωση του δείκτη ενεργότητας, οι ασθενείς ανέκτησαν βάρος και αποκατέστησαν τα επίπεδα λευκωματίνης στον ορό (76).

Η δημιουργία συριγγίων αποτελεί συχνή επιπλοκή της ΙΦΕΝ που συχνά απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση. Πολυάριθμες μελέτες αναφέρουν αρχική ανταπόκριση και σύγκλιση στο 44% με την βοήθεια της ΟΠΘ (78).

5.3.3. Εντερική Διατροφή

Στην εντερική διατροφή, υγρά διαλύματα διαφόρων μορφών απελευθερώνονται στο έντερο με ρινογαστρικούς ή ρινοεντερικούς καθετήρες ή μέσω διαδερμικής τοποθέτησης γαστροστομίας ή ειλεοστομίας. Συνήθως χρησιμοποιούνται πολυμερείς δίαιτες ιδιαίτερα σε ασθενείς με ικανοποιητική εντερική λειτουργία. Οι στοιχειακές δίαιτες περιλαμβάνουν θρεπτικές ουσίες σε απλή μορφή και ενδείκνυνται σε ασθενείς με δυσασπορρόφηση. Στις περιπτώσεις δυσανεξίας στις πολυμερείς δίαιτες και στο σύνδρομο βραχέος εντέρου προτιμάται η ημιστοιχειακή (ολιγομερής) διαίτα και η στοιχειακή.

Στα πλεονεκτήματα της ΕΔ περιλαμβάνονται το χαμηλό κόστος, η εύκολη χορήγηση και το χαμηλό ποσοστό επιπλοκών σε σχέση με την ΟΠΘ. Στις συχνότερες επιπλοκές της ΕΔ περιλαμβάνονται οι διάρροιες, ο μετεωρισμός, το κωλικοειδές κοιλιακό άλγος, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και η εισρόφηση. Προβλήματα επίσης μπορεί να προκαλέσουν η δυσάρεστη γεύση και η χρήση των καθετήρων διατροφής.

Η χρησιμότητα της ΕΔ στην ΙΦΕΝ αποκαλύφθηκε τυχαία, σε ασθενείς που έλαβαν στοιχειακή διαίτα προεγχειρητικά και παρατηρήθηκε αποκατάσταση της θρέψης και μείωση της φλεγμονής. Η στοιχειακή διαίτα καθιερώθηκε ως πρωτογενής θεραπεία στη νόσο του Crohn εξαιτίας της χαμηλής αντιγονικότητας που διαθέτει. Η πρόσληψη επιτυγχάνεται στην εγγύς νήστιδα οπότε αφήνει τον ειλεό και το κόλο σε σχετική ανάπαυση. Επιπλέον η στοιχειακή όπως και η ολιγομερής διαίτα μειώνει το μικροβιακό φορτίο του εντέρου, βελτιώνοντας έτσι την διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου(82).

Η στοιχειακή και η πολυμερής διαίτα στην ΙΦΕΝ μπορεί να εμφανίσουν την ίδια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τα κορτικοστεροειδή (82). Όμως δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι μπορεί να αντικαταστήσουν την φαρμακευτική αγωγή. Συγκριτικές μελέτες όμως συμπεραίνουν ότι ο συνδιασμός κορτικοστεροειδών και σουλφασαλαζίνης υπερτερεί της στοιχειακής διαίτας. (83). Η μετα- ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ευνοεί τη φαρμακευτική θεραπεία σε σχέση με την ΕΔ όσον αφορά την ύφεση της ενεργού νόσου (84). Το ίδιο ισχύει και για μελέτες εστιασμένες στην διατήρηση της ύφεσης, παρόλο ότι η διαίτα με επιλεγμένες τροφές αυξάνει την περίοδο ύφεσης

(85).

Η χρήση της ΕΔ κατά τη διάρκεια της ενεργού νόσου για 3-6 εβδομάδες προάγει την ύφεση τους 3 πρώτους μήνες στο 29-88% των περιπτώσεων (68% κατά μ.ο.)

(86). Τα ποσοστά ύφεσης μετά από 1 έτος κυμαίνονται από 0-56%, σε σχέση με 17-50% με την ΟΠΘ (87).

5.3.4. Ο ρόλος της ανοσοδιατροφής στην ΙΦΝΕ

Η ανοσοδιατροφή, η χορήγηση δηλαδή διατροφικών παραγόντων με ανοσορυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις (π.χ. βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα, ω-3 λιπαρά οξέα) έχει δοκιμαστεί εκτενώς σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με επίτευξη σημαντικής ελάττωσης των επιπλοκών από λοιμώξεις (88). Μια πιο ευρεία προσέγγιση της ανοσοδιατροφής, με στόχο τον έλεγχο της προφλεγμονώδους και ανοσολογικής απάντησης και την άσκηση ευεργετικών επιδράσεων στην εντερική μικροχλωρίδα, συγκεντρώνει ένα έκδηλο επιστημονικό ενδιαφέρον και στα πλαίσια της πρωτογενούς θεραπείας και διατήρησης της ύφεσης στις ΙΒ

Τα βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα (SCFA) και ιδιαιτέρως το βουτυρικό οξύ κατέχουν ουσιώδη θέση στη διατήρηση και φυσιολογική λειτουργία του εντερικού επιθηλιακού φραγμού και στην αποτροπή φλεγμονωδών καταστάσεων. Τα SCFA συνιστούν προϊόν αναερόβιας ζύμωσης των διαιτητικών ινών από την εντερική χλωρίδα και το βουτυρικό οξύ αποτελεί πρωταρχική πηγή ενέργειας για τα κύτταρα του παχέος εντέρου, με σημαντικές επιδράσεις στο βαθμό οξύτητας του εντέρου, στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στη σύσταση της μικροχλωρίδας. Εικάζεται πως φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η UC, σχετίζονται με ανεπαρκή ενδοαυλιακή διαθεσιμότητα του βουτυρικού οξέος ή με διαταραχές στην οξειδωσή του από τα εντεροκύτταρα (89), αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη η σχέση που συνδέει την ενδοαυλιακή συγκέντρωση SCFA και τη δραστηριότητα των ΙΒD (90). Η χορήγηση SCFA και διαιτητικών ινών, οι οποίες οδηγούν στην παραγωγή SCFA, μπορεί να συνδράμει στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΒD και να ενταχθεί στα γενικότερα πλαίσια της ανοσοδιατροφής, η οποία έχει ως περιεχόμενό της και την προαγωγή υγείας μέσω της διατήρησης της φυσιολογικής μικροχλωρίδας και του ελέγχου της φλεγμονώδους αντίδρασης (91).

Έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα λευκοτριενών και προσταγλαδίνης E2 στο εντερικό περιεχόμενο ασθενών με ενεργό ελκώδη κολίτιδα. Η ακριβής προέλευση των μεταβολιτών αυτών του αραχιδονικού οξέος είναι άγνωστη, είναι όμως πιθανό να προέρχονται από τα ουδετερόφιλα που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διεργασία. Η χορήγηση ιχθυελαίων που περιέχουν μεγάλες ποσότητες εικοσιπεντανοειδών (με χημική σύνθεση όμοια με αυτή του αραχιδονικού οξέος), αναμένεται να αυξήσει το μεταβολισμό προς λευκοτριέν B5 και προσταγλαδίνη E3, με επακόλουθο τη μείωση των επιπέδων της (βλαπτικής) λευκοτριένης B4 (92). Τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να προάγουν την ύφεση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (93).

