



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

**Διατροφή και εντερικός μικροβιόκοσμος σε
ασθενείς με ΙΦΝΕ**
(Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου)

Πτυχιακή εργασία

Ανθή Ν. Ταναΐνη

A.M 215094

Αθήνα, 2019



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

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΑΝΔΡΙΑΝΑ ΚΑΛΙΩΡΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΔΡΙΑΝΑ ΚΑΛΙΩΡΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΜΑΝΤΩ ΚΥΡΙΑΚΟΥ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΖΟΥΜΠΟΥΛΑΚΗΣ, ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ ΣΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΕΡΕΥΝΩΝ

Αθήνα, 2019

Η Ταναΐνη Ανθή

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

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

Ευχαριστίες

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Χημείας-Βιοχημείας και Φυσικοχημείας Τροφίμων του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, υπό την επίβλεψη της κα. Ανδριάνας Καλιώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια σε συνεργασία με το τμήμα Γενωμικής και Υγείας της FISABIO (Public Health Valencian Region Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research) με έδρα τη Βαλένθια, υπό την επίβλεψη της κα. M. Pilar Francino, επικεφαλής του τμήματος.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος την επιβλέπουσα μου κα Ανδριάνα Καλιώρα, για την ευκαιρία και το έναυσμα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία, για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγησή της, καθώς και για την ηθική συμπαράσταση που μου προσέφερε σε όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Ιδιαίτερη μνεία αξίζουν η κα. M. Pilar Francino, επικεφαλής του τμήματος Γενωμικής και Υγείας της FISABIO και η δρ. Nuria Jimenez, τεχνικός της έρευνας για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε, το αμέριστο ενδιαφέρον, τη καθοδήγηση και τη βοήθεια που μου προσέφεραν καθ' όλη τη διάρκεια της διεξαγωγής του ερευνητικού πρωτοκόλλου.

Εκφράζω, επίσης, ευχαριστίες στην επίκουρη καθηγήτρια κα. Μαντώ Κυριακού τόσο για τη συμμετοχή της στην Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή, καθώς και για τις γνώσεις που μου μετέδωσε κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Ευχαριστώ, επίσης, και τον κ. Ζουμπουλάκη Παναγιώτη, ερευνητή στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών για τη συμμετοχή του ως μέλος της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.

Τις θερμότερες ευχαριστίες μου θα ήθελα να δώσω στη διδακτορική φοιτήτρια κα. Χαραλαμπία Αμερικάνου και τη διδάκτωρ κα. Ευσταθία Παπαδά για την αμέριστη συμπαράστασή τους, την κατανόηση και την υπομονή τους. Τις ευχαριστώ, επίσης, για τις πολύτιμες συμβουλές τους και το αμείωτο ενδιαφέρον τους κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Τέλος, ιδιαίτερα ευχαριστώ τους γονείς μου και τους φίλους μου που είναι πάντα δίπλα μου και στηρίζουν τις επιλογές μου, χωρίς να στέκονται τροχοπέδη στα όνειρά μου.

Στην οικογένειά μου.....

Περιεχόμενα

ΜΕΡΟΣ Α': ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

1.1 Εισαγωγή.....	12
1.2 Παθογένεια.....	13
1.2.1 Γενικά.....	13
1.2.2 Γενετικοί παράγοντες.....	14
1.2.3 Μικροβίωμα.....	16
1.2.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	20
1.2.4.1 Διατροφή.....	20
1.2.4.2 Κάπνισμα.....	31
1.2.4.3 Στρες και Ύπνος.....	31
1.2.5 Ανοσολογικοί παράγοντες.....	31
1.3 Συμπτωματολογία.....	32
1.4 Διάγνωση.....	34
1.5 Φαρμακευτική Αγωγή.....	39
1.6 Διατροφική αντιμετώπιση.....	41
1.6.1 Εντερική σίτιση.....	42
1.6.2 Παρεντερική σίτιση.....	42
1.6.3 Προ-/Πρε-βιοτικά.....	43
1.6.4 Διατροφικά Πρότυπα.....	43
1.7 Μεταμόσχευση κοπράνων.....	45
1.7 ΙΦΝΕ και φλεγμονή.....	46
1.8.1 Γενικά.....	46
1.8.2 Ανοσολογικοί μηχανισμοί.....	47

ΜΕΡΟΣ Β': ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

2.1 Σκοπός της μελέτης.....	51
2.2 Σχεδιασμός μελέτης.....	51
2.3 Στάδια μελέτης.....	51
2.3.1 Στρατολόγηση εθελοντών.....	51
2.3.2 Διαδικασία παρέμβασης.....	54

2.4 Εργαστηριακές αναλύσεις.....	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	
3.1 Απομόνωση και αλληλούχιση μικροβιακού DNA από δείγμα κοπράνων.....	54
3.2 Ανάλυση αποτελεσμάτων μέσω προγραμμάτων βιοπληροφορικής.....	57
3.3 Προσδιορισμός ποικιλομορφίας και σύστασης εντερικού μικροβιόκοσμου	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ.....	58
 ΜΕΡΟΣ Γ': ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ –ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	60
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	70
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	84

Περίληψη

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ), που διακρίνεται στη νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα, αναφέρεται σε μία ομάδα χρόνιων, υποτροπιάζουσών, φλεγμονωδών διαταραχών του γαστρεντερικού σωλήνα με εντερικές και εξωεντερικές εκδηλώσεις. Παρόλο που η αιτιοπαθογένεια της ΙΦΝΕ δεν είναι πλήρως κατανοητή, οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αλληλεπίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων και του εντερικού μικροβιώματος σε γενετικά ευαίσθητα άτομα συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου και μπορούν να εξηγήσουν τη ραγδαία αύξηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της ΙΦΝΕ.

Σε υγιείς καταστάσεις, υφίσταται ομοιόσταση μεταξύ εντερικού μικροβιώματος, βλεννογόνου φραγμού και ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, στην ΙΦΝΕ η ομοιόσταση αυτή διαταράσσεται από την παρουσία ευκαιριακών οργανισμών, όπως βακτήρια, μύκητες και ιοί. Ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος έχουν ανιχνευθεί τόσο στη νόσο Crohn όσο και την ελκώδη κολίτιδα, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η παρατηρούμενη δυσβίωση αποτελεί έναν πιθανό παθογενετικό μηχανισμό της ΙΦΝΕ. Ο μικροβιόκοσμος του εντέρου, ως δυναμικός, μεταβάλλεται με την ηλικία και με τις περιβαλλοντικές αλλαγές. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, τρόφιμα και διατροφικές συνήθειες, που σταδιακά αλλάζουν στις σύγχρονες κοινωνίες, φαίνεται να διαμορφώνουν σημαντικά τον εντερικό μικροβιόκοσμο, συμβάλλοντας ή συμμετέχοντας στην επαγωγή της δυσβίωσης. Επιπροσθέτως, τα συστατικά των τροφίμων, όπως μακρο- και μικρο-θρεπτικά συστατικά φαίνεται να ρυθμίζουν την ανοσορυθμιστική λειτουργία των ανοσοκυττάρων του εντέρου και τη λειτουργία του βλεννογόνου φραγμού, επηρεάζοντας άμεσα ή έμμεσα το εντερικό μικροβίωμα.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η συσχέτιση του εντερικού μικροβιόκοσμου με τη διατροφική πρόσληψη ασθενών με διαγνωσμένη Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου, νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα, σε ενεργή φάση. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε η πιθανή συσχέτιση των μακρο-, μικρο-θρεπτικών συστατικών, βιταμινών και ιχνοστοιχείων της διατροφής με τα πιο συχνά παρατηρούμενα φύλα του εντέρου (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*).

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 17 ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn και σε 11 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα επίσης σε φάση έξαρσης. Το διατροφικό ιστορικό των ασθενών εκτιμήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και της ανάκληση εικωσιτετραώρου και η διατροφική ανάλυση σε μικρο- και μακρο-θρεπτικά συστατικά έγινε μέσω του προγράμματος Nutritionist Pro. Το απομονωμένο μικροβιακό DNA από τα δείγματα κοπράνων που λήφθηκαν από τους ασθενείς κατά την μελέτη, χρησιμοποιήθηκε για την ταυτοποίηση και την ποσοτικοποίηση του εντερικού μικροβιόκοσμου. Για το σκοπό

αυτό έγινε ενίσχυση και αλληλούχιση του 16S rRNA γονιδίου σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Illumina, *16S rRNA gene Metagenomic Sequencing Library Preparation* (Cod. 15044223 Rev. A) και τα αποτελέσματα αναλύθηκαν μέσω προγραμμάτων βιοπληροφορικής.

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας φαίνεται να συμφωνούν με εκείνα της ήδη υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Ανάμεσα στα πιο συχνά παρατηρούμενα φύλα, τα Bacteroidetes και τα Proteobacteria παρουσίασαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, σε αντίθεση με τα Firmicutes που έδειξαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση και με τα δύο προαναφερθέντα φύλα. Επίσης, η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων και μαλτόζης παρουσίασε σημαντική θετική συσχέτιση με τα gram αρνητικά βακτήρια του φύλου Proteobacteria. Αντίθετα, η πρόσληψη δοκοσαεξανοϊκού οξέος (DHA) συσχετίστηκε σημαντικά και αρνητικά με το παραπάνω φύλο (Συντελεστής Συσχέτισης= -0,406, $p=0,032$). Τέλος, σημαντική αύξηση των Firmicutes παρατηρήθηκε με τη διαιτητική πρόσληψη του πολυακόρεστου λιπαρού οξέος 22:5 (Συντελεστής Συσχέτισης= 0,376, $p=0,044$) και της πυριδοξίνης (B6) (Συντελεστής Συσχέτισης= 0,383, $p=0,044$).

Συμπερασματικά, τα διάφορα συστατικά των τροφίμων φαίνεται να επιδρούν στον εντερικό μικροβιόκοσμο των ασθενών με ΙΦΝΕ. Ωστόσο, απαιτείται ανάλυση μεγαλύτερου αριθμού ασθενών για την εξαγωγή σαφέστερων συμπερασμάτων και καλύτερη κατανόηση του ρόλου των θρεπτικών συστατικών στην ομοιοστάση του εντέρου και στον εντερικό μικροβιόκοσμο, προκειμένου να εξηγηθούν οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις που υπόκεινται στην παθογένεια της ΙΦΝΕ.

Abstract

The Inflammatory Bowel Disease (IBD), which involves Crohn's disease and ulcerative colitis, refers to a group of chronic, recurrent, inflammatory disorders of the gastrointestinal tract, which are characterized by both intestinal and extraintestinal manifestations. Although the etiopathology of IBD remains incompletely understood, current studies have shown that the interaction between environmental factors and gut microbiota in genetically susceptible individuals contribute to IBD pathogenesis and could explain the rapid rise in disease incidence and prevalence.

In healthy conditions, there is a homeostasis between gut microbiota, mucosal barrier and immune system. Therefore, in IBD the homeostasis is perturbed due to opportunistic microorganisms, such as bacteria, fungi and viruses. Quantitative and qualitative changes in the composition of the gut microbiota have been detected in Crohn's disease and ulcerative colitis, reinforcing the hypothesis of dysbiosis as a possible mechanism underlying IBD pathogenesis. Gut microbiota composition changes during the aging process and in response to environmental modifications. Among the environmental factors, food choices, progressively altered in modern societies, appear to critically modulate gut microbiota, contributing to or co-participating in dysbiosis. In addition, dietary nutrients, such as macronutrients and micronutrients have been shown to regulate the immuno-modulatory function of gut immune cells and the function of mucosal barrier affecting either directly or indirectly the gut microbiota.

The aim of the present study was to correlate the gut microbiota composition with the dietary intakes of the patients diagnosed with IBD, Crohn's disease or ulcerative colitis, in exacerbation. In particular, we investigated the correlation of the dietary macro- and micronutrients, vitamins and trace elements with the most frequent observed phyla of the gut (Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria).

The study was conducted in 17 patients with active Crohn's disease and 11 patients with ulcerative colitis in exacerbation. Food Frequency Questionnaire (FFQ) and 24h recall were used for the assessment of the patients' nutritional history and the nutritional analysis of the dietary micronutrients and macronutrients was performed through Nutritionist Pro. The extracted microbial DNA from patients' feces samples was used for the identification and the quantification of the gut microbiota. For this reason, 16S rRNA gene was amplified and sequenced according to Illumina *16S rRNA gene Metagenomic Sequencing Library Preparation* protocol (Cod. 15044223 Rev. A) and the results were analyzed through bioinformatics' programs.

The results of the present study seem to be relevant to those observed in most of the current studies. Among the most frequently observed phyla, Bacteroidetes and Proteobacteria showed a statistically significant positive correlation in IBD patients, in contrast to Firmicutes that showed a statistically significant negative correlation with both above-mentioned phyla. The consumption of both saturated fatty acids and maltose was correlated significantly and positively with gram negative bacteria of the phylum Proteobacteria, in contrast to DHA intake that was correlated significantly and negatively with the same phylum (Correlation Coefficient=-0,406, $p=0,032$). Finally, a significant increase of Firmicutes was observed with the dietary intake of both polyunsaturated fatty acids 22:5 (Correlation Coefficient=0,376, $p=0,044$) and pyridoxine (Correlation Coefficient=0,383, $p=0,044$).

In conclusion, food components have been shown to affect the gut microbiota of IBD patients. Therefore, analysis of a greater number of patients is needed to come to more precise conclusions and a better understanding of the dietary nutrients' role in intestinal homeostasis and the gut microbiota will be essential for unraveling the complex interactions underlying IBD pathogenesis.

Keywords: inflammatory bowel disease (IBD), diet, dietary nutrients, gut microbiota, dysbiosis

Μέρος Α': Θεωρητικό Μέρος

ΜΕΡΟΣ Α': ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

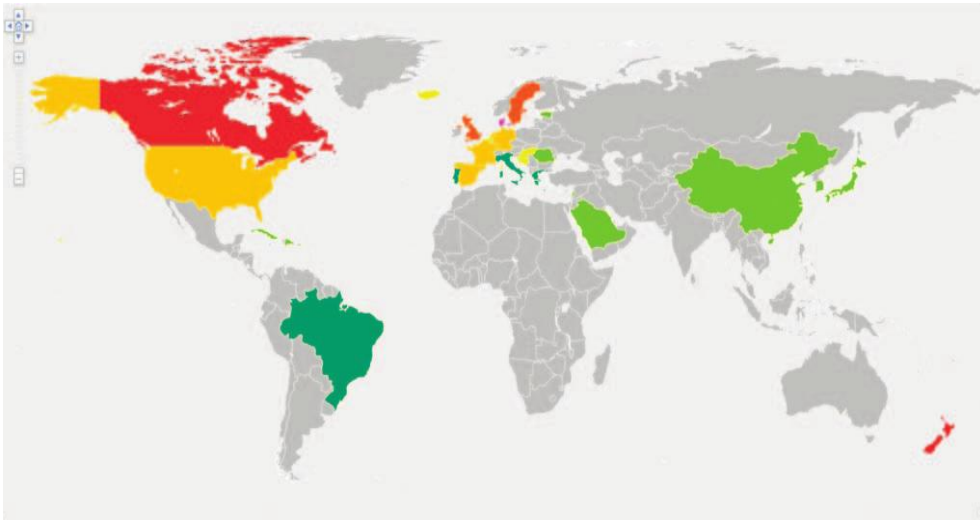
1.1 Εισαγωγή

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μία χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης διαταραχή του γαστρεντερικού σωλήνα, που συμπεριλαμβάνει την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο Crohn (Υε και συν, 2015). Περίπου το 50% των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι κάτω των 40 ετών, με την ελκώδη κολίτιδα να είναι υψηλότερη στους άντρες, ενώ η νόσος Crohn στις ενήλικες γυναίκες και στα παιδιά αρσενικού φύλου (Wilhem, 2016). Έχει φανεί, ότι το 25% των ασθενών διαγιγνώσκονται με ΙΦΝΕ στις πρώτες δύο δεκαετίες της ζωής τους με τις περισσότερες περιπτώσεις να εμφανίζονται στην παιδική ηλικία (μεταξύ 13- 18 ετών) και η επίπτωση, η οποία υπολογίστηκε στις 70-150 περιπτώσεις στις 100.000, να αυξάνεται στην αρχή της δεύτερης δεκαετίας, με μέγιστη ηλικία 15 με 25 ετών (Loddo and Romano, 2015).