Η γλουταμίνη είναι το πλέον κοινό αμινοξύ στο αίμα των θηλαστικών και αποτελεί την κυριότερη καύσιμη ύλη των επιθηλιακών κυττάρων και ιδιαίτερα των εντεροκυττάρων της νήστιδας. Σε καταβολικές καταστάσεις μπορεί να βρίσκεται σε ανεπαρκείς ποσότητες. Τα περισσότερα σκευάσματα ΟΠΘ και ΕΔ δεν περιέχουν επαρκείς ποσότητες γλουταμίνης και η συμπληρωματική χορήγηση της θα μπορούσε να βελτιώσει την δομή και λειτουργικότητα του εντέρου. Τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν παρέχουν ενδείξεις ότι η χρήση γλουταμίνης έχει κάποιο θεραπευτικό ρόλο στην ΙΦΝΕ.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 114 άτομα με ΙΦΝΕ (μέσης ηλικίας 40 ± 16 έτη) και από ομάδα ελέγχου χωρίς την υπό διερεύνηση νόσο, οποία ήταν διαφορετικού αριθμού σε κάθε περίπτωση (παραμένουν άγνωστα οι συγκεκριμένες ομάδες). Από εξαρτησιακή ή αόριστη επιλογή των ασθενών (με βάση διαθέσιμα καθορισμένα κλινικά, ακτινολογικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα) -δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή της ομάδας ελέγχου, ακολουθώντας τον κανόνα «...η ομάδα των μαρτύρων θα πρέπει να επιλέγεται με τέτοιο τρόπο ώστε τα άτομα κατά πόσον είχαν εκδηλώσει την ασθένεια να περιληφθούν στο δείγμα των ασθενών...». Η επιλογή των ασθενών έγινε από τους ασθενείς της πρωτογενούς νοσηλείας του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας.

Στην παρούσα εργασία έγινε ιδιαίτερη προσπάθεια να περιοριστούν τα συστηματικά σφάλματα ανάλογης και αντίθετης. Έτσι η επιλογή της αναδρομικής πληροφορίας έγινε με μεγάλη προσοχή, με μικρό χρόνο επαγωγής και από όσο το δυνατόν ακριβέστερες πηγές, ενώ η επιλογή των συμμετεχόντων στη μελέτη έγινε ακολουθώντας πιστά τις κλινικές οδηγίες έτσι ώστε να αποφευχθεί η διαστρεβύωση τύπου των ασθενών όσο και των μαρτύρων. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μετά από

Κεφάλαιο Έκτο

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6.1. Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία είναι μια κλινική μελέτη ασθενών – μαρτύρων με αναδρομική συγκέντρωση της διερευνούμενης πληροφορίας. Όπως είναι γνωστό οι μελέτες ασθενών – μαρτύρων είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές για την έρευνα και μελέτη σπάνιων ασθενειών, όπως στην περίπτωση μας, αλλά δεν είναι ικανές για την εξαγωγή αιτιολογικών συμπερασμάτων. Στις περιπτώσεις όμως όπου ο χρόνος επαγωγής της ανακαλούμενης πληροφορίας δεν είναι μεγάλος, όπως φροντίσαμε να γίνει και στην παρούσα μελέτη, τότε ελαττώνεται ο κίνδυνος του σφάλματος ανάκλησης, και τα ευρήματα προσεγγίζουν περισσότερο την κλινική αιτιολογία.

6.2. Πληθυσμός της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 114 άτομα με ΙΦΕΝ (μέσης ηλικίας 40 ± 16 έτη) και από ομάδα ελέγχου χωρίς την υπό διερεύνηση νόσο, οποία ήταν διαφορετικού αριθμού σε κάθε περίπτωση (αναφέρονται παρακάτω οι συγκεκριμένες ομάδες) . Αφού εξασφαλίστηκε η ορθή επιλογή των ασθενών (με βάση διεθνή καθορισμένα κλινικά, ακτινογραφικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα) δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή της ομάδας ελέγχου, ακολουθώντας τον κανόνα «...η ομάδα των μαρτύρων θα πρέπει να επιλέγεται με τέτοιο τρόπο ώστε τα άτομα αυτά εφόσον είχαν εκδηλώσει την ασθένεια να περιληφθούν στο δείγμα των ασθενών». Η επιλογή των ασθενών έγινε από τους ασθενείς της γαστρεντερολογικής κλινικής του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας.

Στην παρούσα εργασία έγινε ιδιαίτερη προσπάθεια να περιοριστούν τα συστηματικά σφάλματα ανάκλησης και επιλογής. Έτσι η συλλογή της αναδρομικής πληροφορίας έγινε με μεγάλη προσοχή, με μικρό χρόνο επαγωγής και από όσο το δυνατόν ακριβέστερες πηγές, ενώ η επιλογή των συμμετεχόντων στη μελέτη έγινε ακολουθώντας πιστά τις ιατρικές οδηγίες έτσι ώστε να αποφευχθεί η δυσταξινόμηση τόσο των ασθενών όσο και των μαρτύρων.. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μετά από

ενημέρωση των ατόμων και ύστερα από τη διαβεβαίωση για την προστασία των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα

Το μέγεθος του δείγματος, όπως προέκυψε με βάση τις αρχές της θεωρίας δειγματοληψίας και ύστερα από προσομοίωση σε πρόγραμμα ηλεκτρονικού υπολογιστή (*WinEast-Cytel Corp., 1999*), βρέθηκε ότι είναι επαρκές έτσι ώστε να μπορούν να αποτιμηθούν αμφίπλευρες διαφορές στη σχετική πιθανότητα εμφάνισης της νόσου τουλάχιστον ίσες με 10% (± 5), ανά επίπεδο του διερευνούμενου γονότυπου, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% και με στατιστική ισχύ μεγαλύτερη από 80%.

Η λήψη αίματος έγινε από γαστρεντερολόγο της γαστρεντερολογικής κλινικής του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας. Παραλάβαμε 2ml ορού και 2ml αίματος. Κατά την αιμοληψία ο γιατρός συμπληρώσε μια ειδικά τυποποιημένη φόρμα (Φόρμα 1.) για να καταγραφούν σημαντικά δεδομένα για τον κάθε ασθενή. Καταγραφή, δηλαδή, του βάρους, του ύψους, της ηλικίας, του φύλου, της ημερομηνίας εμφάνισης των συμπτωμάτων, τις συνήθειες καπνίσματος, το προσβεβλημένο μέρος του γαστροεντερικού σωλήνα, την φαρμακευτική αγωγή που ακολουθεί ο ασθενής, τον τύπο της νόσου (π.χ. φλεγμονώδης, στενωτικός, συρριγώδης) και τυχόν εξωεντερικές εκδηλώσεις.

6.3. Υλικά- Μέθοδοι

Α. Γενετική Μελέτη

Στο πρώτο στάδιο έγινε προσδιορισμός της συγκέντρωσης της IL-6 στον ορό.

Στο δεύτερο στάδιο έγινε απομόνωση DNA έγινε από λευκοκύτταρα ολικού αίματος 2ml με το πακέτο PUROGENE DNA Isolation Kit της Centra Systems.

Μετά την απομόνωση ακολούθησε εφαρμογή της μεθόδου PCR.