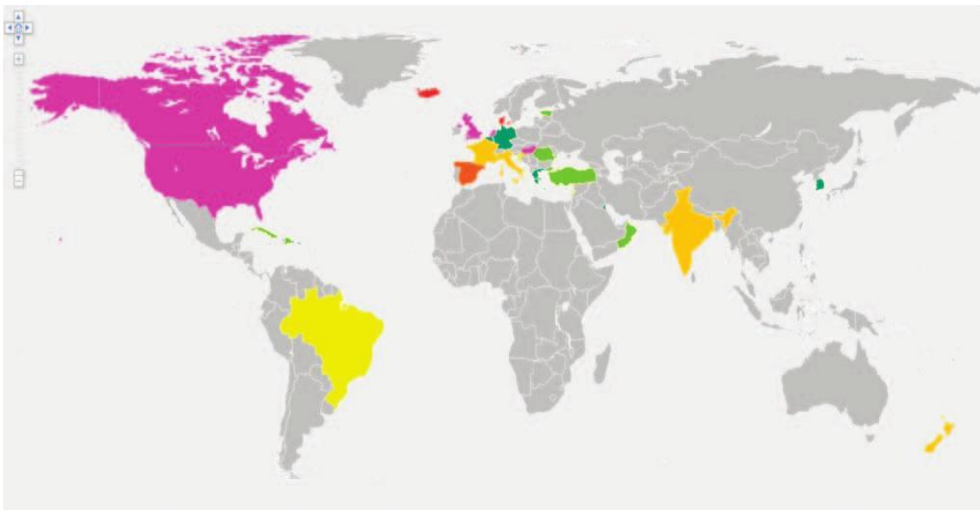
Η ΙΦΝΕ θεωρείται πλέον μία αναδυόμενη παγκόσμια ασθένεια, που επικρατεί και εμφανίζει επίπτωση τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες (Loftus, 2004). Αρχικά, εμφανίστηκε στις Ευρωπαϊκές χώρες κατά τη βιομηχανική επανάσταση και παρουσίασε σημαντική αύξηση τον εικοστό αιώνα. Η μεγαλύτερη επικράτηση της ΙΦΝΕ παρατηρείται στη Βόρεια Ευρώπη και τον Καναδά, με σαφώς λιγότερες περιπτώσεις στην Αυστραλία, την Ασία και την Αφρική (Molodecky και συν, 2012). Οι μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν μία τάση αύξησης στις περιπτώσεις της ελκώδους κολίτιδας ακολουθούμενες από τη νόσο Crohn (Sales-Campos και συν, 2015). Μέχρι τώρα, η υψηλότερη ετήσια επίπτωση της νόσου στην Ευρώπη είναι 24,3 ανά 105 ανθρωποέτη για την ελκώδη κολίτιδα και 12,7 ανά 105 ανθρωποέτη για τη νόσο Crohn, ενώ στη Β. Αμερική είναι 19,2 ανά 105 ανθρωποέτη για την ελκώδη κολίτιδα και 20,2 ανά 105 ανθρωποέτη για τη νόσο Crohn. Στην Ασία, η επίπτωση είναι σαφώς μικρότερη και παρουσιάζεται στα 6,5 ανά 105 ανθρωποέτη για την ελκώδη κολίτιδα έναντι των 5 ανά 105 ανθρωποέτη στη νόσο Crohn. Οι υψηλότερες τιμές για την επικράτηση της ΙΦΝΕ αναφέρονται στην Ευρώπη με 505 περιπτώσεις ανά 105 άτομα για την ελκώδη κολίτιδα και 322 περιπτώσεις ανά 105 άτομα για τη νόσο Crohn, καθώς και στη Β. Αμερική με 249 περιπτώσεις ανά 105 άτομα για την ελκώδη κολίτιδα και 319 περιπτώσεις ανά 105 άτομα για τη νόσο Crohn (M'Koma, 2013).

Σε πρόσφατη συστηματική κριτική, ο Molodecky και οι συνεργάτες του αναφέρουν σημαντική αύξηση στην επίπτωση της ΙΦΝΕ στην Αυστραλία, την Ασία και την Αφρική, όπου οι περιπτώσεις ήταν λιγότερες. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει τη σημασία του περιβαλλοντικού παράγοντα στην εμφάνιση της νόσου, ωστόσο σημαντική είναι και η έλλειψη επαρκούς και κατάλληλης ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και θεραπείας στις αναπτυσσόμενες χώρες.

a



b



Εικόνα 1. Ποσοστά παγκόσμιας επίπτωσης της ΙΦΝΕ

a) Δεδομένα για νόσο Crohn b) Δεδομένα για ελκώδη κολίτιδα.

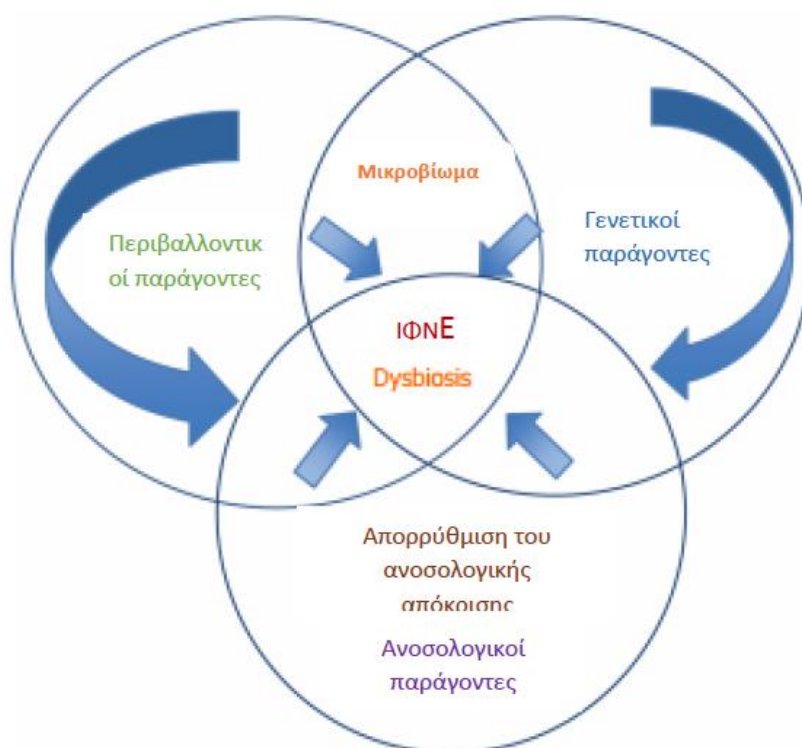
(γκρι=μη διαθέσιμα δεδομένα, ανοιχτό πράσινο=0-1.9, σκούρο πράσινο=2-3.9, κίτρινο=4-5.9, ανοιχτό πορτοκαλί=6-7.9, σκούρο πορτοκαλί=8-9.9, ροζ=10-12, κόκκινο>12 ανά 100000 άτομα) (Talley και συν, 2011)

1.2 Παθογένεια

1.2.1 Γενικά

Οι μέχρι τώρα θεωρίες για την παθογένεια της ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων και εντερικού μικροβιόκοσμου σε άτομα με γενετική προδιάθεση, επηρεάζοντας τη φυσιολογική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος (Ye και συν, 2015, Henderdon και συν, 2012). Όμως, η γρήγορη επικράτηση τόσο

της νόσου Crohnόσο και της ελκώδους κολίτιδας παγκοσμίως δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στους γενετικούς παράγοντες (Henderdon και συν, 2012). Παρόλο που η σημασία τους είναι αποδεδειγμένη, μπορούν να δικαιολογήσουν ένα μικρό κομμάτι στην ανάπτυξη της ΙΦΝΕ ως παράγοντας κινδύνου, με τους μικροβιακούς και κυρίως τους διατροφικούς παράγοντες να αρχίζουν να φαίνονται περισσότερο υπεύθυνοι για την ταχεία αύξηση του επιπολασμού της νόσου (Jostins και συν, 2012, Lee και συν 2015).



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση των παραγόντων κινδύνου που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΙΦΝΕ (Abegunde και συν, 2016)

1.2.2 Γενετικοί παράγοντες

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τόσο η νόσος Crohn όσο και η ελκώδη κολίτιδα είναι αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης με πολλαπλά γονίδια ευαισθησίας, μερικά κοινά και για τις δύο ασθένειες και άλλα ειδικά για κάθε μία απ' αυτές. Έχει φανεί ότι μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ έχουν εκείνοι με πάσχοντες συγγενείς, με σχετικό κίνδυνο 13-30 για τη νόσο Crohn και 7-17 για την ελκώδη κολίτιδα (Weronica και συν, 2014). Όταν δε η συγγένεια είναι πρώτου βαθμού ο κίνδυνος είναι σαφώς μεγαλύτερος από την περίπτωση δευτέρου βαθμού και δεκαπλάσιος από την περίπτωση του γενικού πληθυσμού (Wilhelm, 2016). Επίσης, παιδιά των οποίων και οι δύο γονείς έχουν διαγνωστεί με ΙΦΝΕ έχουν 35-52% μεγαλύτερο κίνδυνο παρουσίασης της νόσου (Weronica και συν, 2014). Κλινικές μελέτες μεταξύ οικογενειών με

νόσο Crohn, συμφωνούν σε μεγάλο βαθμό στην εντόπιση και την πορεία της νόσου, στην ηλικία διάγνωσής της, στις εξωεντερικές εκδηλώσεις και στον αριθμό των εκτομών του παχέος εντέρου. Από την άλλη, λιγότερη συμφωνία εντοπίζεται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Το γεγονός αυτό δηλώνει ότι η συνεισφορά των γονιδίων είναι ισχυρότερη για την παθογένεια της νόσου Crohn απ' ότι της ελκώδους κολίτιδας και μάλιστα, όπως αποδεικνύεται από μελέτες διδύμων, με εικοσιεξαπλάσιο κίνδυνο για την πρώτη έναντι του εννεαπλάσιου της δεύτερης, όταν κάποιο από τα αδέρφια υποφέρει (Uhlir και συν, 2014). Παιδιά των οποίων η μητέρα υποφέρει από νόσο Crohn, είναι πάνω από 35 ετών και καπνίζει, παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της ίδιας ασθένειας, ενώ παρόμοιες περιγεννητικές συσχετίσεις δεν έχουν παρατηρηθεί για την περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας (Wilhem, 2016).

Μελέτες σχετικές με το γονιδίωμα έχουν αναγνωρίσει πάνω από 200 γενετικούς τόπους, υπεύθυνους για την ΙΦΝΕ. Κάποιοι γενετικοί τόποι είναι ειδικοί για την ασθένεια, όπως ο IBD1, που σχετίζεται μόνο με τη νόσο Crohn, ενώ άλλοι σχετίζονται τόσο με τη νόσο Crohn όσο και με την ελκώδη κολίτιδα (Weronica και συν, 2014). Το 2001, ο Hugot και οι συνεργάτες του αναγνώρισαν το NOD2 εντός του IBD1, ως το πρώτο γονίδιο ευαισθησίας για τη νόσο Crohn. Το NOD2 αποτελείται από δύο τμήματα αμινοτελικών κασπασών (CARDs), ένα κεντρικό τμήμα σύνδεσης νουκλεοτιδίου και πολλαπλές επαναλήψεις λευκίνης (LRRs) στο καρβοξυτελικό άκρο. Τρεις πολυμορφισμοί στο NOD2 συσχετίστηκαν με τη νόσο, ένας που αφορούσε μετάλλαξη πλαισίου ανάγνωσης και δύο μη συνώνυμους πολυμορφισμούς (λανθασμένου νοήματος) (Hugot και συν, 2001). Άλλες μελέτες σχετικές με το γονιδίωμα, που έγιναν μεταγενέστερα, αναγνώρισαν και άλλα γονίδια ευαισθησίας για τη νόσο Crohn. Για παράδειγμα, το 2005, ο Yamazaki και οι συνεργάτες του, συσχέτισαν πολυάριθμους πολυμορφισμούς (SNPs) στο TNFSF15 με την εμφάνιση της ασθένειας, ενώ το 2006 το ILR23R προστέθηκε στα ήδη αναγνωρισμένα γονίδια κινδύνου (Duerr και συν, 2006). Το 2009, η διεθνής κοινοπραξία της γενετικής της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, IIBDGC), παρουσίασε την πρώτη σχετική με τη νόσο Crohn μετα-ανάλυση και επιβεβαίωσε 32 γενετικούς τόπους (Barrett και συν, 2008), ενώ στη δεύτερη μετα-ανάλυση, το 2010 προστέθηκαν ακόμη 39 γενετικοί τόποι (Franke και συν, 2010).

Σε ότι αφορά την ελκώδη κολίτιδα, η πρώτη σχετικά με το γονιδίωμα μελέτη έγινε το 2008, από την οποία αναγνωρίστηκαν τρεις γενετικοί τόποι (MHC, ECM1, MST1), που σχετίζονται με την ασθένεια. Αλλαγές στο ECM1, το οποίο φαίνεται να ενεργοποιεί τη σηματοδότηση του παράγοντα NF-κΒ, είναι δείκτες για την εμφάνιση της ασθένειας (Fischer και συν, 2008). Προηγούμενες μελέτες είχαν αναγνωρίσει 18 γενετικούς τόπου ευαίσθητους για την ελκώδη κολίτιδα, αλλά το 2011, μία μετα-ανάλυση από έξι σχετικές με το γονιδίωμα μελέτες που αφορούσαν την ελκώδη κολίτιδα κατέληξαν στους 47 (Anderson και συν, 2011). Ο IIBDGC,

το 2012, σε μία από τις μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις σε 75.000 ασθενείς με ΙΦΝΕ αναγνώρισαν 163 γονίδια ευαισθησίας, με τα περισσότερα κοινά μεταξύ νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας και τα άλλα ειδικά για τις δύο διαταραχές (Jostins και συν, 2012). Η μεγαλύτερη βιολογική διαφορά μεταξύ των δύο ασθενειών είναι το γονίδιο NOD2, εμφανίζοντας σημαντικά προστατευτικά αποτελέσματα στην ελκώδη κολίτιδα.

Όμως, οι μέχρι τώρα μελέτες δεν έχουν βρει σημαντική γονοτυπική και φαινοτυπική συσχέτιση. Στην πιο πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη του Cleynen και των συνεργατών του, το 2016, σε περίπου 30.000 ασθενείς με ΙΦΝΕ μόνο 3 γενετικοί τόποι (NOD2, MHC και MST1 3p21) παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με του υποφαινότυπους της ΙΦΝΕ και κυρίως με το σημείο εντόπισης της κάθε ασθένειας. Με αυτόν τον τρόπο, δόθηκαν καινούριες προοπτικές για τη διάγνωση της νόσου.

1.2.3 Μικροβίωμα

Το εντερικό μικροβίωμα παίζει σημαντικό ρόλο στην υγεία του ανθρώπου, επηρεάζοντας την ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων, από μεταβολικά νοσήματα μέχρι γαστρεντερικές διαταραχές και καρκίνο του παχέος εντέρου (Conlon & Bird, 2015, Singh και συν, 2017). Οι 200 περίπου κυρίαρχοι οργανισμοί (βακτήρια, ιοί και μύκητες) που κατοικούν στη γαστρεντερική οδό παρέχουν μοναδικές μεταβολικές λειτουργίες στον ξενιστή και έχουν θεμελιώδη σημασία για την υγεία του ανθρώπου και τις ασθένειες που παρουσιάζονται (Valdes και συν, 2018).

Τρεις είναι οι εντερότυποι που υφίστανται στο ανθρώπινο έντερο. Ο πρώτος, υψηλός σε *Bacteroides* και χαμηλός σε *Prevotella*, συναντάται σε άτομα με μακροχρόνια Δυτικού τύπου διατροφή, υψηλή σε ζωική πρωτεΐνη, χολίνη και κορεσμένα λιπαρά (Wu και συν, 2011). Ο δεύτερος εντερότυπος με αντίστροφη αναλογία από τον πρώτο σχετίζεται με μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, απλά σάκχαρα και φυτικά συστατικά και ο τρίτος, λιγότερο διακριτός, χαρακτηρίζεται από ελαφρώς υψηλότερο πληθυσμό του γένους *Ruminococcus* που συμπεριλαμβάνεται στο φύλο Firmicutes. Αύξηση του προφλεγμονώδους αυτού γένους έχει συσχετιστεί με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Rajilic-Stojanovic και συν, 2015) και με εξάρσεις της ΙΦΝΕ (Hall και συν, 2017). Ειδικότερα, το είδος *R. gnavus* πολλαπλασιάζεται στην ΙΦΝΕ και φάνηκε να εκκρίνει ένα μοναδικό ολιγοσακχαρίτη, L-ραμνόζη, που επάγει τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF), μια κύρια προ-φλεγμονώδη κυτταροκίνη (Henke και συν, 2019).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη σημασία του εντερικού μικροβιώματος και τη λειτουργία του βλεννογόνου φραγμού στην παθοφυσιολογία της ΙΦΝΕ (Kostic και συν, 2014, Merga και συν, 2014). Ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος έχουν εντοπιστεί στη νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα,

ενισχύοντας την υπόθεση ότι οι μεταβολές αυτές αποτελούν έναν πιθανό μηχανισμό ο οποίος ευθύνεται για την παθογένεια της ΙΦΝΕ. Σε υγιείς καταστάσεις, υφίσταται ομοιόσταση μεταξύ εντερικού μικροβιώματος, βλεννογόνου φραγμού και ανοσοποιητικού συστήματος. Σε περίπτωση ΙΦΝΕ, όμως, η ομοιόσταση διαταράσσεται από την παρουσία ευκαιριακών οργανισμών, όπως βακτήρια, μύκητες και ιοί, οδηγώντας σε διαρκείς αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα (dysbiosis) ή αλλιώς δυσβίωση, διαταραγμένη λειτουργία φραγμού (διαρρέων έντερο) και ενεργοποίηση ανοσοποιητικού συστήματος (φλεγμονή), με κατάληξη την πρόκληση ΙΦΝΕ, κυρίως σε γενετικά ευαίσθητα άτομα (Abegunde και συν, 2016).

Το μεγαλύτερο ποσοστό των βακτηρίων ανήκει στα φύλα Bacteroidetes (gram αρνητικά βακτήρια) και Firmicutes (gram θετικά βακτήρια), ενώ τα φύλα Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria και Verrucomicrobia απαντώνται λιγότερο (Eckburg και συν, 2005). Ανάλυση του μικροβιώματος με αλληλούχιση του 16s rRNA επιβεβαίωσε τη σημαντική διαφορά του μικροβιώματος μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με ΙΦΝΕ (Matijasic και συν, 2016). Αύξηση στα φύλα Bacteroidetes και Proteobacteria με παράλληλη μείωση στην αφθονία του φύλου Firmicutes έχει αναφερθεί στη νόσο Crohn (Man και συν, 2011). Από τα Firmicutes, οι ομάδες IV και XIVa του γένους *Clostridium*, που υπό φυσιολογικές συνθήκες, διεγείρουν τα ρυθμιστικά T-κύτταρα, οδηγώντας στη ανοχή του ανοσοποιητικού και στον περιορισμό της φλεγμονής του γαστρεντερικού (Halfvarson και συν, 2017), τα *Bifidobacteria*, στελέχη της οικογένειας *Ruminococcaceae*, το είδος *Faecalibacterium prausnitzii*, που συχνά εντοπίζεται μειωμένο σε ασθενείς με νόσο Crohn (Halfvarson και συν, 2017, Kostic και συν 2014) και προβλέπει την επανεμφάνιση της εντοπισμένης στον ειλεό νόσου Crohn έπειτα από ειλεοτομή (Sokol και συν, 2008), καθώς και το είδος *Clostridium difficile*, υφίστανται χαρακτηριστική μείωση. Το τελευταίο αποτελεί βασικό παράγοντα διάγνωσης για διάρροια λόγω φλεγμονής (Antharam και συν, 2013).

Σημαντικός περιορισμός έχει παρατηρηθεί σε ευεργετικά για το έντερο OTUs, όπως η *Prevotella copri* (Atarashi και συν, 2011), ενώ χαρακτηριστική είναι και η εξάντληση των υπεύθυνων για την παραγωγή βραχέας αλύσου λιπαρών οξέων (Short-chain fatty acids, SCFAs) βακτηρίων, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Phascolarctobacterium*, *Bacteroides uniformis*, *Blautia faecis*, *Ruminococcus torques* η μείωση των οποίων έχει κατηγορηθεί για την επαγωγή της εντερικής φλεγμονής (Morgan και συν, 2012, Gevers και συν, 2014, Takahashi και συν, 2016).

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, από την άλλη, διάφορα είδη λακτοβακίλων και το είδος *Fusicaelenibacter saccharivorans* φάνηκαν σημαντικά λιγότερα σε ασθενείς με ενεργή φλεγμονή, όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς σε ύφεση (Takeshita και συν, 2016), ενώ η παρατηρούμενη αύξηση του είδους *C. perfringens* στα κόπρανα υποδηλώνει το ρόλο του στην έξαρση της νόσου

(Li και συν, 2016). Ωστόσο, οι μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να υφίστανται σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με αυτές που παρατηρούνται στη νόσο Crohn (Andoh και συν, 2011).

Η προαναφερθέντες μειώσεις σε συγκεκριμένα τάξα, μειώσεις της α-ποικιλίας (α-diversity), είναι ένα από τα επαναλαμβανόμενα ευρήματα στις μελέτες του μικροβιώματος στην ΙΦΝΕ και μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της εξάλειψης κάποιων ταξών ή/και της αύξησης ταξών που αντικαθιστούν άλλα. Σε αυτά μπορεί να οφείλεται και η μείωση της ποικιλομορφίας στην ΙΦΝΕ (Wine, 2014). Εκτός, όμως, από παθογενετικό μηχανισμό, η μειωμένη ποικιλομορφία μπορεί να αποτελέσει και προγνωστικό δείκτη για την ανταπόκριση ή όχι σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, όπως παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα (Michail και συν, 2012). Σε πιο πρόσφατη μελέτη, το 2016, σε παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκε μείωση των βακτηρίων του βλεννογόνου σε μη φλεγμονώδεις θέσεις. Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει ότι οι μικροβιακές μεταβολές δεν είναι μόνο απόρροια της φλεγμονής αλλά μπορεί να αποτελεί ένα εγγενές ελάττωμα στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (Alipour και συν, 2016).

Πέραν της μείωσης, σημαντική αύξηση έχει εντοπιστεί σε βακτήρια της οικογένειας *Enterobacteriaceae* (φύλο *Proteobacteria*) και συγκεκριμένα, στα παθογόνα του εντέρου *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, A.I. *E.coli*, εντεροηπατικό *Helicobacter* (Darfeuille-Michaud και συν, 2004), καθώς επίσης και στις οικογένειες *Pasteurellaceae*, *Vellionellaceae* και *Fusobacteriaceae* (Gevers και συν, 2014). Άλλες μελέτες έχουν δείξει αύξηση στα εξωκυτταρικά βακτήρια *Mycobacterium paratuberculosis* (McNees και συν, 2015) και στη A.I. *E.coli* στη νόσο Crohn (Darfeuille-Michaud και συν, 2004), ενώ στο *Fusobacterium nucleatum* στην ελκώδη κολίτιδα και στον καρκίνο του παχέος εντέρου (Strauss και συν, 2011, Zeller και συν, 2014). Η συσχέτιση του *Mycobacterium paratuberculosis* με την επίπτωση της νόσου Crohn στηρίζεται στην ιδιότητά του να προκαλεί κοκκωματώδη εντερίτιδα σε πειραματικά μοντέλα (Timms και συν, 2016). Παρόλο που οι μεταβολές του μικροβιώματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι αποδεδειγμένες, παραμένει ακόμα ασαφές σε ποιο βαθμό αυτές αποτελούν κινητήριες δυνάμεις για τη διαδικασία της φλεγμονής ή ευκαιριακά συνεισφέρουν σε μία ήδη καθιερωμένη φλεγμονή (Hajishengallis και συν, 2012, Chow & Mazmanian, 2011).

Επιπροσθέτως, πρόσφατες μελέτες έχουν αρχίσει να διερευνούν το ρόλο των μυκήτων και των ιών, ως παράγοντες ή βιοδείκτες της ΙΦΝΕ, καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση στον πληθυσμό αυτών. Ο πολυμορφισμός του C-type υποδοχέα λεκτίνης dectin 1 (CLEC7A) φαίνεται να αλληλεπιδρά με τον κόσμο των μυκήτων, οδηγώντας σε σοβαρή ελκώδη κολίτιδα (Iliev και συν, 2012). Σε πρόσφατη μελέτη το 2016 του Sokol και των συνεργατών του, εντοπίστηκαν διαφορές στο πληθυσμό των μυκήτων μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με ΙΦΝΕ. Πιο

συγκεκριμένα, η δυσβίωση μυκήτων στην ΙΦΝΕ συσχετίστηκε με μία αύξηση της αναλογίας Basidiomycota/Ascomycota, μία μείωση του ποσοστού *Saccharomyces cerevisiae* και μια αύξηση του πληθυσμού *Candida albicans*. Έτσι, προτείνεται μία πιθανή υπεροχή των μυκήτων έναντι των βακτηρίων στο φλεγμονώδες περιβάλλον της νόσου Crohn (Sokol και συν, 2016). Ενώ, όμως, σε μελέτες πειραματικών μοντέλων φαίνεται μία πιθανή επιρροή των μυκήτων στην υγεία του εντέρου, η αιτιώδης αυτή συσχέτιση σε μελέτες ανθρώπων συνεχίζει να διερευνάται (Ni και συν, 2017)

Οι ιοί του εντέρου είναι κατά κύριο λόγο βακτηριοφάγοι. Η εξάπλωση των Caudovirales βακτηριοφάγων έχει συσχετιστεί με τη μείωση της βακτηριακής ποικιλομορφίας. Κατά πόσο, όμως, βακτηριοφάγοι έχουν άμεση επίδραση ή όχι στην ΙΦΝΕ ή στην υποκείμενη δυσβίωση δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί (Magin και συν, 2013). Επίσης, άλλοι ιοί, όπως Cytomegalovirus, ebstein barr ιός και ο ιός του ανθρώπινου έρπητα, φαίνεται να συμμετέχουν ισχυρά στην έξαρση της νόσου (Abegunde και συν, 2016). Παρασιτικοί σκώληκες, ακόμη, που επικοινωνούν με το έντερο φαίνεται να έχουν ανοσορρυθμιστικό ρόλο, η έλλειψη των οποίων αιτιολογεί την μείωση του επιπολασμού της ΙΦΝΕ στις αναπτυσσόμενες χώρες (Weinstock and Elliott, 2009).

Ο φραγμός του εντερικού βλεννογόνου αντιδρά διαφορετικά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Παρόλο που σε υγιείς φάσεις, η μικροχλωρίδα δεν έρχεται σε επαφή με τα επιθηλιακά κύτταρα, που είναι ενωμένα μέσω πρωτεϊνών-συνδέσμων (Hooper and Macpherson 2010, Turner, 2009), στην ΙΦΝΕ, ο βλεννογόνος φραγμός καταστρέφεται, έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας και έτσι, την αλληλεπίδραση της μικροχλωρίδας με τα επιθηλιακά κύτταρα και άρα την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Merga και συν, 2014, Johansson και συν, 2014). Η μειωμένη γλυκοζυλίωση (Theodoratou και συν, 2014), καθώς και η μείωση στους αντιμικροβιακούς παράγοντες (Hooper and Macpherson, 2010) στο εντερικό βλεννογόνο, που έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, διαταράσσουν το εσωτερικό στρώμα του βλεννογόνου, γεγονός που επάγει την αύξηση της διαπερατότητας των επιθηλιακών κυττάρων και ως εκ τούτου τη φλεγμονή.

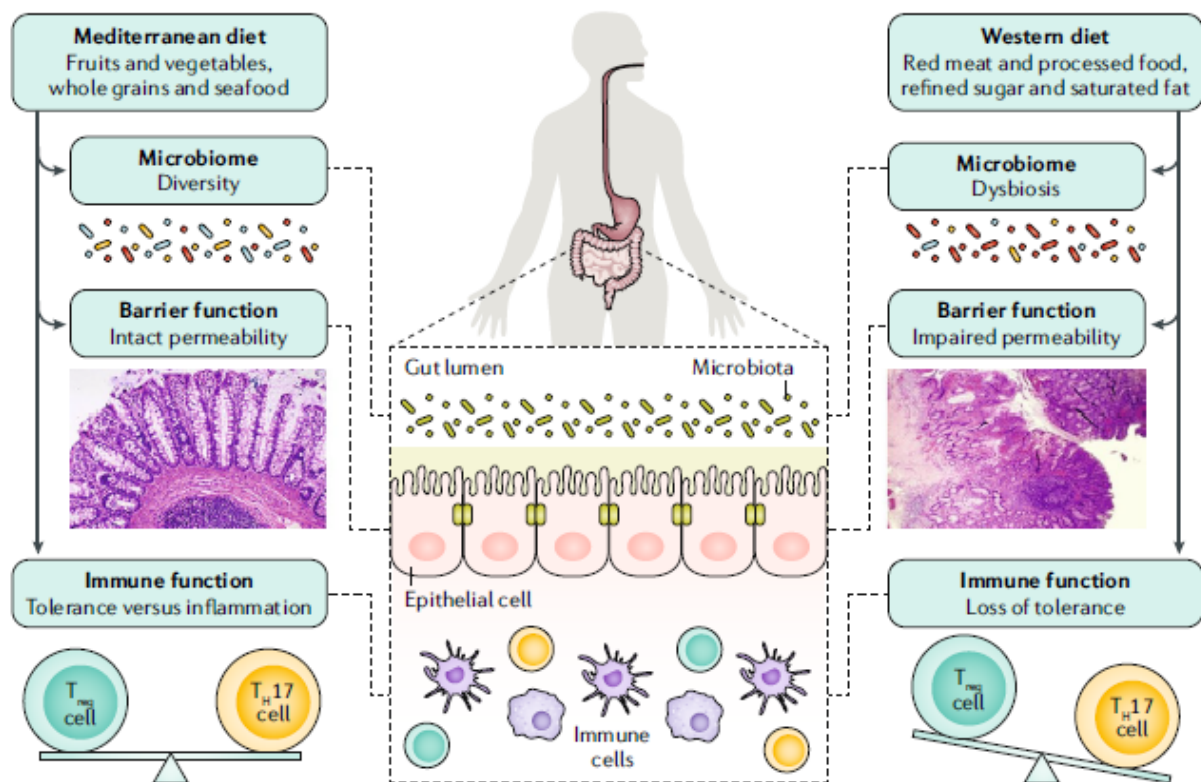
Μπορεί οι αιτίες της σχετιζόμενης με την ΙΦΝΕ δυσβίωσης να μην είναι απόλυτα ξεκάθαρες, ωστόσο αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες του τρόπου ζωής σίγουρα συνεισφέρουν σε αυτό. Γεγονότα της πρώιμης ζωής, όπως η επαφή με κατοικίδια και άλλα ζώα στην παιδική ηλικία και ο θηλασμός φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο για φλεγμονώδεις καταστάσεις, ενώ παράλληλα αρκετοί διατροφικοί παράγοντες ελέγχουν το μικροβίωμα και παίζουν ρόλο κλειδί στην καθιέρωση της δυσβίωσης (Dolan & Chang, 2017).

1.2.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Δεδομένου ότι η συμφωνία στα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι μόνο 15-20% στην ελκώδη κολίτιδα και λιγότερο από 50% στη νόσο Crohn και ότι τόσο μεταξύ διδύμων αλλά και συγγενών μπορεί να έχει παρατηρηθεί ένα φυσιολογικό έντερο ή αλλαγές στη μικροχλωρίδα, χωρίς, όμως, εμφάνιση ΙΦΝΕ, έχει προταθεί ότι ναι μεν τα γονίδια προδιαθέτουν για εντερική δυσλειτουργία, αλλά άλλοι μη γενετικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για την έναρξη της ασθένειας (Stephen και συν, 2016, Abegunde και συν, 2016). Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως οι συνθήκες υγιεινής, η δυτικού τύπου διατροφή, τα φάρμακα, το κάπνισμα, το στρες κ.α., έχουν αλλάξει τους μικροβιολογικούς μηχανισμούς της ανοσολογικής ανοχής και αυξάνουν τον επιπολασμό τόσο της νόσου Crohn όσο και της ελκώδους κολίτιδας, επιδρώντας κατά κύριο λόγο στο μικροβιόκοσμο του εντέρου και στη λειτουργία του βλεννογόνου φραγμού. (Noverr & Huffnagle, 2005, Leong και συν, 2016, Stephen και συν, 2016).

1.2.4.1 Διατροφή

Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, η διατροφή θεωρείται ευρέως ότι διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΙΦΝΕ. Παρόλο που οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς, αρκετές πιθανές εξηγήσεις έχουν προταθεί (**Εικόνα 3**). Πρώτον, η διατροφή καθορίζει τη σύσταση του ανθρώπινου εντερικού μικροβιόκοσμου και ως εκ τούτου αυτή των μικροβιακών μεταβολιτών (Albenberg & Wu, 2014). Δεύτερον, τρόφιμα και θρεπτικά συστατικά που σχετίζονται με τη Δυτικού τύπου διαίτα (κόκκινο κρέας, σάκχαρα, υψηλού λίπους τρόφιμα, επεξεργασμένα δημητριακά) σε αντίθεση με τη Μεσογειακή διατροφή (φρούτα, λαχανικά, ολικής αλέσεως δημητριακά, κόκκινο κρασί), έχουν συνδεθεί με αλλαγές στον εντερικό μικροβιόκοσμο και τη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού, ενώ ταυτόχρονα φαίνεται να έχουν άμεση επίδραση στην ανοσολογική λειτουργία, προάγοντας ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον που χαρακτηρίζεται από ανισορροπία στην αναλογία TH17/Treg κύτταρα (Khalili και συν, 2018).



Εικόνα 3. Πιθανοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν τη σχέση της διατροφής με την παθοφυσιολογία της ΙΦΝΕ (Khalili και συν, 2018)

Αρκετές μελέτες που έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ διατροφής και μικροβιώματος σε ανθρώπινο πληθυσμό έχουν οριοθετήσει συγκεκριμένους βακτηριακούς πληθυσμούς ανάλογα με την υψηλή κατανάλωση τροφίμων φυτικής και ζωικής προέλευσης. Σε μία σύγκριση του εντερικού μικροβιόκοσμου μεταξύ παιδιών της Ευρώπης, που ακολουθούν Δυτικού τύπου διατροφή και παιδιών σε έναν αγροτικό οικισμό της Αφρικής, που ακολουθούν κατά βάση μία χορτοφαγική, υψηλή σε διαιτητικές ίνες διατροφή, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές. Συγκεκριμένα, τα παιδιά που ζούσαν στην Αφρική είχαν υψηλότερη αναλογία *Bacteroidetes/Firmicutes*, περισσότερη αφθονία σε *Prevotella* και *Xylanibacter* και μικρότερη αφθονία σε *Shigella* και *Escherichia* (Dolan & Chang, 2017).

Δεδομένα από μελέτες που διερευνούν την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η διαίτα, ως πιθανό αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό χρόνιων νοσημάτων, όπως η ΙΦΝΕ, δείχνουν κάποια επίδραση των διαιτητικών παραγόντων σε γενετικά βιολογικά μονοπάτια (Leone και συν, 2014). Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η διαίτα μπορεί να έχει διαφορετικά αποτελέσματα στην επίπτωση της ΙΦΝΕ ανάλογα με το γενετικό προφίλ των ατόμων (Khalili και συν, 2018). Παρόλα αυτά μελέτες παρατήρησης σχετικά με το ρόλο της διατροφής στην ΙΦΝΕ αποφέρουν αντιφατικά και ασαφή αποτελέσματα. Γι' αυτό, μία καλύτερη και σαφέστερη κατανόηση της πολύπλοκης

αλληλεπίδρασης των διαιτητικών παραγόντων, της ανοσολογικής λειτουργίας του ξενιστή και του εντερικού μικροβιόκοσμου θα δώσει τις κατευθύνσεις για αποτελεσματικές διαιτητικές παρεμβάσεις στη διαχείριση της ΙΦΝΕ (Sugihara και συν, 2019).