Εφαρμογή PCR για την ανίχνευση των πολυμορφισμών της IL-6

MASTER MIX

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΟ	ΟΓΚΟΣ	Συγκέντρωση
Ταq πολυμεράση	0,2 μ l	5 U/ μ l
PCR buffer	1,25 μ l	*
MgCl ₂	0,25 μ l	50 mM
dNTPS	0,1 μ l	100 mM
Δεξιός Εκκινητής	0,2 μ l	12,5 p.M/ μ l
Αριστερός Εκκινητής	0,2 μ l	>>
Νερό	10 μ l	
DNA stock	0,5 μ l	
Συνολικός Όγκος	12,5 μ l	

Το PCR buffer περιέχει 200mM Tris-HCl pH=8,4 και 500mM KCl.

Εκκινητές:

1. IL-6L: 5'-TGA CTT CAG CTT TACT CT TGT-3'
2. IL-6L: 5'-CTG ATT GCA AAC CTT ATT AAG-3'

Πρόγραμμα PCR

Βήμα 1^ο : 94^ο C για 10 λεπτά

Βήμα 2^ο: 94^ο C για 1 λεπτό

Βήμα 3^ο : 55^ο C για 1 λεπτό

Βήμα 4^ο : 72^ο C για 1 λεπτό

Βήμα 5^ο : επανάληψη των βημάτων 2,3,4 για 34 κύκλους

Βήμα 6^ο : 72ο C για 10 λεπτά

Βήμα 7^ο : αποθήκευση στους 4^ο C

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

Έλεγχος PCR

Ο έλεγχος γίνεται με ηλεκτροφόρηση (160V) του προϊόντος της σε πήκτωμα αгарόζης 1%. Η ηλεκτροφορητική κινητικότητα του DNA στηρίζεται στο γεγονός ότι σε ουδέτερο pH το DNA είναι αρνητικά φορτισμένο. Επομένως, αν τοποθετηθούν τμήματα DNA στην κάθοδο(-), θα μετακινηθούν προς την άνοδο (+). Η ηλεκτροφορητική ικανότητα του DNA κατά μήκος των πηκτωμάτων εξαρτάται κυρίως από το μοριακό μέγεθος του DNA και την συγκέντρωση της αгарόζης. Η ταχύτητα μετακίνησης του DNA είναι αντιστρόφως ανάλογη του μεγέθους των κλασμάτων DNA που ηλεκτροφορούνται και αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης του πηκτώματος. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί, ότι χρησιμοποιώντας πηκτώματα διαφορετικών συγκεντρώσεων μπορούμε να διαχωρίσουμε ένα μεγάλο εύρος μεγεθών DNA.

Μετά τον έλεγχο της PCR ακολουθεί πέψη με περιοριστικές ενδονουκλεάσες

Μίγμα πέψης

Αντιδραστήριο	Όγκος
PCR προϊόν	4μl
Buffer (10x)	1μl
Lwe I	0,3μl
Νερό	4,7μl
Συνολικά	10μl

Οι συγκεντρώσεις των αντιδραστηρίων είναι ίδιες μ' αυτές που προαναφέρθηκαν εκτός από το ένζυμο. Η συγκέντρωση του Lwe I είναι 10U/μl.

Για τον έλεγχο της πέψης έγινε ηλεκτροφόρηση (190V) σε πήκτωμα αгарόζης 2,5%.

Εφαρμογή PCR για την ανίχνευση της μετάλλαξης προσθήκης του NOD2

MASTER MIX

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΟ	ΟΓΚΟΣ
Taq πολυμεράση	0,3 μl
PCR buffer	3 μl
MgCl ₂	-
dNTPS	0,6μl
Δεξιός Εκκινητής	0,6μl
Αριστερός Εκκινητής	0,6μl
Νερό	18,4μl
DNA stock	0,5μl
Συνολικός Όγκος	30μl

Εκκινητές:

- για την ανίχνευση φυσιολογικού αλληλίου (WTF: 5' CAGAAGCCCTCCTGCAGGCCCT 3' και WTR: 5' TCTTCAACCACATCCCATT 3')
- για την ανίχνευση του μεταλλαγμένου αλληλίου (MUTF : 5' CAGAAGCCCTCCTGCAGGCCCT 3' και MUT : 5' TCTTCAACCACATCCCATT 3').

Πρόγραμμα PCR

Βήμα 1° : 95° C για 10 λεπτά

Βήμα 2°: 95° C για 1 λεπτό

Βήμα 3° : 65,5° C για 1 λεπτό

Βήμα 4° : 72,4° C για 1,5 λεπτά

Βήμα 5° : επανάληψη των βημάτων 2,3,4 για 32 κύκλους

Βήμα 6° : 72,4° C για 2 λεπτά

Βήμα 7^ο : αποθήκευση στους 4° C

Στη συνέχεια ακολουθώντας την ίδια διαδικασία κάνουμε ηλεκτροφόρηση σε διάλυμα αγαρόζης 2%.

B. Αξιολόγηση Θρεπτικής Κατάστασης

Για την αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης μελετήθηκαν 40/114 (35,08%) ασθενείς από το δείγμα της μελέτης και 87 υγιή άτομα.

Η εκτίμηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών έγινε με βάση τριών βασικών παραμέτρων. Αρχικά με υποκειμενική αξιολόγηση, που περιλαμβάνει ιστορικό, διαιτητική εκτίμηση (τριήμερη καταγραφή). Δεύτερη παράμετρος είναι η ανθρωπομετρία και τρίτη τα εργαστηριακά δεδομένα.

Για την συλλογή των στοιχείων χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω ειδικά τυποποιημένη φόρμα (Φόρμα1), προκειμένου να καταγραφούν σημαντικά δεδομένα για τον κάθε ασθενή. Για την ολοκλήρωση της υποκειμενικής αξιολόγησης οι ασθενείς κατέγραψαν τις τροφές που κατανάλωναν για 3 ημέρες. Η ανάλυση του τριημέρου έγινε με το πρόγραμμα Diet Analysis Plus. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης του σιτηρεσίου του τριημέρου συγκρίθηκαν με τις τιμές των RDA.

Όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μετρήθηκε το βάρος, το ύψος, προκειμένου να υπολογιστεί ο ΔΜΣ. Ο ΔΜΣ συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου (αριθμός =87).

Όσον αφορά τα εργαστηριακά οι τιμές που μετρήθηκαν είναι της αλβουμίνης του ορού, του φολικού οξέος, της βιταμίνης B12, του σιδήρου, της φερριτίνης, του ασβεστίου, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων. Οι εργαστηριακές αναλύσεις έγιναν στα εργαστήρια του νοσοκομείου. Οι τιμές αυτές συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου.

Η φόρμα την οποία χρησιμοποιήσαμε για την συμπλήρωση των στοιχείων παρατίθεται στο Παράρτημα (Φόρμα 2).