Υδατάνθρακες

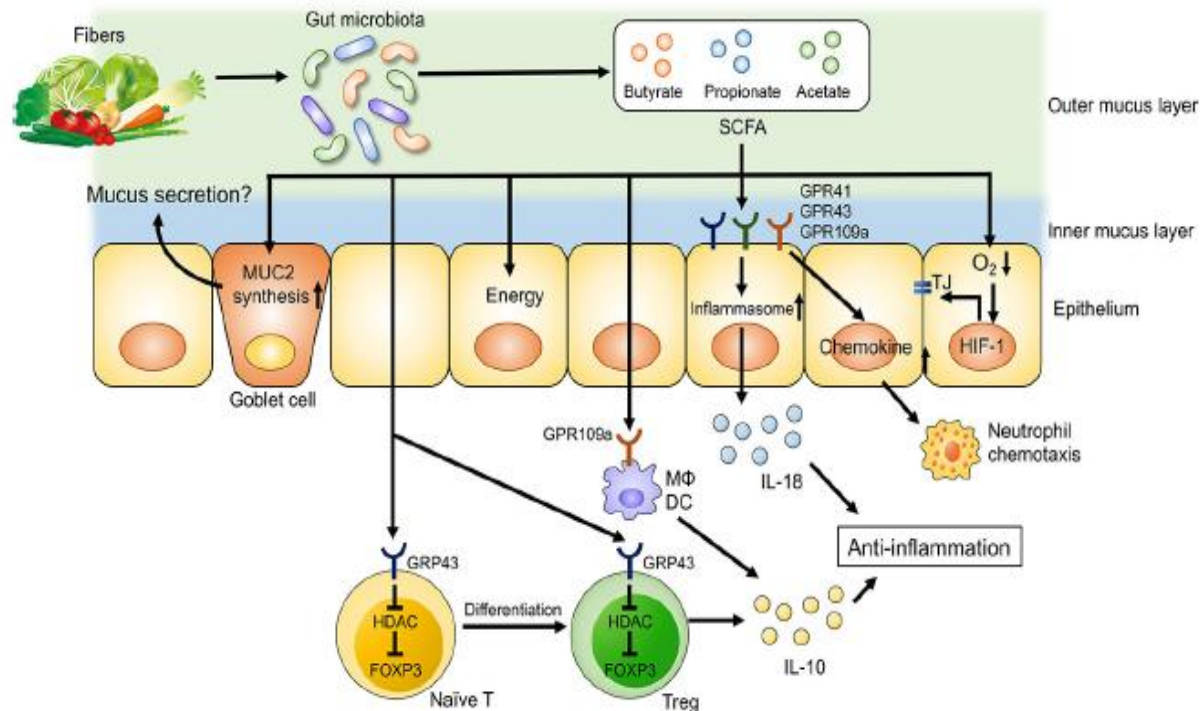
Διαιτητικές ίνες και λιπαρά οξέα βραχέας αλύσου

Οι υδατάνθρακες αποτελούν σημαντική πηγή θρεπτικών συστατικών τόσο για τα κύτταρα ξενιστές όσο και για τα βακτήρια του εντέρου. Παρόλα αυτά, τα κύτταρα ξενιστές, λόγω της έλλειψης απαραίτητων ενζύμων, στερούνται σε μεγάλο βαθμό την ικανότητα της πέψης ή της απορρόφησης σύνθετων πολυσακχαριτών, όπως οι διαλυτές και αδιάλυτες διαιτητικές ίνες και άλλα πολυμερή (Holscher, 2017). Τα μέχρι τώρα δεδομένα υποστηρίζουν την προστατευτική επίδραση των διαιτητικών ινών ενάντια στην ΙΦΝΕ. Το 2013 ο Ananthakrishnan και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η καθημερινή κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε διαλυτές διαιτητικές ίνες (24,3γρ), κυρίως φρούτα, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn, αλλά όχι της ελκώδους κολίτιδας. Νωρίτερα, το 2011, είχε βρεθεί ότι η μείωση αυτή φτάνει στο 78-80% (Hou και συν, 2011). Οι διαιτητικές ίνες ζυμώνονται από το εντερικό μικροβίωμα σε μονοσακχαρίτες και άλλα υποπροϊόντα, με ποικίλες επιδράσεις στα ανοσοποιητικά κύτταρα του ξενιστή και τη λειτουργία του εντερικού φραγμού, παίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του εντέρου (Holscher, 2017).

Τα λιπαρά οξέα βραχέας αλύσου (short-chain fatty acids, SCFAs) έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον για το ρόλο τους στην υγεία του ανθρώπου. Η υδρόλυση των άπεπτων σύνθετων υδατανθράκων (ανθεκτικό άμυλο και διαιτητικές ίνες) από ένζυμα που κωδικοποιούνται από τα υποχρεωτικά αναερόβια βακτήρια των φύλων Firmicutes και Bacteroidetes, παρέχει τον ξενιστή με σημαντικά SCFAs, όπως οξικό, προπιονικό και βουτυρικό (Mezrich και συν, 2010). Κύρια γένη όπως *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* συμμετέχουν στη ζύμωση ολιγοσακχαριτών χρησιμοποιώντας γαλακτοολιγοσακχαρίτες (galactooligosaccharides, GOS), φρουκτοολιγοσακχαρίτες (fructooligosaccharides, FOS) και τον πολυσακχαρίτη ινουλίνη.

Τα SCFAs από τη ζύμωση των διαιτητικών ινών αποτελούν το βασικό ενεργειακό υπόστρωμα των κυττάρων του κόλον. Επίσης, λειτουργούν ως ενδογενή σήματα με σημαντικό ρόλο στην ομοίωση των λιπιδίων, στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και της λειτουργίας του εντερικού φραγμού και κατά συνέπεια τον περιορισμό της φλεγμονής (Singh και συν, 2014, Kelly και συν, 2015). Ακόμη, έχουν σημαντική επίδραση στις φυσιολογικές διεργασίες ως ενδογενείς αγωνιστές στη μεταγωγή του σήματος των συζευγμένων G πρωτεϊνών υποδοχέων, όπως υποδοχέας 3 ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free fatty acid receptor 3, FFAR3 ή GPR41), υποδοχέας 1 νιασίνης (GPR109A) και GPR43, που εντοπίζονται στα εντερικά

επιθηλιακά κύτταρα, στα ανοσοποιητικά κύτταρα και στα λιποκύτταρα. (**Εικόνα 4**), (Hashimoto και συν, 2012, Islam και συν, 2017, Kim και συν, 2010). Ο GPR41 σχετίζεται με αυξημένη ενεργειακή δαπάνη, έκφραση της λεπτίνης και μειωμένη πρόσληψη τροφής (Hashimoto και συν, 2012, Lanis και συν, 2017). Ανάλογα με τη δράση της νιασίνης, το βουτυρικό οξύ ενεργοποιεί τον GPR109A για καταστολή της φλεγμονής στο κόλον και του καρκίνου του παχέος εντέρου. (El-Zaatari και συν, 2018) . Η νιασίνη μέσω του υποδοχέα της GPR109A λειτουργεί ως παράγοντας μείωσης λιπιδίων, αναστέλλοντας τη λιπόλυση στα λιποκύτταρα και άρα τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) στο αίμα, περιορίζοντας έτσι την αθηρογενετική δραστηριότητα. Το οξικό και το προπιονικό με τη σειρά τους ενεργοποιούν τον υποδοχέα κυτταρικής επιφάνειας GPR43, που φαίνεται ότι εμπλέκεται στην ΙΦΝΕ ρυθμίζοντας τη λιπόλυση, προκειμένου να γίνει επαγωγή της χημειοταξίας των ουδετερόφιλων (Lanis και συν, 2017). Μέσω του GPR43 τα SCFAs προάγουν τη διαφοροποίηση σε Treg κύτταρα και την παραγωγή IL-10 από αυτά, καθώς επίσης διευκολύνουν και την ενεργοποίηση του φλεγμονώδους επιθηλίου στα επιθηλιακά κύτταρα του κόλον, οδηγώντας στην παραγωγή IL-18, σημαντική για την αποκατάσταση του επιθηλίου και τη μείωση της φλεγμονής (Sugihara και συν, 2019).



Εικόνα 4. Ρύθμιση της ομοιόστασης του εντέρου μέσω των λιπαρών οξέων βραχέας αλύσου που προέρχονται από τη ζύμωση των διαιτητικών ινών. (Sugihara και συν, 2019)

Τα SCFAs, όπως προαναφέρθηκε, και κατ' επέκταση οι διαιτητικές ίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του βλεννογόνου φραγμού κυρίως μέσω της ενίσχυσης της έκφρασης πρωτεϊνών με στεγανές συνδέσεις (tight junction proteins) και της σύνθεσης της MUC2 πρωτεΐνης, το κύριο συστατικό της εντερικής βλέννας (Peng και συν, 2009, Burger-van Paassen και συν, 2009). Έτσι, η έλλειψη διαιτητικών ινών μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την ακεραιότητα του επιθηλίου και την παραγωγή της βλέννας λόγω ανεπαρκούς παραγωγής SCFAs, με αποτέλεσμα τη μειωμένη λειτουργία του εντερικού φραγμού (Kelly και συν, 2015).

Σε περίπτωση που τα μικρόβια υπεύθυνα για τη ζύμωση βασικών SCFAs εξαντληθούν, αποτέλεσμα της χρήσης αντιβιοτικών, η μικροβιακή ομοιόσταση, που διατηρείται φυσιολογικά μέσω του γ-υποδοχέα ενεργοποιημένο από πολλαπλασιαστή υπεροξυσώματος (PPAR-γ) (Marchesi και συν, 2007), διαταράσσεται (Bjerrum και συν, 2010, Takamatsu και συν, 2013). Η έλλειψη του βουτυρικού για παράδειγμα σιωπά τη μεταβολική σηματοδότηση στο έντερο. Η β-οξείδωση στα επιθηλιακά κύτταρα του κόλον απενεργοποιείται με αποτέλεσμα τη μεταφορά οξυγόνου από το αίμα στο γαστρεντερικό αυλό. Η παρουσία του οξυγόνου στο κόλον επιτρέπει στα παθογόνα προαιρετικά αναερόβια βακτήρια, όπως η *E. Coli*, να εξουδετερώσουν τα υποχρεωτικά αναερόβια που υφίστανται στο υγιές έντερο (Jasperon και συν, 2008). Τα Proteobacteria, επίσης, ως προαιρετικά αναερόβια βακτήρια και σε αφθονία στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, θα μπορούσαν να επηρεάσουν περαιτέρω τη διατροφή μέσω καταβολισμού των SCFAs που υπάρχουν στον αυλό (Gurtner και συν, 2003). Στην ελκώδη κολίτιδα, η εκτεταμένη αποκατάσταση του επιθηλίου οδηγεί σε χαμηλότερη σύνθεση του PPAR-γ, μειώνοντας έτσι τη β-οξείδωση και αυξάνοντας την οξυγόνωση των επιθηλιακών κυττάρων του κόλον.

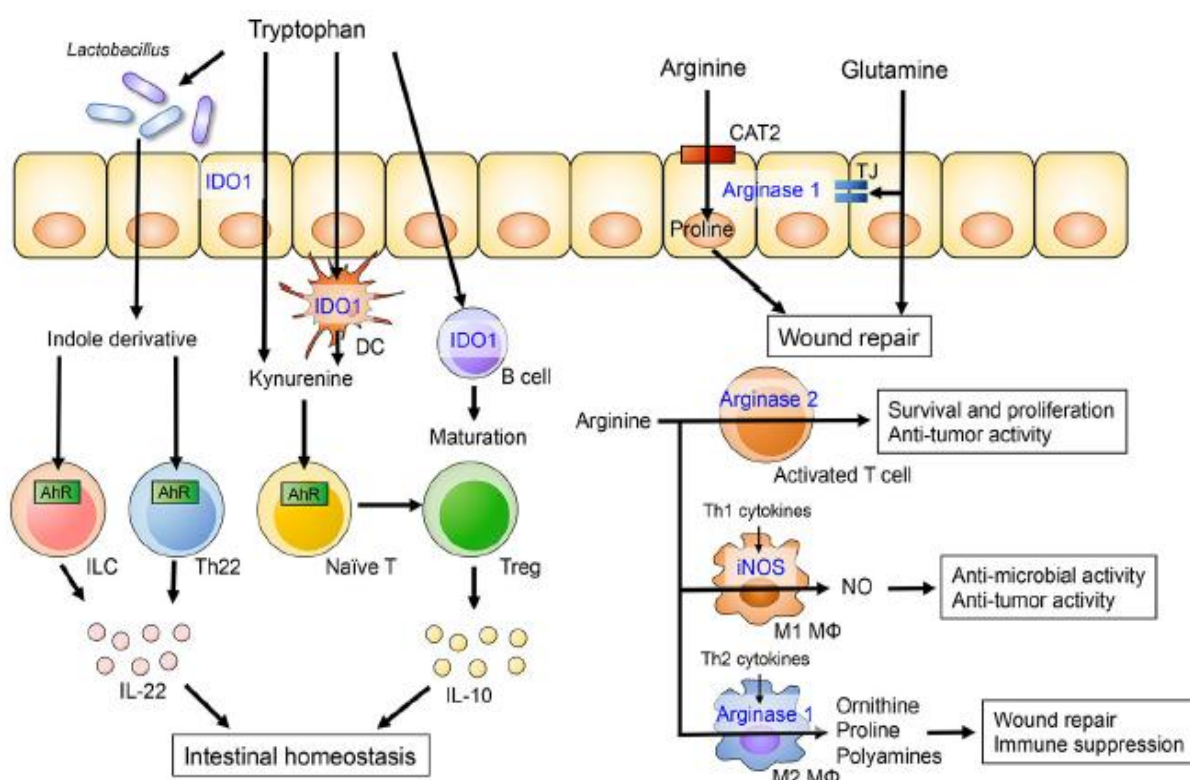
Τα επίπεδα των SCFAs στα κόπρανα είναι χαμηλότερα στους ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό (Marchesi και συν, 2007). Στη μελέτη του Wang και των συνεργατών του το 2014, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα των *Roseburia hominis* και *Faecalibacterium prausnitzii*, βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ, στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Παρόλα αυτά, εμφανή θεραπευτικά οφέλη από τη χρήση κλυσμάτων βουτυρικού σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν αποδείχτηκαν στις πρόσφατες κλινικές μελέτες. Από τα παραπάνω, μπορούμε να οδηγηθούμε στην υπόθεση ότι η πιθανή δυσβίωση που εντοπίζεται στους ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να είναι το αποτέλεσμα τόσο της μειωμένης παραγωγής του βουτυρικού οξέος όσο και της λειτουργικής διαταραχής του που έχει παρατηρηθεί σ' αυτούς τους ασθενείς (Sugihara και συν, 2019).

Αμινοξέα

Τα αμινοξέα της δίαιτας πέραν από τον κύριο ρυθμιστικό τους ρόλο στα κυτταρικά και μικροβιακά μονοπάτια, συμμετέχουν στην ομοιόσταση του εντέρου. Το μεταβολικό προφίλ των

αμινοξέων στο αίμα, τα ούρα, τα κόπρανα και τους εντερικούς ιστούς μεταβάλλεται στους ασθενείς με ΙΦΝΕ και σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου (Sugihara και συν, 2019). Επίσης, σε μεταγονιδιωματικές μελέτες έχει αποδειχτεί η επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στη μείωση της παραγωγής των αμινοξέων και στην αύξηση του ρυθμού χρησιμοποίησής τους (Morgan και συν, 2012, Davenport και συν, 2014). Παράλληλα με τα βακτήρια, η χρησιμοποίηση των αμινοξέων από τα ανοσοποιητικά κύτταρα του ξενιστή διαφοροποιείται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, εξαρτώμενη από την ανάγκη σε συγκεκριμένα αμινοξέα τόσο για τη λειτουργία των T-κυττάρων όσο και για τον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων (Rep και συν, 2017, Langston και συν, 2017).

Πιο συγκεκριμένα η τρυπτοφάνη είναι ένα αμινοξύ που συναντάται κυρίως σε πρωτεϊνούχα τρόφιμα, όπως το κρέας, το ψάρι και το τυρί. Μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, όπως η κινουρενίνη και τα παράγωγα ινδόλης, που προκύπτουν κατά το καταβολισμό της, δρουν ως σημεία πρόσδεσης του υποδοχέα του αρυλίου υδρογονάνθρακα (aryl hydrocarbon receptor, AhR), κύριο ρυθμιστή της ανοσίας και της φλεγμονής που εμπλέκονται στην επίκτητη ανοσία και τη λειτουργία του εντερικού φραγμού (**Εικόνα 5**) (Lee και συν, 2012, Mezrich και συν, 2010). Η ενεργοποίηση του AhR στα T-κύτταρα του εντέρου και τα έμφυτα λεμφοκύτταρα ενισχύουν την παραγωγή της IL-22, που με τη σειρά της προάγει την ακεραιότητα του βλεννογόνου φραγμού.



Εικόνα 5. Ο ρόλος των αμινοξέων στην ομοιόσταση του εντέρου (Sugihara και συν, 2019)

Είδη του γένους *Lactobacillus* μπορούν να καταβολίσουν την τρυπτοφάνη σε παράγωγα ινδόλης (Lamas και συν, 2016), γεννώντας την υπόθεση ότι η δυσβίωση του εντέρου στα πλαίσια της ΙΦΝΕ μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφικό καταβολισμό της τρυπτοφάνης, επηρεάζοντας έτσι τη διαμεσολαβούμενη από την IL-22 προστασία του βλεννογόνου (Sugihara και συν, 2019). Ο μεταβολίτης κινουρενίνη προωθεί τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων (regulatory T-cell, Treg), προάγοντας την παραγωγή της IL-10 μέσω της δράσης του AhR, (Lanis και συν, 2017) ενώ παράλληλα αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα της IL-10 στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου παίζοντας, έτσι, σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση του βλεννογόνου (Quiros και συν, 2017). Σε πρόσφατη κλινική μελέτη, ο Nikolaus και οι συνεργάτες του παρατήρησαν μειωμένα επίπεδα τρυπτοφάνης στον ορό και αυξημένο λόγο κινουρενίνη/τρυπτοφάνη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ συγκρινόμενοι με υγιή πληθυσμό (Nikolaus και συν, 2017).