6.4. Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται στους πίνακες των αποτελεσμάτων σαν μέσες τιμές ($\pm$ μια τυπική απόκλιση), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν απόλυτες (και σχετικές) συχνότητες. Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου αναφορικά με τους διερευνούμενους παράγοντες έγιναν με την εφαρμογή του παραμετρικού κριτηρίου t - του Student (για τις συνεχείς μεταβλητές και αφού είχε προηγηθεί έλεγχος κανονικότητας) και του ελέγχου χ^2 (για τις κατηγορικές μεταβλητές). Στις περιπτώσεις όπου αυτή η προϋπόθεση της κανονικότητας δεν ικανοποιήθηκε εφαρμόστηκε ο έλεγχος του Wilcoxon-Mann-Whitney. Για την εκτίμηση των σχέσεων των διερευνούμενων παραγόντων με την πιθανότητα παρουσίας ή όχι της νόσου, έγινε εφαρμογή πολυπαραγοντικών υποδειγμάτων (μοντέλων) δεσμευμένης λογαριθμιστικής εξάρτησης, αφού προηγήθηκε διερευνητική ανάλυση για την παρουσία αλληλοεπιδράσεων και συγχυτικών παραγόντων. Όσες συνενέργιες αξιολογήθηκαν στατιστικά σημαντικές (σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (πιθανότητα σφάλματος τύπου - I) μικρότερο ή ίσο με 10%) λήφθηκαν υπόψη για την πολυπαραγοντική ανάλυση που ακολούθησε, καθώς επίσης και οι συνιστώσες τους (ανεξάρτητα επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας). Για την αξιολόγηση της καλής προσαρμογής των μοντέλων στα δεδομένα της μελέτης (goodness-of-fit) υπολογίστηκαν τα κατάλοιπα του Pearson και η Deviance.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί ότι η αποτίμηση του σχετικού κινδύνου εκδήλωσης της νόσου ανάλογα της παρουσίας ή της απουσίας του διερευνούμενου παράγοντα έγινε με τον υπολογισμό του σχετικού λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων (OR = odds ratio) και των αντιστοίχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης. Ο υπολογισμός του odds ratio έγινε με τη βοήθεια της συνάρτησης

$$g(x) = \beta_0 + \beta_1 \chi_1 + \beta_2 \chi_2 + \dots + \beta_k \chi_k$$

που ισοδυναμεί με την έκφραση

$$g(x) = \ln\left(\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)}\right)$$

Το γεγονός που έκανε την χρήση της λογαριθμιστικής εξάρτησης ιδιαίτερα δημοφιλή στην κλινική και επιδημιολογική έρευνα είναι η ερμηνευτική ιδιότητα των συντελεστών $\{\beta_i\}$. Πιο συγκεκριμένα ο λογάριθμος των odds ratio στην περίπτωση της λογιστικής παλινδρόμησης είναι ίσος με:

$$\text{Log (odds ratio)} = \ln \left(\frac{\frac{\pi(1)}{1-\pi(1)}}{\frac{\pi(0)}{1-\pi(0)}} \right) = g(1) - g(0) = \beta_i \Rightarrow$$

$$\text{odds ratio \{OR\}} = e^{\beta_i}$$

Κατά συνέπεια το odds ratio είναι ένα μέτρο της σχέσης που συνδέει την έκβαση (δηλ. την παρουσία της νόσου) με την παρουσία ή όχι, του υπό διερεύνηση παράγοντα. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1950 υπήρχε έντονη επιφύλαξη στο κατά πόσο η εκτίμηση του σχετικού κινδύνου από το odds ratio είναι ικανοποιητική. Όμως, ο Cornifield (1951), ο Farewell (1979), και οι Prentyce και Pyke (1979) ολοκλήρωσαν το μαθηματικό υπόβαθρο με το οποίο οι αναδρομικού τύπου μελέτες ασθενών – μαρτύρων μπορούν να αναλυθούν σαν προοπτικές μελέτες.

Κεφάλαιο Έβδομο

7.1. Αποτελέσματα για τους πολυμορφισμούς της IL-6

Μελετήθηκαν 114 άτομα με ΙΦΝΕ, μέσης ηλικίας 40 ± 16 και 632 άτομα μέσης ηλικίας 45 ± 10 , χωρίς καμία υποψία παρουσίας της νόσου. Τα χαρακτηριστικά και η κλινική εικόνα των ασθενών και της ομάδας ελέγχου παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.1

Πίνακας 7.1. Χαρακτηριστικά και κλινική εικόνα των ατόμων της μελέτης			
	Ασθενείς	Ομάδα ελέγχου	P
N	114	632	
Άνδρες (v, %)	56 (49%)	359 (57%)	0.13
Νόσος CD (v, %)	55 (48,24%)		
Ελκώδης κολίτιδα (v, %)	53(46,49%)		
Αδιευκρίνιστη κολίτιδα (v, %)	6(5,26%)		
Οικογενειακό ιστορικό (v, %)	1(0,87%)		
Φαινότυπος στη CD (%)			
Φλεγμονώδης	67,56%		
Συραγγώδης	27%		
Στενωτικός	45,94%		
Εξωεντερικές Εκδηλώσεις (%)			
Αρθρώσεις	33,33%		
Μάτια	5,55%		
Δέρμα	3,7%		
Οστεοπόρωση	1,85%		

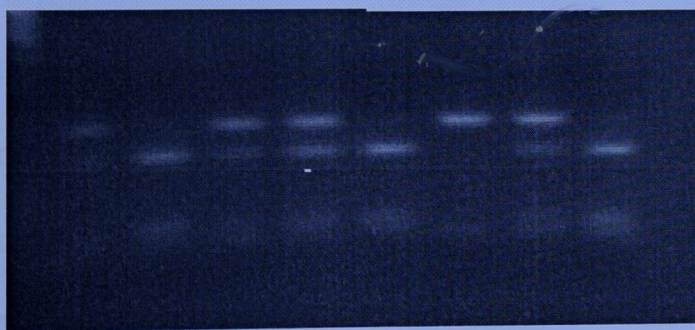
Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 7.1, η αναλογία των φύλων στους ασθενείς και στους μάρτυρες δεν παρουσίαζε καμία διαφορά. Από τους 114 ασθενείς, οι 55 έπασχαν από CD, οι 53 από ΕΚ και οι 6 από αδιευκρίνιστη κολίτιδα. Κληρονομικότητα παρατηρήθηκε σε μια περίπτωση ασθενούς. Το 67,56% των ασθενών εμφάνιζαν φλεγμονώδη, το 45,94% στενωτικό και το 27% συραγγώδη φαινότυπο. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να είχαν χαρακτηριστικά και περισσότερων από ενός φαινοτύπου.

Το 33,33% των ασθενών παρουσίαζαν εξωεντερικές εκδηλώσεις στις αρθρώσεις, το 5,55% στα μάτια, το 3,7% στο δέρμα και το 1,85% των ατόμων εμφάνισαν οστεοπόρωση.



Αποτελέσματα PCR. Στη φωτογραφία αυτή βλέπουμε το προϊόν της PCR

Πίνακας 7.3. Ανάλυση συχνότητας αλληλομόρφων IL-6 στους ασθενείς με ΕΚ, CD και ΑΚ



Αποτελέσματα πέψης.

Ο Πίνακας 7.2 παρουσιάζει τη συχνότητα της εμφάνισης των αλληλομόρφων της IL-6 σε ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου. Από την ανάλυση των στοιχείων δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα της εμφάνισης των αλληλομόρφων της IL-6 μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου ($p = 0,602$).

Πίνακας 7.2. Ανάλυση συχνότητας αλληλομόρφων IL-6 στο σύνολο των ασθενών και της ομάδας ελέγχου

	Ομάδα ελέγχου	Ασθενείς
CC	42 6,6%	6 5,3%
GG	337 53,3%	57 50,0%
GC	253 40,0%	51 44,7%

Επίσης, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης αλληλομόρφων της IL-6 μεταξύ των ασθενών με EK και CD ($p = 0,15$), όπως φαίνεται στον Πίνακα 7.3.