Η αργινίνη και η γλουταμίνη είναι δύο ακόμη αμινοξέα ο μεταβολισμός των οποίων στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα φαίνεται ότι μεταβάλλεται σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Σε μία προοπτική μελέτη κοορτής το 2016 από τον Coburn και του συνεργάτες του, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα αργινίνης στο κόλον στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα της νόσου. Η αργινίνη, που καταβολίζεται από την επαγώγιμη συνθάση του νιτρικού οξειδίου (inducible nitricoxide synthase, iNOS) στα μακροφάγα M1 και από την αργινάση I στα μακροφάγα M2 (Campbell και συν, 2013), είναι σημαντική τόσο για τη διατήρηση της ομοιόστασης του εντέρου όσο και για την αποκατάσταση του τραύματος του εντέρου (intestinal wound) (Coburn και συν, 2016). Οι μεταβολίτες της L-αργινίνης, ορνιθίνη και προλίνη, σχετίζονται με την αποκατάσταση της εντερικής επιθηλιακής ακεραιότητας, υποδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο του μεταβολισμού της αργινίνης στο περιορισμό της φλεγμονής (Coburn και συν, 2012). Για το λόγο αυτό, η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ θα μπορούσε να συμβάλλει στην επούλωση του βλεννογόνου (Sugihara και συν, 2019). Εκτός, όμως, από την επίδραση στον επιθηλιακό φραγμό και την αποκατάσταση του τραύματος, η αργινίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη δραστηριότητα και τη λειτουργία των ανοσοποιητικών κυττάρων (Geiger και συν, 2016), καθώς επίσης χαρακτηρίζεται από την αντιμικροβιακή και αντικαρκινική της δράση. Ωστόσο, περισσότερη διερεύνηση χρειάζεται για να κατανοηθεί ο τρόπος με τον οποίον ο μεταβολισμός της αργινίνης καθορίζει την εντερική ανοσολογική απάντηση κατά τη διάρκεια της φλεγμονής (Sugihara και συν, 2019).

Η γλουταμίνη με τη σειρά της μέσω της εμπλοκής της στη διατήρηση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού και της ακεραιότητας των στεγανών επιθηλιακών συνδέσεων (Suzuki και συν, 2013) και στη διαμόρφωση της παρακυτταρικής διαπερατότητας (Seth, 2004) ρυθμίζει την ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ τα επίπεδα της γλουταμίνης

τόσο στον ιστό του παχέος εντέρου (Ooi και συν, 2011, Sido και συν, 2006) όσο και στο αίμα (Kohashi και συν, 2014, Shiomi και συν, 2011) είναι μειωμένα λόγω της αύξησης του μεταβολισμού του αμινοξέος κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Παρόλα αυτά η συμπληρωματική χορήγηση της γλουταμίνης μέσω εντερικής και παρεντερικής διατροφής δε φαίνεται να έχει καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο Crohn αλλά και σε ενήλικους ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα (Moore και συν, 2015). Εκτός, όμως, από την τρυπτοφάνη, την αργινίνη και τη γλουταμίνη, τα επίπεδα κι άλλων αμινοξέων, όπως η ιστιδίνη, η γλυκίνη και η θρεονίνη, στον ορό και στους εντερικούς ιστούς φαίνεται να μεταβάλλονται στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, ενώ έχει αναφερθεί η θετική επίδραση αυτών στους προαναφερθέντες ασθενείς (Kohashi και συν, 2014, Ooi και συν, 2011).

Λιπαρά οξέα

Η δυτικού τύπου διατροφή που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη σακχάρων, ζωικής πρωτεΐνης και λίπους, κυρίως κορεσμένων και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και λιγότερη πρόσληψη σε φρούτα και λαχανικά έχει κατηγορηθεί ως ένας σημαντικός παθογόνος παράγοντας της ΙΦΝΕ (Hou και συν, 2011, Tjonneland και συν, 2009). Τα λιπαρά οξέα ως σημαντική πηγή ενέργειας και μεμβρανικά συστατικά, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και τον εντερικό μικροβιόκοσμο. Δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος αλλάζουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου και εξασθενούν τη λειτουργία του εντερικού φραγμού, οδηγώντας σε εντερική και συστηματική φλεγμονή (Canι και συν, 2016), ενώ παράλληλα προάγουν τον αποικισμό της adherent-invasive E.coli (AIEC), ένα παθοβιοτικό (pathobiont) που σχετίζεται με την ΙΦΝΕ (Martinez-Medina και συν, 2014).

Σε μελέτες ζώων έχει παρατηρηθεί ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, που συναντώνται κυρίως στο κρέας, το βούτυρο, το πλήρες γάλα και άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα, προάγουν την φλεγμονή του παχέος εντέρου αυξάνοντας την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και τη διαπερατότητα του εντέρου. Το 2012 ο Devkota και οι συνεργάτες του παρατήρησαν αύξηση του *Bilophila wadsworthia* (sulfite-reducing pathobiont) και φλεγμονή του παχέος εντέρου σε IL10-knockout μοντέλα. Επιπρόσθετα, σε προοπτική ανάλυση των ‘Nurses’ Health Study (NHS) και ‘Nurses’ Health Study II (NHSII) που συμμετείχαν γυναίκες με νόσο Crohn (N=269) και ελκώδη κολίτιδα (N=338), εντοπίστηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας ύστερα από την κατανάλωση κόκκινου, επεξεργασμένου κρέατος (Ananthakrishnan και συν, 2014). Παρόλα αυτά δεν έχει αποδειχτεί κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ κορεσμένων λιπαρών οξέων και κινδύνου για ΙΦΝΕ (Sugihara και συν, 2019).

Τα επίπεδα των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, από την άλλη, συμπεριλαμβανομένου του ελαϊκού οξέος, έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ τόσο στο αίμα όσο και στο εντερικό βλεννογόνο (Fernández-Bañares και συν, 1997). Ωστόσο, η επίδραση των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων στην ΙΦΝΕ δεν είναι ακόμα εμφανής. Το 2014 σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη κοορτής παρουσιάστηκε αντίστροφη συσχέτιση της κατανάλωσης ελαϊκού οξέος και της ανάπτυξης ελκώδους κολίτιδας, αλλά παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn έπειτα από υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (DeSilva και συν, 2014).

Μεταξύ των διαιτητικών λιπαρών οξέων, τη σημαντικότερη επίδραση στην εμφάνιση της ΙΦΝΕ έχει φανεί ότι έχουν τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ω-3 και ω-6. Τα ω-6 λιπαρά οξέα έχουν χαρακτηριστεί ως προφλεγμονώδη. Ο χαρακτηρισμός αυτός εξηγείται από το γεγονός ότι το λινολεϊκό οξύ μετατρέπεται σε αραχιδονικό οξύ, το οποίο υδρολυμένο από τη φωσφολιπάση A2 (phospholipase A2, PLA2), αποτελεί πρόδρομο μόριο των φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια. Σε βιοψίες του βλεννογόνου έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα της PLA2 τόσο σε ασθενείς με νόσο Crohn όσο και σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (Chen και συν, 2008).

Από την άλλη τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στην καταστολή της φλεγμονής. Το α λινολενικό οξύ, απαραίτητο αμινοξύ, αποτελεί πρόδρομο μόριο του εικοσιπεντανοϊκού (EPA) και δοκοσαεξανοϊκού οξέος (DHA), ω-3 λιπαρά οξέα που εντοπίζονται στα ιχθυέλαια. Τα ω-3 αναστέλλουν τους προφλεγμονώδεις μεσολαβητές που παράγονται από τα ω-6 λιπαρά οξέα (Chen και συν, 2008), παράγουν έναν αντιφλεγμονώδη λιπιδικό μεσολαβητή, τη ρεζολβίνη 1, η οποία αναστέλλει τη διήθηση των λευκοκυττάρων και την παραγωγή της IL-12 από τα δένδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα (Ishida και συν, 2010) και αναστέλλουν άμεσα τα σηματοδοτικά μονοπάτια των TLR4 και NF-κΒ, οδηγώντας σε μειωμένη ρύθμιση των προφλεγμονωδών γονιδίων, COX2 και TNF-α (Lee και συν, 2003, Novak και συν, 2003). Η ανταγωνιστική αυτή σχέση μεταξύ των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο αυξημένος λόγος ω-6/ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ΙΦΝΕ (Hou και συν, 2011).

Σε προοπτική ανάλυση δεδομένων της μελέτης EPIC αποδείχτηκε ότι άτομα που κατανάλωναν υψηλά ποσοστά λινολεϊκού οξέος και δοκοσαεξανοϊκού οξέος εμφάνισαν υψηλότερο και χαμηλότερο κίνδυνο για ελκώδη κολίτιδα, αντίστοιχα (IBD in EPIC Study Investigators και συν, 2009, Chan και συν, 2014). Η επίδραση της κατανάλωσης δοκοσαεξανοϊκού οξέος στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn είχε παρόμοια αποτελέσματα με αυτά που παρατηρήθηκαν για την ελκώδη κολίτιδα, ενώ καμία μέχρι τώρα συσχέτιση δεν έχει βρεθεί μεταξύ της πρόσληψης ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και της νόσου Crohn (Chan

και συν, 2014). Αργότερα, το 2016, η Wiese και οι συνεργάτες της έδειξαν ότι η συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών που εντοπίστηκαν στους ιστούς των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα σχετίζονται άμεσα με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα ενώ είναι αντιστρόφως ανάλογα με τα συνολικά πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, το DHA και το EPA, επιβεβαιώνοντας έτσι τον προστατευτικό ρόλο των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην ελκώδη κολίτιδα. Η ευεργετική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων αναδεικνύεται, επίσης, και από το γεγονός ότι τα υψηλότερα επίπεδα των κορεσμένων και των ω-6 λιπαρών οξέων σε σχέση με τα επίπεδα των ω-3 λιπαρών οξέων που χαρακτηρίζουν τη δυτικού τύπου διαίτα, αποτελεί ένα λόγο που το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο αποτελεί βασικό κίνδυνο εμφάνισης της ΙΦΝΕ (Simopoulos, 2008).

Φυτοχημικά

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει τη θετική επίδραση των φυτοχημικών στις χρόνιες νόσους. Σημαντικός αριθμός πολυφαινολών, όπως τα φλαβονοειδή, τα φαινολικά οξέα, οι λιγνάνες και τα στυλβένια φαίνεται να επηρεάζουν τον εντερικό μικροβίοκοσμο και την ανοσία τους εντέρου. Η κουρκουμίνη, για παράδειγμα, μια υδρόφοβη πολυφαινόλη μέσω της παρεμπόδισης της δραστηριότητας του NF-κΒ, καταστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών από τα μακροφάγα και τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου (Wang και συν, 2017, Pan και συν, 2000), εκδηλώνοντας έτσι την αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική και αντιοξειδωτική της δράση (Maheshwari και συν, 2006). Σε μοντέλα DSS- και TNBS κολίτιδας η χορήγηση κουρκουμίνης φάνηκε να βελτιώνει την εξέλιξη της νόσου (Yang και συν, 2018), ενώ σε κλινικές δοκιμές αποδείχτηκε αποτελεσματική για την επαγωγή και τη διατήρηση της ελκώδους κολίτιδας σε ύφεση (Lang και συν, 2015). Σε ότι αφορά τη νόσο Crohn πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη ανέφερε πιθανή συσχέτιση των πολυφαινολών με τη νόσο (Lu και συν, 2015)

Εκτός από την κουρκουμίνη και η Μαστίχα Χίου (MX), μία φυσική αρωματική ρητίνη έχει αναδείξει ευεργετικές δράσεις σε ποικιλία νοσημάτων. Η MX εξαιτίας των τερπενοειδών και φαινολικών συστατικών της, παρουσιάζει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιμικροβιακές και χημειοπροστατευτικές ιδιότητες. Σε πιλοτική μελέτη που οργανώθηκε το 2007 από μία ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου σε ασθενείς με νόσο Crohn ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στους δείκτες φλεγμονής, ιντερλευκίνη 6 (interleukin-6, IL-6), TNF-alpha και C αντιδρώσα πρωτεΐνη (C Reactive Protein, CRP) έπειτα από ημερήσια πρόσληψη 2.2γρ MX για ένα μήνα (Kaliora και συν, 2007a). Αργότερα το 2011, η ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Gioxari και συν, εξετάζοντας ένα πειραματικό μοντέλο με TNBS-κολίτιδα, παρατήρησαν ότι η MX μειώνει τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-6 (intereukin-6), IL-8 (interleukin-8), TNF-alpha και διακυτταρικό συνδετικό

μόριο (Intracellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1) στο εντερικό επιθήλιο ποντικού, σε επίπεδο mRNA και προστατεύει το εντερικό επιθηλιακό φραγμό. Η MX που το 2015 έλαβε την ιδιότητα του φυσικού φαρμάκου για στομαχικές διαταραχές και φλεγμονές του δέρματος από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο φυσικό συμπλήρωμα διατροφής, γι' αυτό και αρκετές μελέτες γίνονται για τη διερεύνηση της ευεργετικής της δράσης σε χρόνια νοσήματα.

Πρόσθετα τροφίμων και μικροθρεπτικά συστατικά

Όπως έχει αναφερθεί από αρκετές μελέτες, ποικίλα πρόσθετα τροφίμων όπως μαλτοδεξτρίνη, γαλακτωματοποιητές και διογκωτικά (καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη, καραγενάνη και κόμμι ξανθάνης) έχουν επιζήμιες επιπτώσεις στην ομοιόσταση του εντέρου, δημιουργώντας μία πιθανή συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης της ΙΦΝΕ (Sugihara και συν, 2019). Σε ότι αφορά τους γαλακτωματοποιητές, η συσχέτιση τους με την παθογένεια της ΙΦΝΕ στηρίζεται στη διατάραξη της αλληλεπίδρασης ξενιστή-μικροβιώματος, στην προώθηση της εντερικής φλεγμονής και της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου και στην ενίσχυση των βλεννολυτικών βακτηρίων, όπως *Ruminococcus gnavus* και *Akkermansia muciniphila* (Chassaing και συν, 2015, Viennois και συν, 2017). Τα τεχνητά γλυκαντικά, επίσης, όπως η μαλτοδεξτρίνη, φαίνεται να προάγουν την εντερική δυσβίωση ενισχύοντας την εξάπλωση των Proteobacteria και αυξάνοντας τη διείσδυση των βακτηρίων σε CD μοντέλα (Rodriguez-Palacios και συν, 2018).

Άμεσες επιδράσεις στα κύτταρα ξενιστές και άρα στη λειτουργία του εντερικού φραγμού και του ανοσοποιητικού συστήματος παρουσιάζουν και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά και ηλεκτρολύτες. Μια ικανοποιητική διαιτητική πρόσληψη ψευδαργύρου και καλίου, για παράδειγμα, φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn, ενώ καμία σαφή συσχέτιση δεν έχει μέχρι τώρα φάνει μεταξύ διαιτητικού νατρίου, αιμικού και φυτικού σιδήρου και κινδύνου ΙΦΝΕ (Khalili και συν, 2018). Επίσης, η βιταμίνη D η έλλειψη της οποίας είναι κοινή στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (περίπου 60%) (Jørgensen και συν., 2013) φαίνεται να συμβάλλει στην άμυνα του εντέρου μέσω καταστολής της εισβολής των μικροβίων στο επιθήλιο (Jørgensen και συν, 2010), ενώ ενθαρρυντικές είναι οι ενδείξεις για το ρόλο της στην ενίσχυση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος και τη μείωση της φλεγμονής στην ΙΦΝΕ τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους (Reich και συν, 2014).

Τέλος, λόγος έχει γίνει και για τον προστατευτικό ρόλο του τρόπου θρέψης (μητρικός θηλασμός ή υποκατάστατα) στην ΙΦΝΕ, καθώς φαίνεται να επηρεάζει τη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας, αποτελώντας μακροχρόνιο αντίκτυπο στον επιπολασμό της ΙΦΝΕ (Barclay και συν, 2009). Ωστόσο, περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να επιβεβαιώσουν την υπόθεση αυτή.

1.2.4.2. Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ένας από τους πρώτους περιβαλλοντικούς παράγοντες που βρέθηκε να σχετίζεται με την ΙΦΝΕ. Παρουσιάζει, όμως, αντίθετα αποτελέσματα στα δύο είδη ασθενειών. Στη μεν ελκώδη κολίτιδα δρα προστατευτικά, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου για όσους διακόπτουν το κάπνισμα, στη δε νόσο Crohn, η αύξηση του καπνίσματος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Higuchi και συν, 2012). Ο δρών μηχανισμός, όμως, δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός. Στην ελκώδη κολίτιδα ίσως περιλαμβάνει τη μείωση της παραγωγής του TNF-α, μέσω της δράσης της νικοτίνης στο νικοτινικό υποδοχέα α7 ακετυλοχολίνης, την αύξηση της παραγωγής της ιντερλευκίνης IL-10, λόγω του CO₂ του καπνού, τη μείωση της έκφρασης της IL-8, την υποαιμάτωση του ορθού και την άμεση καταστροφή του ιστού του παχέος εντέρου. Στη νόσο Crohn, από την άλλη, η αύξηση του CO₂ προκαλεί βλάβη στην αγγειοδιασταλτική ικανότητα των χρόνια φλεγμονωδών αγγείων, προκαλώντας ισχαιμία και διατηρώντας την έλκωση και την ίνωση (Johnson και συν, 2005).

1.2.4.3. Στρες και Ύπνος

Το στρες έχει χαρακτηριστεί απειλή για την ομοιόσταση και επικίνδυνο για αυξημένη υποτροπή ασθενών τόσο με νόσο Crohn όσο και με ελκώδη κολίτιδα, άρα και σημαντικό για την παθογένεια της νόσου (Gerbarg και συν, 2015). Νευρικά μονοπάτια από το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, τα οποία ενεργοποιούνται από το στρες, συνδέονται με το εντερικό νευρικό σύστημα, το οποίο ελέγχει την ενδοκρινή και γαστρεντερική κινητικότητα (Ye και συν, 2015). Όσον αφορά τον ύπνο, έχει διαπιστωθεί ότι έχει ισχυρή συσχέτιση με την ΙΦΝΕ και άλλες φλεγμονώδεις νόσους. Οι κυτταροκίνες που παράγονται λόγω χρόνιας φλεγμονής, ρυθμίζουν τον ύπνο, οδηγώντας στην ανωμαλία αυτού (Dickstein and Moldofsky, 1999).

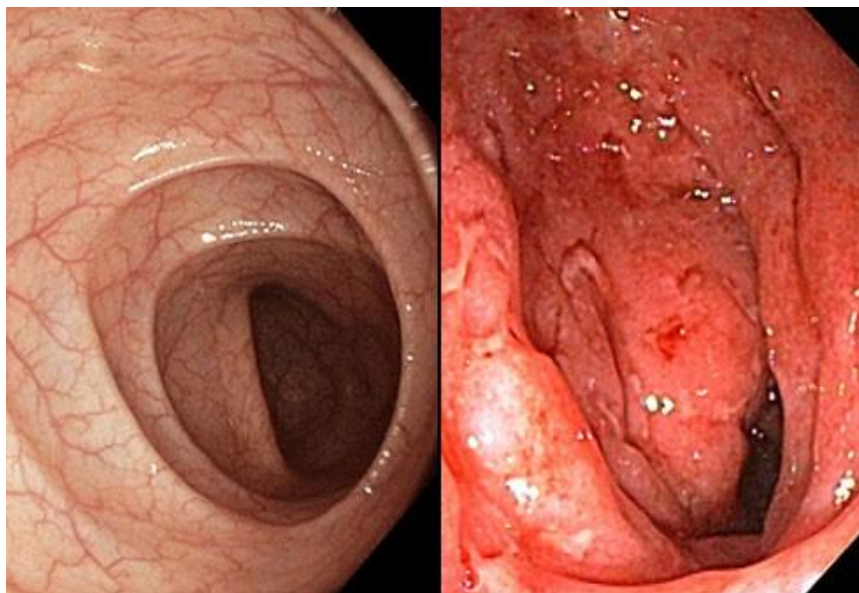
1.2.5 Ανοσολογικοί παράγοντες

Η φλεγμονή τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις όσο και σε στρεσογόνες καταστάσεις ρυθμίζεται από τη μεσολάβηση των κυτταροκινών και από τη διατήρηση ή όχι της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού συστήματος. Η υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α, IL-1, IL-6 και IL-8, η παρουσία ενεργών φλεγμονωδών κυττάρων, όπως μακροφάγων, ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων, καθώς και η εκτεταμένη παραγωγή των ROS, διαταράσσουν την ισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος και συμβάλλουν σημαντικά στην παθογένεια της ΙΦΝΕ (Sun και συν, 2013).

1.3 Συμπτωματολογία

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ περνάνε φάσεις ύφεσης και έξαρσης διαφορετικής διάρκειας. Η φάση ύφεσης για χρόνια, μπορεί να διακοπεί από μία περίοδο υποτροπής και η νόσος μπορεί να εντοπίζεται είτε στο ίδιο σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα, είτε σε διαφορετικό (Wilhelm, 2016). Η ΙΦΝΕ χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλία σημάτων και συμπτωμάτων, όπως διάρροια, συρίγγια, κοιλιακό άλγος, στένωση και καρκίνο του παχέος εντέρου, τα οποία έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Zhang and Li, 2014, Tharian και συν, 2015).

Οι διαφορές μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn είναι αισθητές τόσο στον εντοπισμό της κάθε νόσου όσο και στα συμπτώματα που παρουσιάζουν. Στην ελκώδη κολίτιδα η φλεγμονή ξεκινάει από το κόλον και συνεχίζει προς τον πρωκτό με συμμετρικό, περιμετρικό και συνεχή τρόπο και προχωράει μέχρι και όλο το μήκος του παχέος εντέρου. Η μορφή αυτή της ΙΦΝΕ χαρακτηρίζεται από ελκώσεις, οίδημα και αιμορραγία στο κόλον με τη φλεγμονή να περιορίζεται στη βλεννογόνιο και υποβλεννογόνιο περιοχή. Ιστολογικά, η ελκώδη κολίτιδα σχετίζεται με πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και μονοπύρρηνα κύτταρα. Τα αποστήματα κρύπτως, η παραμόρφωση του βλεννογόνου αδένα, καθώς και η εξάντληση των goblet κυττάρων είναι πιθανά συμπτώματα ατόμων με ελκώδη κολίτιδα (Wilhelm, 2016).



Εικόνα 6. Υγιές κόλον (αριστερά) και ελκώδη κολίτιδα (δεξιά)

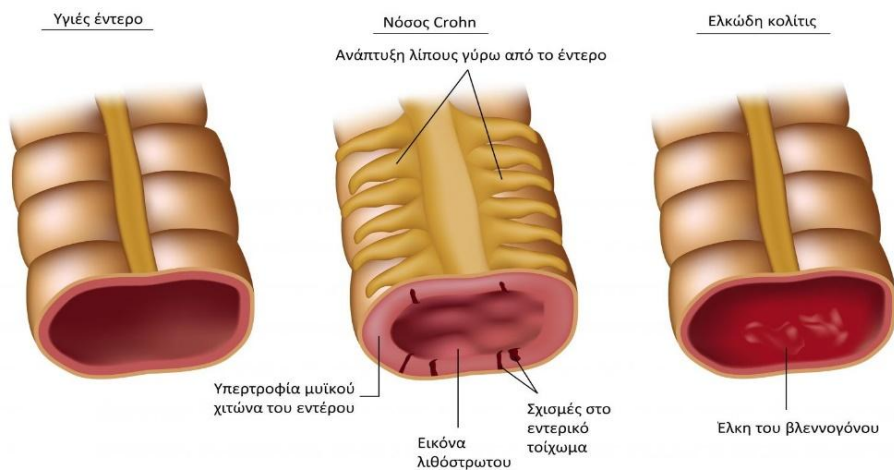
Η νόσος Crohn, από την άλλη, εντοπίζεται σε οποιαδήποτε περιοχή του γαστρεντερικού σωλήνα από το στόμα έως και τον πρωκτό. Χαρακτηρίζεται από εστιακή, ασύμμετρη και διατοιχωματική φλεγμονή του λεπτού εντέρου και του κόλου, καθώς επίσης και από

διακοπτόμενη έλκωση και φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος, με υγιείς περιοχές να εντοπίζονται μεταξύ των προσβεβλημένων τμημάτων. Η φλεγμονή στην περίπτωση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε επιφανειακές ελκώσεις, στενώσεις, αποστήματα και συρίγγια. Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά αυτής της νόσου αποτελούν η παχιά υποβλεννογόνιος και διατοιχωματική φλεγμονή, η εξέλκωση και τα νεκρωτικά κοκκιώματα (Wilhelm, 2016).



Εικόνα 7. Νόσος Crohn (ενδοσκοπική εικόνα)

Τόσο η νόσος Crohn όσο και η ελκώδη κολίτιδα είναι διαταραχές, που επηρεάζουν και άλλα όργανα πέρα από το γαστρεντερικό σωλήνα. Οι εξωεντερικές αυτές εκδηλώσεις αφορούν το δέρμα, τα μάτια, τους συνδέσμους, τη χοληφόρο οδό και τους πνεύμονες και συμπεριλαμβάνουν διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος (περιφερική αρθρίτιδα), βλεννογονοδερματικές ασθένειες (οζώδες ερύθημα), οφθαλμικές (πρόσθια ραγοειδίτιδα), ηπατικές (πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα), παγκρεατικές (οξεία παγκρεατίτιδα), παθήσεις του αίματος και των αγγείων (θρομβοεμβολικά επεισόδια), των νεφρών (πρωτεϊνουρία), βρογχοπνευμονικές ασθένειες (χρόνια βροχίτιδα), καρδιακές ασθένειες (περικαρδίτιδα) και νευρολογικές (πολλαπλή σκλήρυνση). (Rothfuss και συν, 2006)



Εικόνα 8. Απεικόνιση εντέρου σε υγιή κατάσταση, σε νόσο Crohn και σε ελκώδη κολίτιδα

1.4 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΙΦΝΕ στηρίζεται σε ένα συνδυασμό ιστορικού ασθένειας, κολονοσκόπησης, φλεγμονωδών δεικτών και ιστολογικής αξιολόγησης. Η σχετική ομοιότητα που υφίσταται μεταξύ των συμπτωμάτων ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn οδηγεί κάποιες φορές σε σφάλματα στην προσπάθεια διάκρισής τους. Ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζουν, αιματηρή διάρροια ή τεινεσμό και ο πόνος εντοπίζεται στο κάτω αριστερό τεταρτημόριο της κοιλιάς με περιφερική νόσο και μπορεί να επεκταθεί σε ολόκληρη την κοιλιακή περιοχή με πανκολίτιδα. Η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας βασίζεται στην παρουσία αίματος και βλέννας στα κόπρανα, καθώς και στην αίσθηση κράμπας στο κάτω μέρος της κοιλιακής περιοχής, η οποία είναι πιο έντονη κατά την κινητικότητα του εντέρου. Σε ότι αφορά τη διάγνωση ασθενών με νόσο Crohn εντοπίζεται συχνά καθυστέρηση, εξαιτίας της αδρής παρουσίας των συμπτωμάτων. Ο κοιλιακός πόνος, η χρόνια διάρροια ή η διάρροια κατά τη διάρκεια της νύχτας, η αιμορραγία από το ορθό, η απώλεια βάρους, ο πυρετός και η κόπωση είναι κάποια από τα συμπτώματα της νόσου. Εάν υπάρχει ειλεοκολονική συμβολή, οι ασθενείς παρουσιάζουν πόνο στην περιομφάλιο περιοχή μετά το φαγητό. Η ναυτία, η έμεση, ο επιγαστρικός πόνος, ο πρόωρος κορεσμός και η δυσφαγία είναι τα αποτελέσματα της δωδεκαδακτυλικής νόσου, ενώ η συμβολή του λεπτού εντέρου μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό πόνο, ανορεξία, διάρροια και απώλεια βάρους (Hendrickson και συν, 2002).

Ο καθιερωμένος τρόπος εκτίμησης της ενεργότητας της νόσου είναι μέσω του δείκτη ενεργότητας CDAI (Crohns Disease Activity Index), για τη νόσο Crohn και ο UCDAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index), για την ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι συμπεριλαμβάνουν τα συμπτώματα, καθώς και αντικειμενικά κριτήρια, όπως αναιμία και σωματικό βάρος. Τιμές του CDAI από 150 και κάτω σημαίνουν ύφεση της νόσου, τιμές πάνω από 150 και μέχρι 450 δείχνουν ενεργό νόσο και τιμές από 450 και πάνω σοβαρή κατάσταση. Δεδομένου, όμως, ότι οι προαναφερθέντες δείκτες εκτίμησης της ενεργότητας της ΙΦΝΕ προϋποθέτουν και ενδοσκοπικά ευρήματα, δεν καθίστανται πάντα εύκολοι στη χρήση τους (Büning and Lochs, 2006).

Πιο εύχρηστος δείκτης για τη νόσο Crohn είναι εκείνος των Harvey–Bradshaw, ο οποίος αξιολογεί την ενεργότητα με βάση την γενική κατάσταση υγείας, τον αριθμό των υδαρών κενώσεων ημερησίως, την παρουσία κοιλιακής μάζας και κοιλιακού πόνου και την παρουσία εντερικών και μη επιπλοκών. Όταν το συνολικό σκορ του δείκτη είναι πάνω από 4 τότε η νόσος είναι ενεργή ενώ αν είναι πάνω από 12 είναι σοβαρή (Laass και συν, 2014). **(Εικόνα 9)**

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX

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

Συνολικό σκορ > 4 ενεργός νόσος

Εικόνα 9 . Δείκτης Harvey & Bradshaw (Harvey και συν, 1980)

Στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας, οι δείκτες των Truelove και Witts και της κλινικής Mayo θεωρούνται πιο εύκολα εργαλεία για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου. Με τον πρώτο, ο εκάστοτε ειδικός αντλεί πληροφορίες σχετικά με τον αριθμό των κενώσεων, την παρουσία αίματος και πυρετού, την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών τον σφιγμό και την αναιμία του ασθενούς **(Εικόνα 10)**. Ο δείκτης ενεργότητας της κλινικής Mayo περιλαμβάνει ερωτήσεις, που αφορούν στην αιμορραγία από το ορθό, στον αριθμό των κενώσεων, στα ενδοσκοπικά ευρήματα και στη γενική κλινική κατάσταση. Βασικό πλεονέκτημα του εργαλείου

Mayo είναι ότι μπορεί να εκτιμήσει την ενεργότητα της ελκώδους κολίτιδας απουσία της ενδοσκοπικής απεικόνισης. Στο δείκτη αυτό οι ασθενείς κατατάσσονται με βάση το σκορ του στις εξής κατηγορίες ενεργότητας: ύφεση= σκορ μέχρι 2, ήπια ενεργότητα= σκορ 3-5, μέτρια ενεργότητα= σκορ 6-10, σοβαρή ενεργότητα= σκορ 11-12 (**Εικόνα 11**)

Για την κλινική πράξη, όμως, η νόσος μπορεί να χαρακτηριστεί ως:

- ✓ Ήπια: Λιγότερες από 4 αιματηρές κενώσεις την ημέρα.
- ✓ Μέτρια: 4-6 αιματηρές κενώσεις ανά ημέρα και ελάχιστη τοξικότητα.
- ✓ Σοβαρή: Περισσότερες από 6 αιματηρές κενώσεις την ημέρα και σημάδια τοξικότητας όπως πυρετός και ταχυκαρδία (Conrad και συν, 2014).

ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ TRUELOVE & WITTS

	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Κενώσεις (αριθμός ημερησίως)	< 4	4-6	>6 και τουλάχιστον ένα από τα χαρακτηριστικό με (*)
Αίμα στα κόπρανα	Όχι περισσότερο από μικρές ποσότητες	Μέτρια έως σοβαρή ποσότητα	Ορατό αίμα
Πυρετός * (> 37.8°C)	Όχι	Όχι	Ναι
Σφυγμός * (>90 bpm)	Όχι	Όχι	Ναι
Αναιμία *	Όχι	Όχι	Ναι
ΤΚΕ (mm/hour) *	30 ή χαμηλότερη	30 ή χαμηλότερη	Πάνω από 30

Εικόνα 10. Δείκτης ενεργότητας Truelove & Witts (Dignas και συν, 2010)

ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΜΑΥΟ

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

1) Αριθμός κενώσεων (0-3)

Κανονικός για τον ασθενή

1-2 πάνω από το κανονικό

3-4 πάνω από το κανονικό

>5 πάνω από το κανονικό

2) Αιμορραγία από το ορθό (0-3)

Απουσία αίματος στα κόπρανα

Σταγόνες αίματος σε λιγότερες από τις μισές κενώσεις

Εμφανές αίμα στις περισσότερες κενώσεις

Αίμα σε όλες τις κενώσεις της ημέρας

3) Ενδοσκοπικά ευρήματα (0-3)

Κανονικός βλεννογόνος ή ανενεργός νόσος

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

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

Σοβαρή νόσος (περιστασιακή αιμορραγία, εξελκώσεις)

4) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

Σοβαρή νόσος

Εικόνα 11. Δείκτης ενεργότητας ελκώδους κολίτιδας Mayo (Rutgeerts και συν, 2005)

Επίσης, βιοδείκτες κοπράνων, όπως φλεγμονώδεις πρωτεΐνες, αντιμικροβιακά πεπίδια και βραχέας αλυσού λιπαρά οξέα αναδύονται ως μη επεμβατικά εργαλεία επιλογής για την αξιολόγηση και διάγνωση διαφόρων ασθενειών συμπεριλαμβανομένου και της ΙΦΝΕ (Pang και συν, 2014). Συγκρινόμενοι με υγιή πληθυσμό, οι ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται ότι έχουν χαμηλότερα επίπεδα βουτυρικού, προπιονικού, οξικού οξέος στα κόπρανα και υψηλότερα επίπεδα γαλακτικού και πυροσταφυλικού (Huda-Faujan και συν, 2010). Ακόμη, ο χρόνος καθίζησης, η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ο αριθμός των λευκοκυττάρων (λευκά $>20.000/\text{mm}^3$) και των θρομβοκυττάρων είναι δείκτες φλεγμονής, που πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν (Hendrickson και συν, 2002, Büning & Lochs, 2006). Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αυτών οδηγούν στην πραγματοποίηση ενδοσκοπικής. Η εκτίμηση της φλεγμονής ενδοσκοπικά, που θεωρείται Gold Standard μέθοδος, καθώς επιτρέπει την ιστολογική εξέταση των δειγμάτων βιοψίας, δεν είναι απαραίτητη για όλες τις φάσεις έξαρσης της νόσου, αλλά δίνει σημαντικές πληροφορίες για το σημείο ενεργότητας αυτής. Η διαπίστωση αυτή είναι χρήσιμη για την επιλογή των κατάλληλων θεραπευτικών παραγόντων που δρουν τοπικά, όπως η βουδενοσιδη στο τελικό ειλεό ή δεξί κόλον (Büning & Lochs, 2006, Walsham & Sherwood, 2016).

Πέραν της ενδοσκοπικής, η μαγνητική (MRI) και αξονική τομογραφία (CT) αποτελούν τεχνικές για σαφώς βελτιωμένη απεικόνιση. Παρόλ' αυτά, το υψηλό κόστος και των δύο, αλλά και η επικινδυνότητα λόγω έκθεσης του ασθενούς σε ιονίζουσα ακτινοβολία στην αξονική τομογραφία, δεν τις καθιστούν ως πρώτη επιλογή των ασθενών. Δεδομένου ότι η κολονοσκόπηση είναι μία διαγνωστική μέθοδος, που απαιτεί τη νάρκωση του ασθενούς, προκαλεί δυσφορία και είναι ακριβή, η μη παρεμβατική μέθοδος μέτρησης της καλπροτεκτίνης στα κόπρανα, πέραν του ότι έχει ως αποτέλεσμα την εξοικονόμηση χρήματος, μπορεί να προβλέψει αν απαιτείται κολονοσκόπηση ή όχι (Büning & Lochs, 2006).