Πίνακας 7.3. Ανάλυση συχνότητας αλληλομόρφων IL-6 στους ασθενείς με EK, CD και AK

	CD	EK	Αδιευκρίνιστη κολίτιδα
CC	2 3,6%	3 5,7%	1 16,7%
GG	32 58,2%	21 39,6%	4 66,7%
GC	21 38,2%	29 54,7%	1 16,7%

Τέλος, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των αλληλομόρφων της IL-6 μεταξύ των ασθενών που βρίσκονταν σε κατάσταση ύφεσης και αυτών που βρίσκονταν σε κατάσταση έξαρσης ($p \text{ value} = 0,596$).

Ο Πίνακας 7.4 δείχνει τα αποτελέσματα της στατικής ανάλυσης στην οποία διερευνήθηκε η σχέση διαφόρων βιοχημικών δεικτών με την παρουσία ή όχι της νόσου. Όπως φαίνεται οι ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές IL-6, λευκών, C αντιδρώσας πρωτεΐνης και αιματοκρίτη, ενώ οριακή ήταν η διαφορά στα επίπεδα

των αιμοπεταλίων.

Πίνακας 7.4. Τιμές βιοχημικών δεικτών των ασθενών και της ομάδας ελέγχου

	Ασθενείς	Ομάδα Ελέγχου	P
Ιντερλευκίνη - 6 (mg/dl)	15,5 ± 31	10,2 ± 21	0,001
PLT	295,4 ± 79	250,0 ± 98	0,096
C-αντιδρώσα πρωτείνη	130,1 ± 146	2,07 ± 2,7	< 0,0001
HCT	35,4 ± 12	42,5 ± 5,3	< 0,0001

7.2. Αποτελέσματα για την μετάλλαξη προσθηκης NOD2

Τα αποτελέσματα της μελέτης για τη μετάλλαξη του NOD2 είναι πρόδρομα. Για την Leu1007fsinsC μελετήθηκαν 55 ασθενείς με CD και 53 ασθενείς με ΕΚ. Την ομάδα ελέγχου την αποτέλεσαν 40 υγιή άτομα. Η μεταλλαγή βρέθηκε σε 2 από τους 55 ασθενείς με CD και σε 1 ασθενή από τους 53 με ΕΚ. Η μεταλλαγή δεν βρέθηκε σε κανένα από τα 40 υγιή άτομα που μελετήθηκαν. (Πίνακας 7.5). Από τους 3 ασθενείς κανένας δεν ήταν ομόζυγος ως προς την εξεταζόμενη μεταλλαγή.

Πίνακας 7.5. Ανάλυση του γονότυπου του γονιδίου NOD2 στους ασθενείς με CD, με ΕΚ, Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα και στον υγιή πληθυσμό.

Δείγματα	Γονότυπος		
	-/-	-/+	+/+
CD	55	2	0
EK	53	1	0
A.K.	6	0	0
Υγιή άτομα	40	0	0

-/-: ομόζυγο φυσιολογικό, -/+ : ετερόζυγο για την μεταλλαγή, +/+ : ομόζυγο για την μεταλλαγή

Η νόσος στους δυο ασθενείς οι οποίοι βρέθηκαν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη εντοπιζόταν στον ένα στον τελικό ειλεό και στον άλλον στο κόλο (ileocecal resection).

7.3 Αποτελέσματα για την αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης

Η κατάσταση θρέψης εκτιμήθηκε σε 40 ασθενείς με ΙΦΝΕ, μέσης ηλικίας $40,4 \pm 16$. Σε 87 υγιείς ενήλικες, μέσης ηλικίας $38,6 \pm 8,6$ έγινε εργαστηριακός έλεγχος και υπολογισμός ΔΜΣ. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ομάδα ελέγχου.

Όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, ο ΔΜΣ των ασθενών διέφερε στατιστικά σημαντικά από τον ΔΜΣ των υγιών ατόμων (22.5 ± 4.5 vs 27.4 ± 3.9 $P < 0.0001$ 95%CI -6.62- -3.13).

Πίνακας 7.6. Κατάταξη ασθενών ανάλογα με το ΔΜΣ

Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ: kg/m^2)	Ποσοστό ασθενών (%)
Υπέρβαροι: >25	28,6
Κανονικού Βάρους: 18,5-25	46,4
Ελλιποβαρείς: $< 18,5$	25

Από τον πίνακα 7.6., παρατηρούμε ότι το 28,6% των ασθενών της μελέτης ήταν ελλιποβαρείς, το 46,4% κυμαίνονταν στα φυσιολογικά επίπεδα βάρους και το 28,6% ήταν υπέρβαροι.

Πίνακας 7.7. Ποσοστά κάλυψης αναγκών σε ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά από τη δίαιτα των ασθενών

Συστατικά Δίαιτας	% κάλυψη	Εύρος τιμών
Ενέργεια	$67,32 \pm 27,15$	15 -116
Πρωτεΐνες	$113,3 \pm 59,3$	33 -233
Υδατάνθρακες	55 ± 28	19 -115
Λίπη	$62,94 \pm 33,04$	5 -138

Ο πίνακας 7.7 προέκυψε από την ανάλυση του τριήμερου σιτηρέσιου των ασθενών και δείχνει τα ημερήσια ποσοστά κάλυψης ενέργειας, πρωτεϊνών,

υδατανθράκων και λιπών. Στον πίνακα αυτό παρατηρούμε ότι οι ασθενείς υπερκαλύπτουν τις ανάγκες τους σε πρωτεΐνες παρ' ότι δεν καλύπτουν τις ενεργειακές τους ανάγκες.

Πίνακας 7.8. Ποσοτά κάλυψης αναγκών σε βιταμίνες , μέταλλα και ιχνοστοιχεία στη δίαιτα των ασθενών

Συστατικό	% κάλυψη	Εύρος τιμών
B12	142,21±170,3	0- 390
Φυλικό οξύ	62,21 ± 51,65	3-231
Ασβέστιο	52,64 ± 38,22	7-149
Σίδηρος	108,4 ± 69,7	21-303

Στον πίνακα 7.8. φαίνονται τα ποσοστά κάλυψης των αναγκών σε βιταμίνες , ιχνοστοιχεία και μέταλλα . Διαφαίνεται ότι οι ασθενείς έχουν υπερβάλει τις ανάγκες τους σε βιταμίνη B12 και σίδηρο. Οι ανάγκες σε φυλικό οξύ και ασβέστιο δεν καλύπτονται.

Στον πίνακα 7.9. παρατηρούμε τη σύγκριση των ορολογικών και βιοχημικών παραμέτρων μεταξύ ασθενών και υγιών ατόμων.

Πίνακας 7.9. Ορολογικοί και βιοχημικοί παράμετροι μεταξύ ασθενών και υγιών ατόμων

Παράμετροι	Ασθενείς	Υγιείς	P value
Χοληστερόλη (mg/dl)	162 ± 46	205 ± 41	<0.0001
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	95 ± 79	115 ± 76	NS**
HDL- χοληστερόλη (mg/dl)	50,7 ± 14	51,5 ± 13	NS**
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	96 ± 35	130 ± 37	<0.001
Βιταμίνη B ₁₂ (IU*)	390 ± 248	337 ± 123	NS**
Φυλικό οξύ ορού (mg/dl)	4,38 ± 1,9	7,3 ± 3,5	<0.0001
Αλβουμίνη ορού (gr/l)	3,42 ± 0,51	4,3 ± 0,3	<0.05
Σίδηρος (mg/dl)	61 ± 45	66 ± 22	NS**
Φερριτίνη (mg/dl)	77 ± 136	82 ± 36	NS**
Ασβέστιο ορού (mg%)	9,22 ± 0,47	9,3 ± 0,2	NS**

* IU International Union Διεθνείς Μονάδες, **:NS:Not Significant :Μη στατιστικά Σημαντικά

Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υγιών και ασθενών βρέθηκαν στις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης, στον ορό του φυλικού οξέος και στην αλβουμίνη.

Κεφάλαιο Όγδοο

Συζήτηση

8.1. Για τον πολυμορφισμό της IL-6

Στη παρούσα εργασία δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση του πολυμορφισμού -174G-C της IL-6 με την πιθανότητα εμφάνισης της ΙΦΝΕ σε επαρκές (στατιστικά) δείγμα ασθενών και μαρτύρων του πληθυσμού της χώρας μας.

Τα επίπεδα της IL-6 στον ορό είναι γνωστό ότι είναι αυξημένα σε φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως σε εγκαύματα, μολύνσεις, τραύματα και παγκρεατίτιδα. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 στον ορό ασθενών με CD είναι αυξημένα σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΚ ή τον υγιή πληθυσμό (37, 38). Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα της IL-6 στον ορό ήταν αυξημένα στους ασθενείς με CD ($15,5841 \pm 30,46$) mg/dl.

Υπάρχει μια μελέτη που δείχνει ότι ένας πολυμορφισμός στο τέταρτο εσόνιο στη θέση 4470 του εκκινήτη της IL-6 να σχετίζεται με την εμφάνιση CD και ΕΚ παρόλο που δεν σχετιζόταν με αυξημένη παραγωγή IL-6 (96). Η μελέτη μας φαίνεται να συμφωνεί με τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης που διαπιστώνει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού στη θέση 174 του εκκινήτη της IL-6 και της ΙΦΝΕ (97).

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης έδειξαν ότι δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης των αλληλομόρφων της IL-6 στους ασθενείς σε σχέση με την ομάδα των υγιών. Επίσης, δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και των ασθενών με CD. Παρόλο που ο πολυμορφισμός του υποκινητή της κυτταροκίνης -174G>C έχει συσχετιστεί με αυξημένη έκφραση του mRNA της IL-6 και με αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης στον ορό στην παρούσα μελέτη δεν βρήκαμε κάποια συσχέτιση.

Φαίνεται ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός στον εκκινήτη της προφλεγμονώδους IL-6 να μην σχετίζεται με την αυξημένη IL-6 στον ορό. Καθώς επίσης ότι η υψηλή συγκέντρωση της IL-6 δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη γενετική προδιάθεση της ΙΦΝΕ.

Επίσης από την μελέτη προέκυψε ότι τα επίπεδα των αιμοπεταλίων, τα λευκοκύτταρα και η CRP ανιχνεύτηκαν να βρίσκονται στο αίμα σε αυξημένες συγκεντρώσεις, γεγονός που θεωρείται φυσιολογικό καθώς τα αυξημένα επίπεδα αυτών των ουσιών υποδηλώνουν την παρουσία φλεγμονής.

8.2. Για τη μετάλλαξη προσθήκης στο NOD2

Στην παρούσα μελέτη δεν βρήκαμε κάποια συσχέτιση μεταξύ της μετάλλαξης προσθήκης στο γονίδιο που κωδικοποιεί το NOD2 και της CD. Η συχνότητα εμφάνισης των αλληλίων δεν ήταν ιδιαίτερα αυξημένη στη CD σχετικά με την ΕΚ και τους υγιείς. Πολλές μελέτες και ιδιαίτερα σε Καυκάσιους έχουν βρεθεί να προτείνουν την συγκεκριμένη μετάλλαξη να συμβάλλει στην εκδήλωση της νόσου (23-25). Μελέτες σε Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς απέτυχαν να συσχετίσουν την μετάλλαξη προσθήκης με την CD (28,96-97) Ακόμη μια μελέτη η οποία έγινε στην Κρήτη έδειξε ότι η μετάλλαξη δεν ήταν σημαντική στην παθογένεση της CD (29). Όλα αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η CD παρουσιάζει γενετική ετερογένεια μεταξύ των εθνοτήτων.

8.3. Για την αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης

Από τη σύγκριση ενεργειακής πρόσληψης, βιοχημικών και αιματολογικών δεικτών προκύπτει ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ διατρέχουν κίνδυνο υποθρεψίας.

Το γεγονός ότι το 25% των ασθενών ήταν ελλιποβαρείς και ότι μόλις το 67,32% των ενεργειακών τους αναγκών καλύπτονταν δείχνει ότι οι ασθενείς υπολείπονται ενεργειακά. Αυτό δικαιολογείται λόγω της μειωμένης διαιτητικής κατανάλωσης που μπορεί είτε να προκαλείται από την ανορεξία (λόγω αυξημένης παραγωγής TNF- α και κυτταροκινών) ή λόγω υπαρξης κοιλιακού άλγους και στενώσεων του εντερικού σωλήνα (75,78). Η κατάσταση αυτή εντείνεται από την υπερκαταβολική απάντηση της νόσου.

Επειδή η ενεργειακή πρόσληψη των ασθενών είναι χαμηλή και η πρωτεϊνική πρόσληψη αυξημένη (λόγω ιατρικών συστάσεων), η πρόσληψη υδατανθράκων και λιπών υπολείπεται.

Από την ανάλυση του σιτηρέσιου των ασθενών προέκυψε ότι οι ανάγκες τους σε φυλικό οξύ και ασβεστόιο δεν καλύπτονται. Γεγονός που δικαιολογείται όσον αφορά το φυλικό οξύ καθώς οι ασθενείς αποφεύγουν να καταναλώνουν τροφές φυτικής προέλευσης λόγω φόβου απόφραξης του εντέρου. Η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου αιτιολογείται από την αποφυγή κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων (77). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι σχεδόν οι ασθενείς αποφεύγουν τα γαλακτομικά είτε έχουν δυσανεξία στη λακτόζη είτε όχι.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο και τη στατιστική ανάλυση φάνηκε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης B12, της φεριττίνης, του σιδήρου και του ασβεστίου δεν έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά ενώ τα επίπεδα του φυλικού οξέος είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλά σε σχέση με τους μάρτυρες. Αυτό εξηγείται από την χαμηλή πρόσληψη φυλικού οξέος καθώς το φυλικό οξύ στον ορό δεν αντικατοπτρίζει τα συνολικά ποσά του φυλικού οξέος. Αν θέλουμε να δούμε τη συνολική ποσότητα του φυλικού οξέος θα πρέπει να το προσδιορίσουμε στα αιμοσφαίρια. Η συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό των ασθενών δεν διέφερε σημαντικά σε σχέση με τους υγιείς, παρ'ότι η διαιτητική πρόσληψη του ασβεστίου από τους ασθενείς ήταν χαμηλή. Το ότι δεν βρέθηκε διαφορά πιθανόν να οφείλεται στο ότι η ομοιόσταση του ασβεστίου ρυθμίζεται και από άλλους παράγοντες (π.χ. παραθορμόνη, καλσιτονίνη).