Η καλπροτεκτίνη αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του πρωτεϊνικού περιεχομένου στο κυτοσόλιο των ουδετερόφιλων και έχει αντιμικροβιακές ιδιότητες. Σε ενεργή φλεγμονή, πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν στο εντερικό βλεννογόνο μέσω της κυκλοφορίας. Οποιαδήποτε αλλοίωση του βλεννογόνου οδηγεί σε απελευθέρωση των ουδετερόφιλων και έτσι, απέκκριση της καλπροτεκτίνης στα κόπρανα (Walsham & Sherwood, 2016). Η καλπροτεκτίνη διαφέρει μεταξύ ενεργής και ανενεργής νόσου (Langhorst και συν, 2008). Στις περισσότερες μελέτες για ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn, τα αποτελέσματα της καλπροτεκτίνης συσχετίζονται με την ενδοσκοπικά επιβεβαιωμένη ενεργότητα της νόσου, αποδεικνύοντας την πιθανή υποτροπή καλύτερα απ' ότι ο CDAI, όταν οι τιμές της είναι αυξημένες (Burri και συν, 2015). Σε σοβαρή κατάσταση της ελκώδους κολίτιδας, η καλπροτεκτίνη είναι ικανή να προβλέψει εάν ο ασθενής θα είναι δεκτικός στην αντι-TNF α θεραπεία ή θα χρειαστεί χειρουργική επέμβαση (Ho και συν, 2009). Ωστόσο, η διάκριση μεταξύ

ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn είναι σε αρκετές περιπτώσεις αδύνατη, οπότε η κολίτιδα είναι απροσδιόριστη.

Παρόλο που η καλπροτεκτίνη αποτελεί τον πιο συχνά μελετημένο δείκτη κοπράνων για τη φλεγμονή στο γαστρεντερικό σωλήνα, τα τελευταία χρόνια έχουν εξεταστεί και άλλοι δείκτες που είτε υπερέχουν της καλπροτεκτίνης είτε προσδίδουν συμπληρωματική πληροφορία με αυτήν. Οι δείκτες αυτοί είναι πρωτεΐνες που εκφράζονται στο κυτταρόπλασμα των ουδετερόφιλων και περιλαμβάνουν τη λακτοφερίνη, τον S100A12, την πολυμορφοπύρηνη ελαστάση και τον M2-PK, η οποία είναι ισομορφή της πυροσταφυλικής κινάσης που εκφράζεται από ταχέως διαιρούμενα κύτταρα (Maiden, 2009, Shastri και συν, 2008). Επίσης, η λυσοζύμη, η πρωτεΐνη της ομάδας των αλκαλικών γλυκοσιδασών, που προέρχεται στα κόπρανα από τα εντερικά κοκκιοκύτταρα, καθώς και από τα μονοπύρηνια κύτταρα του εντερικού αυλού, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βοηθητικό εργαλείο για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου (Veer και συν, 1998). Ωστόσο, η καλπροτεκτίνη φαίνεται να αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη για τη διάγνωση και τη ανίχνευση της ενεργότητας της ΙΦΝΕ (Langhorst και συν, 2005).

1.5 Φαρμακευτική Αγωγή

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου εξαρτάται πέρα από την αποτελεσματικότητά της και τις δευτερογενείς παρενέργειες και από την απόκριση του κάθε ασθενή. Σημαντικοί παράγοντες είναι το σημείο εντόπισης της φλεγμονής, η ενεργότητα και σοβαρότητα της νόσου, καθώς επίσης και η συχνότητα των υποτροπών και η παρουσία εξωτερικών εκδηλώσεων (Lee, 2012). Σκοπός της θεραπείας είναι επιτευχθεί και να διατηρηθεί η νόσος σε ύφεση, με τελικό στόχο την επούλωση του βλεννογόνου (Schoepfer και συν, 2012).

Η πλέον συμβατική θεραπεία είναι η φαρμακευτική προσέγγιση και περιλαμβάνει αμινοσαλκυλικά, αντιβιοτικά, κορτικοστεροειδή, θειοπουρίνες και ανταγωνιστές φυλικού οξέος (π.χ μεθοτρεξάτη) (Taylor & Irving, 2011). Τα φάρμακα πρώτης γραμμής, κυρίως για την ελκώδη κολίτιδα, είναι τα αμινοσαλκυλικά (ASA), που περιλαμβάνουν το 5-αμινοσαλκυλικό οξύ (5-ASA) (π.χ μεσαλαζίνη). Η παρεμπόδιση της χημειοταξίας των μακροφάγων και των επιπτώσεων του TNF-alpha, καθώς και η επαγωγή της δραστηριότητας των PPARγ είναι τα χαρακτηριστικά των ASA, που τα καθιστούν σημαντικές θεραπευτικές επιλογές. Τα αντιβιοτικά, από την άλλη, (metronidazole, ciprofloxacin, azathioprine) συστήνονται ως συμπληρωματική θεραπεία με στόχο τη μείωση του μικροβιακού φορτίου και της πιθανότητας υποτροπής και περαιτέρω εξέλιξη της νόσου (Sales-Campos και συν, 2015). Έχει φανεί, επίσης, ότι τα προβιοτικά, παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα στην ελκώδη κολίτιδα (Cammarota και συν, 2015, Matijasic και συν 2016). Παρόλα αυτά, η δυσβίωση, οδηγώντας σε εξάπλωση του

μικροβιακού πληθυσμού και ως εκ τούτου σε επιδείνωση της ασθένειας, μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αντιμικροβιακής θεραπείας.

Στην περίπτωση οξείας φάσης της νόσου, τα κορτικοστεροειδή, μέσω απορρύθμισης της μεταγραφής των προφλεγμονωδών γονιδίων (π.χ NF-κΒ), αποτελούν μία από τις καλύτερες επιλογές. Μελέτες έχουν δείξει ότι όταν τα κορτικοστεροειδή συνδυαστούν με 5-ASA η κλινική, ιστολογική και ενδοσκοπική εικόνα ασθενών με ελκώδη κολίτιδα είναι σαφώς πιο βελτιωμένη από τη μονοθεραπεία. Όμως, οι δυσμενείς επιπλοκές που προκαλούνται από τη συστηματική χορήγηση αυτών (οστεοπόρωση, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακά, καταρράκτης κ.α.) μαζί με τη μη ανταπόκριση των ασθενών εμποδίζουν τη χρήση τους (Ford και συν, 2011).

Σε εξαρτημένους ασθενείς από κορτικοστεροειδή και για τη μείωση της επανεμφάνισης έπειτα από χειρουργείο, τα ανοσοκατασταλτικά azathioprine (AZA) και 6-mercaptopurine (6MP) (θειοπουρίνες), ανήκουν στις πρώτες θεραπευτικές επιλογές. Έχει φανεί, μάλιστα, ότι η 6-MP είναι πιο ανεκτή σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με AZA, εξαιτίας κυρίως των αρνητικών επιπτώσεων στο συκώτι ή/και την εμφάνιση αρθραλγίας και μυαλγίας (Hindorf και συν, 2009). Όταν η θεραπεία με θειοπουρίνες δεν είναι αποτελεσματική, η χρήση μεθοτρεξάτης (MTX) ως ανταγωνιστής του φυλικού οξέος, είναι βασική για την πρόκληση και διατήρηση της ύφεσης στη νόσο Crohn. Μάλιστα, η χορήγησή της υποδορίως απ' ότι ενδομυϊκώς είναι πιο ανεκτή από τους ασθενείς (Sales-Campos και συν, 2015).

Σε περίπτωση που καμία από τις παραπάνω θεραπευτικές επιλογές δεν είναι αποτελεσματική, η χρήση αντι-TNFα παραγόντων αποτελεί θεραπεία-κλειδί. Όταν η κατάσταση της νόσου χαρακτηρίζεται από μέτρια ως σοβαρή, η θεραπευτική αυτή προσέγγιση εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα. Το infliximab, το πιο σύνηθες χιμαιρικό αντι-TNFα αντίσωμα κυρίως για τη θεραπεία της νόσο Crohn και περιστασιακά για την ελκώδη κολίτιδα, πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως και σε ελάχιστη δόση τα 5mg/kg (Rutgeerts και συν, 2006). Παρόλα αυτά, υπολογίζεται ότι το 36% των ασθενών με νόσο Crohn δεν ανταποκρίνεται στους βιολογικούς αυτούς παράγοντες, γεγονός που σχετίζεται με τη σύνθεση αντι-infliximab αντισωμάτων και την εμφάνιση οξείας υπερευαισθησίας (Molnar και συν, 2012). Όταν, επίσης, ο ασθενής σε επιμένουσα σοβαρή κατάσταση δεν ανταποκρίνεται στις προαναφερθείσες θεραπευτικές στρατηγικές, τότε η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί μονόδρομο για τη θεραπεία του (Büning and Lochs, 2006). Έχει αναφερθεί, μάλιστα, ότι πάνω από το 20% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα χρειάζονται κολεκτομή και πάνω από το 50% των ασθενών με νόσο Crohn χρειάζονται χειρουργική παρέμβαση μέσα στην πρώτη δεκαετία που έχουν διαγνωστεί (Clynen και συν, 2016).

Εκτός, όμως, από τη φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία, νέες εναλλακτικές στρατηγικές, όπως Mind-Body παρεμβάσεις, που στοχεύουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα,

αυξάνοντας την παρασυμπαθητική δραστηριότητα και απελευθερώνοντας τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (Sun και συν, 2013), καθώς επίσης και αλλαγές στον τρόπο ζωής (π.χ κάπνισμα), είναι δυνατόν να εξομαλύνουν σε μεγάλο βαθμό τα συμπτώματα της ασθένειας (Ardizzone & Porro, 2002).

Τέλος, η ιδανική θεραπεία θα πρέπει να ελέγχει επιτυχώς το πολύπλοκο σενάριο της παθογένειας της ΙΦΝΕ, που είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικών, ανοσολογικών, γενετικών και μικροβιακών παραγόντων. Όσο αποτελεσματικές και αν έχουν βρεθεί οι μέχρι τώρα θεραπευτικές μέθοδοι, δεν είναι ακόμα απόλυτα ικανές να ελέγξουν τις πολύπλευρες αιτίες και συνέπειες της συγκεκριμένης νόσου (Sales-Campos, 2015).

1.6 Διατροφική αντιμετώπιση

Οι διατροφικές διαταραχές είναι μια συνήθης εκδήλωση των ατόμων με ΙΦΝΕ και πρωτίστως αυτών που υποφέρουν από νόσο Crohn και οξείας φάσης ελκώδη κολίτιδα. Άτομα με ενεργή νόσο Crohn, εξαιτίας της ανορεξίας, της δυσασπορρόφησης και της φλεγμονώδους κατάστασης, χαρακτηρίζονται από απώλεια βάρους, έλλειψη πρωτεϊνών, βιταμινών, καθώς και υγρών και ιχνοστοιχείων. Για τη βελτίωση αυτής της υποβαθμισμένης διατροφικής κατάστασης στην ενεργή νόσο, αλλά και για την αποφυγή μετεγχειρητικών επιπλοκών, η χορήγηση από του στόματος διατροφικών συμπληρωμάτων πλούσια σε αργινίνη, ω-3 και RNA ή η σίτιση μέσω σωλήνα, αποτελούν εναλλακτικές, αποτελεσματικές λύσεις (Büning & Lochs, 2006).

Η υπόθεση ότι η φλεγμονή στην ΙΦΝΕ είναι απόρροια του εντερικού μικροβιώματος έχει στρέψει το ερευνητικό ενδιαφέρον σε διαιτητικές και μικροβιακές παρεμβάσεις για την άμβλυνση της δυσβίωσης (Ni και συν, 2017). Η επίδραση της δίαιτας στη σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου, μεταβάλλοντας τη λειτουργικότητα και το μεταβολισμό του σε γονιδιωματικό επίπεδο έχει αναδειχτεί (Lewis & Abreu, 2017). Παρόλα, όμως, τα χρόνια ερευνών, ο ρόλος της δίαιτας στην πρόληψη και τον έλεγχο της ΙΦΝΕ δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός. Οι διαιτητικές συστάσεις περιλαμβάνουν αυτοπαρακολούθηση από τον ασθενή, αποφυγή τροφών που μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα, κατανάλωση μικρότερων και συχνότερων γευμάτων και επαρκών υγρών, αποφυγή της καφεΐνης και του αλκοόλ, λήψη συμπληρωμάτων βιταμινών και ιχνοστοιχείων, αποφυγή γαλακτοκομικών στην περίπτωση δυσανεξίας στη λακτόζη, περιορισμό υπερβάλλοντος λίπους, υδατανθράκων και πλούσιων σε διαιτητικές ίνες τροφίμων κατά τη διάρκεια εξάρσεων (Ni και συν, 2017).

Τα πόσιμα συμπληρώματα διατροφής σε συνδυασμό με κανονικά τρόφιμα είναι η πρώτη γραμμή επιλογή για την υποστήριξη θρέψης των ασθενών με ΙΦΝΕ. Στην περίπτωση που η από του στόματος σίτιση είναι αδύνατη, η σίτιση μέσω σωλήνα αποτελεί το επόμενο βήμα (Wedrychowicz και συν, 2016). Αυτή περιλαμβάνει την εντερική και την παρεντερική σίτιση.

1.6.1 Εντερική σίτιση

Η εντερική σίτιση φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική σε οξείες φάσεις, με σχεδόν το 60% των ασθενών να φτάνουν σε ύφεση. Παρόλο, όμως, που στα παιδιά αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για επαγωγή της ύφεσης, στους ενήλικες με ενεργή νόσο Crohn επιλέγεται ως μονοθεραπεία όταν εκείνοι δεν ανταποκρίνονται στα κορτικοστεροειδή; ωστόσο τα κορτικοστεροειδή εξακολουθούν να είναι πιο αποτελεσματικά από την εντερική σίτιση (Zachos και συν., 2007). Ο συνδυασμός, βέβαια, εντερικής σίτισης και φαρμάκων σε υποσιτισμένους ασθενείς και σε ασθενείς με στενώσεις του εντέρου, είναι ενδεικτικός, παρατείνοντας τον χρόνο χωρίς υποτροπές (Wilschanski και συν, 1996). Ωστόσο, η πρώτη είναι σημαντικά καλύτερη στην επούλωση του βλεννογόνου, όπως φάνηκε από ενδοσκοπική και ιστολογική ανάλυση (Ruemmele και συν, 2014).

Η εντερική σίτιση γίνεται είτε αποκλειστικά είτε μερικώς. Παρόλο που η μερική σίτιση έχει θετικά κλινικά αποτελέσματα, η αποκλειστική φαίνεται να υπερέχει τόσο στην επαγωγή όσο και στη διατήρηση της νόσου σε ύφεση. Η αποτελεσματικότητά της αυτή, οφείλεται στη μειωμένη παρουσία των αντιγόνων στον εντερικό αυλό και σε αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα (Lee και συν, 2015).

Παρόλο που οι μηχανισμοί δράσης της εντερικής σίτισης δεν έχουν ακόμα εξακριβωθεί, κάποιες υποθέσεις περιλαμβάνουν την επίδραση της στην ανάπαυση του εντέρου, στην αποκατάσταση του επιθηλιακού φραγμού, στη μείωση της φλεγμονής, στην ομαλοποίηση του εντερικού μικροβιόκοσμου και στη μείωση των αντιγόνων του αυλού (Lewin & Wine, 2013, Ni, 2017). Πιο πρόσφατα, η αποτελεσματικότητα της συσχετίστηκε και με τον αποκλεισμό συγκεκριμένων συστατικών από τη διατροφή (Sigall-Boneh και συν, 2014). Ωστόσο, οι μέχρι τώρα μελέτες που έχουν εξετάσει τη σύσταση της εντερικής σίτισης δεν έχουν δείξει καμία διαφορά σε ότι αφορά το θεραπευτικό αποτέλεσμα μεταξύ στοιχειακής και μη στοιχειακής φόρμουλας (Verna και συν, 2000, Forbes και συν. 2017)

1.6.2 Παρεντερική σίτιση

Ενώ έχει φανεί ότι η παρεντερική σίτιση ωφελεί τους υποσιτισμένους με ενεργή νόσο Crohn ασθενείς, ωστόσο λίγες είναι οι πληροφορίες για την ικανότητά της να αποτρέψει την από του στόματος πρόσληψη τροφής που επάγει την καταστολή του εντέρου, αποκλείοντας επίσης, βραχυπρόθεσμα την πιθανότητα χειρουργικής παρέμβασης. Η χρήση της περιορίζεται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, στην προσπάθεια να κλειστούν εντεροδερματικά ή άλλα περίπλοκα συρίγγια σε ασθενείς με συρριγώδη νόσο Crohn, στη θεραπεία συνδρόμου βραχέος εντέρου, έπειτα από εκτεταμένη εκτομή στη νόσο Crohn ή όταν η εντερική σίτιση είναι πρακτικά αδύνατη για διάφορους λόγους. Το γεγονός αυτό, αποδεικνύει ότι τα αποτελέσματα της

εντερικής σίτισης εξακολουθούν να υπερέχουν της παρεντερικής (Triantafyllidis & Papalois, 2014).