Θα περιμέναμε τα επίπεδα της αλβουμίνης στον ορό να είναι φυσιολογικά εφόσον οι ανάγκες των ασθενών σε πρωτεΐνες υπερκαλύπτονται, πράγμα που δεν ισχύει. Η συγκέντρωση της αλβουμίνης στον ορό διαφέρει στατιστικά σε σχέση με αυτή των μαρτύρων. Η υποαλβουμιναιμία μπορεί να οφείλεται στην ανορεξία, στην καταβολική απάντηση της νόσου, στην εντερική απώλεια και στη μειωμένη ηπατική σύνθεση λευκωματίνης (75).

Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι η συγκέντρωση της Retinol Binding Protein ήταν εντυπωσιακότατα χαμηλή. Μελέτη δείχνει ότι η συγκέντρωση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης εξαρτάται από την ενεργειακή πρόσληψη του ατόμου.

Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ, η ολική χοληστερόλη και η LDL χοληστερόλη εμφανίζουν στατιστικά μικρότερες τιμές σε σχέση με τους μάρτυρες. Σε αυτό το θέμα δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα

Κεφάλαιο Ένατο

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A.S.P.E.N. Board of Directors. Inflammatory Bowel Disease. JPEN.2002;26: 73 SA- 74SA
2. Karlinger K, Gyorko T, Mako E et al. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Eur J Radiol.2000;35:154-167
3. Sartor BR. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol. 1997;92:5S-11S
4. Elson CO. Genes, microbes and T cells : new therapeutic targets in Crohn's disease. N Engl J Med 2002;346:614
5. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower C et al. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nature 1996;379:821-3
6. Ohmen JD, Yang HY, Yamamoto KK et al. Susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16 has a role in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. Hum Mol Genet 1996;5:1679-83
7. Koss K, Satsangi J, Welsh KI et al. Is IL-6 important in inflammatory bowel disease? Genes Immun.2000;1(3):207-12
8. Alpers DH. Use of macro and micronutrients for Nutrition Support in inflammatory bowel disease. In: Bistrrian Br Walker-Smith JA (eds). Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme 1999;2:155-67
9. Dieleman LA, Heizer WD. Nutritional issues in inflammatory bowel disease. Gastroenterol ClinN Am 1998;27:435-51
10. Dudrick SJ. Past, present and future of nutritional support. Surg Clin N Am 1991;71:439-48
11. Tsianos EV, Masalas CN, Merkopoulos M et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northwest Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis common. Gut 1994;35:369-72
12. Τριανταφυλίδης ΙΚ, Εμμανουηλίδης Α, Μανούσος ΟΜ και συν. Νόσος

Crohn στην Ελλάδα : κλινικοεργαστηριακή μελέτη, επιδημιολογικά δεδομένα και παρακολούθηση 129 περιπτώσεων. Γαστρεντερολογικές μέρες 16-18 Δεκεμβρίου 1988, σελ 26

13. Κήτης Γ, Κοκοζίδης Γ, Κουτσοπούλου Ν και συν. Φάσμα και εξέλιξη των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Παρατηρήσεις μιας επταετίας. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 16-20 Νοεμβρίου 1994, Περίληψη Νο 107
14. Odes HS, Fraser D, Krawiec J. Inflammatory bowel disease in migrant and native Jewish populations of Southern Israel. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl 170):36-8
15. Chong SKF, Walker-Smith JS. Chronic inflammatory bowel disease in immigrants in the United Kingdom. In: Mc Connel R, Rozen P, Langman M, Gillat T (ed). *The Genetics and Epidemiology of inflammatory bowel disease*. Basel, New York: Karger, 1986:129-32
16. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H et al. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterol* 1992;102:1940-8
17. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*.2002;347:417-429
18. Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterol* 1994;106:533-9
19. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic Twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29: 990-996
20. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: result of a British twin Study. *BMJ* 1996; 312: 95-96
21. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Vadheim CM, Panish JF, Rotter JJ. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989; 96: 1016-1020
22. Jayanthi V, Probert CS, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF. Epidemiology of Crohn's disease in Indian migrants and the indigenous population in Leicestershire. *Q J Med* 1992; 82: 125-138

23. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6
24. Hugot JP, Chamaillard M, Zoyali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603
25. Hampe J, Guthebert A, Croucher PJP et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357:1925-8
26. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterol* 2002;122:854-6
27. Radlmayr M, Torok HP, Martin K et al. The c-insertion mutation of the Nod2 gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease. *Gastroenterol* 2002;122:2091-95
28. Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterol* 2002;123:86-91
29. Roussomoustakaki M, Koutrobakis I, Vardas E et al. NOD2 insertion mutation in a Cretan Crohn's disease population. *Gastroenterol* 2003;124:272-3
30. Yoshitake S, Kimura A, Okada M, Yao T, Sasazuki T. HLA class II alleles in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens* 1999; 53: 350-358
31. Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, van Deventer SJ. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999; 45: 395-401
32. Hirv K, Seyfarth M, Uibo R, Kull K, Salupere R, Latza U, Rink L. Polymorphisms in tumor necrosis factor and adhesion molecule genes in patients with inflammatory bowel disease: associations with HLA-DR and -DQ alleles and subclinical markers. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1025-1032
33. Seki SS, Sugimura K, Ota M, Matsuzawa J, Katsuyama Y, Ishizuka K, Mochizuki T, Suzuki K, Yoneyama O, Mizuki N, Honma T, Inoko H, Asakura H. Stratification analysis of MICA triplet repeat polymorphisms and HLA antigens associated with ulcerative colitis in Japanese. *Tissue Antigens* 2001; 58: 71-76
34. Lantermann A, Hampe J, Kim WH, Winter TA, Kidd M, Nagy M, Folsch UR,

- Schreiber S. Investigation of HLA-DPA1 genotypes as predictors of inflammatory bowel disease in the German, South African, and South Korean populations. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 238-244
35. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718
36. Schreiber S, Raedler A, Stenson WF et al. The role of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:451-502
37. Stevens C, Walz G, Singaram C et al. Tumor necrosis factor, IL-1B, IL-6 expression in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:818-26
38. Gross V, Andus T, Caesar I et al. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in CD. *Gastroenterol* 1992;102:514-19
39. Ito H. Anti-IL-6 therapy for Crohn's disease. *Curr Pharm Des.* 2003;9(4):295-305
40. Τριανταφυλλίδης I.K., Μανουσάκης K.A. Σύγχρονες απόψεις για τη συντηρητική αντιμετώπιση της ΙΦΝΕ. *Νοσοκομειακά Χρονικά*, 52(2), 147-160, 1990
41. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: A feature of ulcerative colitis. *Br Med J* 1982;284:706
42. Reif S, Klein I, Arber N et al. Lack of association between smoking and inflammatory bowel disease in Jewish patients in Israel. *Gastroenterol* 1995;108:1683-87
43. Green JT, Rhodes J, Ragunath K et al. Clinical status of ulcerative colitis in patients who smoke. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1463-7
44. Lindberg E, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1998;33:779-782
45. Cottone M, Rosselli M, Orlando A et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol* 1994;106:643-8

46. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1841-54
47. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease: a community-based matched case-control study. *Gastroenterol* 1989;97:1442-7
48. Vessey M, Jewell D, Smith A et al. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med j* 1986;292:1101-3
49. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease- findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol* 1989;18:105-7
50. Sandier RS, Wurzelmann JL, Lyles CM. Oral contraceptive use and the risk of inflammatory bowel disease. *Epidemiology* 1992;3:374-8
51. Lashner BA, Kana SV, Hanuer SB. Lack of association between oral contraceptive use and ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1990;99:1032-1036
52. Godet PG, May GR, Sutheerland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:668-73
53. Martini GA, Brandes GW. Increased consumption of refined carbohydrate in patients with Crohn's disease. *Klin Wschr* 1976;54:367-371
54. Mayberry FF, Rhodes J, Allen R et al. Diet in CD: two studies of current and previous habits in newly diagnosed patients. *Dig Dis Sci* 1981;26:444-8
55. Jarnerot G, Jarntnark I, Nilson K. Sugar consumption in CD patients, UC. *Scand J Gastroenterol* 1983;28:999-1002
56. Thorton JR, Emmett PM, Heaton KW. Smoking, sugar and inflammatory bowel diseases. *Br Med J* 1985;290:1786-7
57. Katchinski B, Logan RF, Edmond M et al. Smoking and sugar intake are separate but interactive risk factors in CD. *Digestion* 1988;41:29:1202-6
58. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD et al. Coffee and alcohol use and the risk of UC. *Am J Gastroenterol* 1989;84:530-4
59. Rigas A, Rigas B, Glassman M et al. Brest-feeding and maternal smoking in

the etiology of CD and UC in childhood. *Ann Epidemiol* 1993;3:387-92

60. Ekbom A, Helmick C, Zack M et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterol* 1991;100:350-8
61. Ekbom A, Wakerfield AJ, Zack M et al. Perinatal measles infection and subsequent CD. *Lancet* 1994;344:508-10
62. Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP et al. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles infection. *Gastroenterol* 1995;108:911-16
63. Gent AE, Hellier MD, Grace RH et al. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994;334:766-7
64. Duggan AE, Usmani I, Neal KR. Appendicectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1998;43:494-8
65. Wurzelmann JL, Lyles CM, Sandier RS. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:555-60
66. Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Mark Feldman et al (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*, 6th ed. WB Saunders Company, 1998
67. Kornbluth A, Sachar DB, Salomon P. Crohn's disease. In: Mark Feldman et al (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*, 6th ed., WB Saunders company, 1998
68. Τριανταφυλλίδης ΙΚ. Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου. Διάγνωση και Θεραπεία. Αθήνα 1999
69. Kornluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis practice guidelines in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-211
70. Hanauer SB, Meyers. Management of CD in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92:559-566
71. Ρουσσομουστακάκη Μ. Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος Του Εντέρου. Φάρμακα: Μηχανισμοί δράσης. Παθήσεις του Πεπτικού Συστήματος: Πρακτικά Προσυνεδριακά Μετεκπαιδευτικού Συνεδρίου. 18^ο Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο
72. Kolios G, Petoumenos, Nakow A. Mediators of inflammation : production and implications in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterol* 1998;45:1601-169

74. Grimble RF. Nutritional modulation of cytokine biology. *Nutrition* 1998;14:634-640
75. Goh J, O' Morain CA. Review article:nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:307-320
76. Campos FG, Waitzeberg DL, Teixeira MG et al. Inflammatory bowel disease. Principles of nutritional therapy. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paolo* 2002;57:187-198
77. Geerling BJ, Stockbrugger RW, Brummer RJM. Nutrition and inflammatory bowel disease: An update. *Scand J Gastroenterol* 1999;34 Suppl 230:95-105
78. Han PD, Burke A, Baldassano RN et al. Nutrition and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin* 1999;28:423-436
79. Seo M, Okada M, Yao T et al. The role of total parental nutrition in the management of patients with acute attacks of IBD. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:270-271
80. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parental nutrition. *J Clin Gastroenterol* 2003;124:1651-1661
81. Forbes A. Review article: Crohn's disease-the role of nutritional therapy. *Aliment Pharmacol Therapy* 2002;16(Suppl. 4):48-52
82. Zachos M, Griffiths AM. Enteral feeding and CD. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:167-170
83. Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active CD. *Gastroenterol* 1991;101:801
84. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM et al. Meta-analysis of enteral nutrition as primary therapy of active CD. *Gastroenterol* 1995;108:1056-1067
85. Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE. Treatment of active disease by exclusion diet: East Anglia multicentre controlled trial. *Lancet* 1993;342:1131-1134
86. Dieleman LA, Heizer WD. Nutritional issues in inflammatory bowel disease . *Gastroenterol Clin N Am* 1998;27:435-451
87. Duesksen DR, Nehra V, Bistran BR et al. Appropriate nutritional support in acute and complicated CD. *Nutrition* 2000;71(suppl):339S-342S
88. Heyland DK, Novak F, Drover JW et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence.*JAMA*. 2001, 286:944-953

89. Wachtershauser A, Stein J, Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. *Eur J Nutr.* 2000, 39 :164-171
90. Hove H, Mortensen PB. Influence of intestinal inflammation and small and large bowel length on fecal SCFA and lactate. *Dig Dis Sc.* 1995, 40:1372-1380
91. Vanderhoof JA. Immunonutrition: the role of carbohydrates. *Nutrition.* 1998, 14:595-598
92. Lee TH, Hoover RL, Williams JD et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985, 312 (19): 1217-24
93. Asian A, Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992, 87:432-7
94. K. Koss, J. Satsangi, K.I. Welsh and D.P. Jewell , Is interleukin-6 important in inflammatory bowel disease?. *Genes Immun.* **1** (2000), pp. 207–212
95. W. Klein, A. Tromm, T. Griga, H. Fricke, C. Folwaczny, M. Hocke *et al.*, The polymorphism at position –174 of the IL-6 gene is not associated with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **13** (2001), pp. 45–47.
96. Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T et al. Absence of mutation in the NOD2 in 483 Japanese patients with CD. *J Hum Genet* 2002;47:469-472
97. Leong RW, Armuzzi, Ahmad T et al. NOD2/CARD15 gene polymorphisms in CD in the Chinese population . *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1465-1470

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Φ Ο Ρ Μ Α 1.

Φ Ο Ρ Μ Α 2

ΟΝΟΜΑ	
ΦΥΛΟ	
ΗΛΙΚΙΑ	
ΕΛΑΤ. ΚΟΛΙΤΙΣ	
ΥΦΕΣΗ	
ΕΞΑΡΣΗ	
ΔΙΑΡΚΕΙΑ	
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	
ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ	
ΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ	
ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ	
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ	
INFLIXIMAB	
ΑΛΛΑ	
ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΑ	
ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ	
ΥΨΟΣ	
Δ.Μ.Σ.	
ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΒΡΑΧΙΟΝΑ	
ΠΑΧΟΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΠΤΥΣΗΣ	

ΦΟΡΜΑ 2.

ΟΝΟΜΑ	
ΦΥΛΟ	
ΗΛΙΚΙΑ	
ΕΛΚ. ΚΟΛΙΤΙΣ	
ΥΦΕΣΗ	
ΕΞΑΡΣΗ	
ΔΙΑΡΚΕΙΑ	
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	
ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ	
ΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ	
ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ	
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ	
INFLIXIMAB	
ΑΛΛΑ	
ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΑ	
ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ	
ΥΨΟΣ	
Δ.Μ.Σ.	
ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΒΡΑΧΙΟΝΑ	
ΠΑΧΟΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΠΤΥΧΗΣ	

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΤΙΜΕΣ	
ΣΙΔΗΡΟΣ	
ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ	
ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ	
ΒΙΤ. Β12	
ΑΣΒΕΣΤΙΟ	
ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ	
RETINOL BINDING PR.	
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	
HDL	
LDL	
ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	



★ 1 2 9 7 9 ★