1.6.3 Προ-/Πρε-βιοικά

Οι συστάσεις σε ότι αφορά τα προ- και πρε-βιοτικά είναι διφορούμενες. Τα προβιοτικά μπορούν να παρέχουν ποικίλα οφέλη στην υγεία μέσω της ομαλοποίησης της διαταραγμένης μικροχλωρίδας και της εντερικής κινητικότητας, αποκλείοντας τα παθογόνα και αυξάνοντας την παραγωγή SCFAs (Plaza-Díaz και συν, 2019). Μία μετα-ανάλυση του 2014 κατέληξε στην αποτελεσματικότητα των προβιοτικών ως πρωταρχική ή επικουρική θεραπεία για την επαγωγή και τη διατήρηση της ύφεσης μόνο της ελκώδους κολίτιδας και όχι της νόσου Crohn (Shen και συν, 2014). Επίσης, το μείγμα VSL#3 έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα ως θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας (Mardini & Grigorian, 2014). Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, κλινικά οφέλη των προβιοτικών στη νόσο Crohn δεν έχουν ακόμη αποδειχτεί (Dolan & Chang, 2017).

Αναφορικά με τα πρεβιοτικά, παρόλο που η συμπληρωματική χορήγηση πρεβιοτικών ινών, όπως η ινουλίνη, σε πειραματικά μοντέλα φαίνεται να περιορίζει την εντερική φλεγμονή, καμία στατιστικά σημαντική ένδειξη δεν έχει βρεθεί για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΙΦΝΕ με αυτές (Benjamin και συν, 2011). Δηλαδή η χορήγηση ινών δεν αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία στην ενεργή ΙΦΝΕ. Η παραπάνω πρόταση στηρίζεται στο διαταραγμένο μεταβολισμό των υδατανθράκων που υφίσταται κατά την εντερική φλεγμονή (Davenport και συν, 2014). Ανάλογα, περιορίζεται και ο μεταβολισμός των ινών από το εντερικό μικροβίωμα στο φλεγμένον έντερο είτε λόγω αδυναμίας χρησιμοποίησης αυτών από τα μικρόβια (Silveira και συν, 2017) είτε λόγω χαμηλού αριθμού βακτηρίων που καταβολίζουν τις ίνες (Sugihara και συν, 2019). Ωστόσο, κάποιες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν παρουσιάσει πιθανά οφέλη των πρεβιοτικών στη διαχείριση της ενεργούς ελκώδους κολίτιδας (Kanauchi και συν, 2013) αλλά όχι της νόσου Crohn (Benjamin και συν, 2011).

Τέλος, αρκετός λόγος έχει γίνει και για τη θεραπεία με συμβιωτικά (συνδυασμός προβιοτικών και πρεβιοτικών) και συγκεκριμένα ο συνδυασμός του *Bifidobacterium longum* με μείγμα ινουλίνης/ολιγοφρουκτοσακχαριτών με τη χρήση του οποίου φάνηκε βελτίωση στην κλινική εικόνα και μείωση των φλεγμονωδών δεικτών σε ενεργή νόσο Crohn (Steed και συν, 2010).

1.6.4 Διατροφικά Πρότυπα

Τα τελευταία χρόνια έχουν καταβληθεί περισσότερες προσπάθειες για την αξιολόγηση ειδικών διατροφικών προσεγγίσεων για τη διαχείριση της ΙΦΝΕ, όπως η ειδική υδατανθρακική δίαιτα (Specific Carbohydrate Diet, SCD), η παλαιολιθική δίαιτα και η δίαιτα φτωχή σε

ζυμώσιμους ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες (low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyol, FODMAP) (Ruemmele και συν, 2014).

Η SCD βασίζεται στην υπόθεση ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ και άλλες εντερικές παθήσεις παρουσιάζουν μειωμένη πέψη και απορρόφηση δισακχαριτών και αμυλοπηκτινών λόγω δυσλειτουργίας των δισακχαριδασών, με αποτέλεσμα υψηλότερες ποσότητες δισακχαριτών. Οι τελευταίοι εισέρχονται στο κόλον, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της βακτηριακής υπερανάπτυξης και τραυματισμό του εντέρου με αυξημένη εντερική διαπερατότητα. Η διαίτα αυτή επιτρέπει τροφές πλούσιες σε μονοσακχαρίτες (φρούτα και μέλι) και αποκλείει τους δισακχαρίτες και τους περισσότερους πολυσακχαρίτες. Περιλαμβάνει, συνεπώς, λαχανικά με υψηλή αναλογία αμυλόζης προς αμυλοπηκτίνη, φρούτα, ξηρούς καρπούς, πρωτεΐνες και λίπη (Nieves και Jackson, 2004). Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και υποδεικνύουν μία σημαντική συμμετοχή της SCD στον έλεγχο και τη διατήρηση της ύφεσης της ΙΦΝΕ (Suskind και συν, 2014, Kakodkar και συν, 2015)

Η φτωχή σε FODMAP διαίτα, επίσης, έχει κερδίσει την προσοχή των ερευνητών ως θεραπευτικό διαιτητικό πρότυπο της ΙΦΝΕ. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και τέσσερις κλινικές μελέτες με ένα σύνολο 319 ασθενών (96% σε ύφεση), αναφέρθηκε πλήρης βελτίωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων όπως η διάρροια, το φούσκωμα, η κόπωση και η ναυτία (Zhan και συν, 2018). Την ίδια περίοδο, το 2017, ο Pedersen και συνεργάτες του εξέτασαν την επίδραση της χαμηλής σε FODMAP διαίτας για 6 εβδομάδες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (61 ΕΚ και 28 ΝΚ) σε ύφεση ή χαμηλής προς μέτριας ενεργότητας και συνυπάρχοντα συμπτώματα παρόμοια με αυτά του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου. Από την κλινική αυτή δοκιμή προέκυψε στατιστικά σημαντική μείωση της ενεργότητας της νόσου και αύξηση της ποιότητας ζωής στους ασθενείς που ακολούθησαν φτωχή σε FODMAP διαίτα, ενώ τα επίπεδα της CRP και της καλπροτεκτίνης κοπράνων δε σημείωσαν σημαντική αλλαγή.

Σε ότι αφορά τη Μεσογειακή διατροφή έχει δείξει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και υπόσχεται βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου (Aleksandrova και συν, 2017). Έχει, επίσης, προταθεί ότι ασκεί ισχυρή ανοσορρυθμιστική δράση με δυνατότητα ρύθμισης επιγενετικών μηχανισμών. Πρόσφατα δεδομένα από τη μελέτη Predimed, αποκαλύπτουν τη συσχέτιση της Μεσογειακής διατροφής με τη μεθυλίωση σχετιζόμενων με φλεγμονή γονιδίων (Arpon και συν, 2017), ενώ περαιτέρω αναλύσεις μεταγραφώματος αναδεικνύουν τη δυνατότητα της να διαμορφώνει την έκφραση γονιδίων και την ομαλοποίηση του μικροβιώματος στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (Marlow και συν, 2013). Ομοίως, ο Chiba και οι συνεργάτες του κατέληξαν

σε χαμηλότερο ρυθμό υποτροπών της νόσου Crohn ύστερα από τη δίχρονη κατανάλωση ημι-χορτοφαγικής διατροφής (semi-vegeterian diet, SVD) (Chiba και συν, 2010).

Η ανοσοδιατροφή είναι ακόμη ένα διαιτητικό μοντέλο που έχει εξεταστεί για την περίπτωση της διαχείρισης της ΙΦΝΕ. Η ανοσοδιατροφή βασίζεται στη σημασία των βιταμινών όπως οι βιταμίνες Α, C, Ε και D, του φυλλικού οξέος, του β-καροτενίου και των ιχνοστοιχείων όπως ψευδάργυρος, σελήνιο, μαγγάνιο και σίδηρο. Ωστόσο, όταν τα παραπάνω μικροθρεπτικά αξιολογήθηκαν σε κλινικές δοκιμές, έδειξαν περιορισμένο όφελος (Aleksandrova και συν, 2017). Ως εκ τούτου, τα τρέχοντα δεδομένα που αφορούν την επίδραση των συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων στην εξέλιξη της ΙΦΝΕ αναμένονται να επιβεβαιωθούν και να επικαιροποιηθούν με περαιτέρω καλά σχεδιασμένες και μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης, λαμβάνοντας υπ' όψιν και τις σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ θρεπτικών συστατικών και μικροβίων (Aleksandrova και συν, 2017). Γι' αυτό μία εξατομικευμένη διατροφική διαχείριση στηριζόμενη στην ετερογένεια των ασθενών, στα συμπτώματά τους και στις παρατηρούμενες παρενέργειες από τις διατροφικές συνήθειες και συγκεκριμένα τρόφιμα θα αποτελούσε βασικό στοιχείο μιας επιτυχούς θεραπευτικής προσέγγισης για την ΙΦΝΕ εφόσον η εντερική φλεγμονή προκαλεί αλλαγές τόσο στη σύνθεση όσο και στη λειτουργία της εντερικής μικροχλωρίδας (Rapoza και συν, 2017, Sugihara και συν, 2019).

1.7 Μεταμόσχευση κοπράνων

Η μεταμόσχευση κοπράνων (faecal microbiota transplantation, FMT) έχει διερευνηθεί ως στρατηγική για την άμβλυνση της δυσβίωσης. Η FMT είναι μία διαδικασία κατά την οποία ένα μη φυσιολογικό παθογόνο μικροβίωμα αντικαθίσταται από ένα υποθετικά φυσιολογικό (Khoruts & Sadowsky, 2011). Το έντονο ενδιαφέρον για την εφαρμογή της συγκεκριμένης προσέγγισης στην ΙΦΝΕ στηρίχτηκε στην επιτυχία αυτής να θεραπεύσει τη λοίμωξη από το ανθεκτικό *Clostridium difficile* (Gough και συν, 2011). Σε μία μικρή ομάδα παιδιατρικών ασθενών με νόσο Crohn, η FMT έδειξε κάποιο κλινικό όφελος (Suskind και συν, 2015), ενώ σε πιλοτική μελέτη με ανθεκτικούς στη νόσο Crohn ενήλικους ασθενείς παρουσιάστηκαν υψηλά ποσοστά κλινικής ύφεσης και βελτίωσης (Cui και συν, 2015). Μία ακόμα πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή έδειξε σημαντική προαγωγή της ύφεσης σε ασθενείς με ενεργή ελκώδη κολίτιδα συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου (Moayyedi και συν, 2015). Σε γενικές γραμμές τα δεδομένα για την FMT παραμένουν ελλιπή και υπάρχουν ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια και την ανθεκτικότητα αυτής της προσέγγισης (βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα), ιδιαίτερα σε ασθενείς σε ανοσοκαταστολή, τον αποτελεσματικότερο τρόπο χορήγησης, καθώς και την επιλογή των κατάλληλων δοτών και παραληπτών. Ως εκ τούτου, μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες

ελεγχόμενες δοκιμές είναι απαραίτητες για τον καλύτερο προσδιορισμό του ρόλου της FMT στη θεραπεία της ΙΦΝΕ (Ni και συν 2017).

1.8 ΙΦΝΕ και φλεγμονή

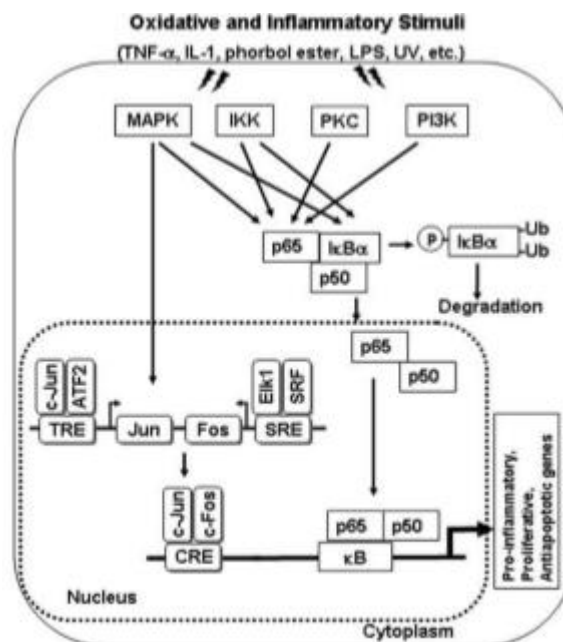
1.8.1 Γενικά

Φλεγμονή είναι το σύνολο των διαφορετικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται ως απάντηση-αντίδραση σε μία ιστική βλάβη. Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει τη φλεγμονή και να προστατεύεται από αυτή από τα πρώτα κίολας λεπτά της εκδήλωσής της. Η πρώτη, λοιπόν, αντίδραση του οργανισμού για την επίτευξη της προστασίας του πραγματοποιείται με την ενεργοποίηση ειδικών κυττάρων, όπως τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, τα οποία μετακινούνται στη φλεγμονή και τα επίπεδα τους αυξάνονται άμεσα (Guyton & Hall, 2011).

Συγκεκριμένα, τα μακροφάγα, που αποτελούν κύτταρα της φυσικής άμυνας του οργανισμού, ενεργοποιούνται από τα πρώτα λεπτά της εκδήλωσης της φλεγμονής και συγκεντρώνονται στο τραυματισμένο ιστό, ώστε να ξεκινήσει η διαδικασία της φαγοκυττάρωσης. Παράλληλα, η ενεργοποίηση των μακροφάγων, τα οποία αλληλεπιδρούν με τα ανοσοκύτταρα της επίκτητης ανοσίας (T- και B- κύτταρα), συντελεί στην έκκριση πρωτεϊνών, οι οποίες με τη σειρά τους συμμετέχουν στην αντιμετώπιση της φλεγμονής και ονομάζονται κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες, συνήθως γλυκοπρωτεΐνες, που ρυθμίζουν όλες τις σημαντικές βιολογικές διαδικασίες, όπως την ανάπτυξη και ενεργοποίηση των κυττάρων, τη φλεγμονή, την επανόρθωση των ιστών κ.α. (Roitt και συν, 1996). Ουσιαστικά, αποτελούν την παρατεταμένη και συντονισμένη απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού στη μόλυνση ή στο τραυματισμό. Στις κυτταροκίνες ανήκουν οι ιντερλευκίνες (IL 1-31), οι ιντερφερόνες (INF α,β,γ) και οι παράγοντες νέκρωσης όγκων (TNF α και β).

1.8.2 Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Κατά την ΙΦΝΕ οι υποδοχείς αναγνώρισης (Pattern Recognition Receptors, PRRs) αναγνωρίζουν εξελικτικά συντηρημένα μοτίβα (Pathogen-associated Molecular Patterns, PAMPs) στην επιφάνεια των παθογόνων και ο μεταγραφικός πυρηνικός παράγοντας κΒ (NF-κΒ) ενεργοποιείται. Ο παράγοντας αυτός, που ενεργοποιείται μέσω του μονοπατιού των MAP κινασών, απελευθερώνεται και μεταφέρεται στον πυρήνα, όπου και συνδέεται στο DNA σε συγκεκριμένες αλληλουχίες, λειτουργώντας ως μεταγραφικός παράγοντας πολλών γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή (**Εικόνα 12**). Τόσο σε ζωικά πρότυπα κολίτιδας όσο και σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, έχει παρατηρηθεί αύξηση της ενεργοποίησης του NF-κΒ, γι' αυτό και η απενεργοποίησή του ίσως αποτελεί στόχο για τη θεραπεία της νόσου (Huang & Chen, 2016, Sun και συν, 2013).



Εικόνα 12.Ενεργοποίηση του NF-κΒ

Οι παράγοντες φλεγμονής που παράγονται από τα ανοσοκύτταρα του εντερικού βλεννογόνου επάγουν την έκφραση των πρωτεϊνών απόπτωσης Caspase-1 και εμποδίζουν αυτήν των αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών Bcl-2. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη νέκρωση των επιθηλιακών κυττάρων, την αδυναμία αυτών να αντισταθούν στα παθογόνα και την αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου (Bouma & Strober, 2003).

Επίσης, τα μακροφάγα και τα δένδροκύτταρα, τα οποία σε οξεία φάση της ΙΦΝΕ αυξάνουν ραγδαία στο εντερικό βλεννογόνο, προάγουν την έκφραση των διεγερτικών μορίων των Τ-κυττάρων (Schenk και συν, 2007). Τα Τ-κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ΙΦΝΕ, καθώς σχετίζονται με την ανοχή του ανοσοποιητικού από τη δράση των κυτταροκινών (Huang & Chen, 2016). Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ Τ-βοηθητικών (T helper, Th) και Τ-ρυθμιστικών (T regulatory, Treg) κυττάρων είναι αιτία της επίμονης φλεγμονής που χαρακτηρίζει την ΙΦΝΕ. Όταν τα CD8⁺ κυτταροτοξικά ή τα CD4⁺ κύτταρα εντοπίσουν την παρουσία αντιγόνου στο εντερικό επιθήλιο η ανοσολογική απάντηση ξεκινά (Bouma & Strober, 2003). Τα CD4⁺ κύτταρα ταξινομούνται είτε ως Th1 είτε ως Th2 κύτταρα. Τα Th1, που φαίνεται να έχουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου Crohn, αφορούν ανοσολογική απάντηση, εκκρίνοντας προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α και INF-γ. Τα Th2, από την άλλη, μεσολαβούν σε χυμικές απαντήσεις και εκκρίνουν τις αντιφλεγμονώδεις

κυτταροκίνες IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Παρόλο, όμως, που η νόσος Crohn έχει συσχετιστεί με τα Th1 κύτταρα, για την ελκώδη κολίτιδα τα δεδομένα δεν είναι ξεκάθαρα, αλλά φαίνεται να σχετίζεται με τα Th2 κύτταρα (Ardizzone & Porro, 2002). Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα δύο αυτά υποσύνολα βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία, αλλά ρυθμίζονται και παρεμποδίζονται από τις κυτταροκίνες που εκκρίνονται από καθένα απ' αυτά. Έτσι, η προσαρμογή του ανοσοποιητικού συστήματος στην ανισορροπία μεταξύ των Th1 και Th2 κυττάρων εμπλέκεται στην παθογένεια αυτοάνοσων ασθενειών, όπως η ΙΦΝΕ (Kanai και συν, 2006).

Η μετατροπή των T-βοηθητικών κυττάρων σε Th17 παρουσία των IL-23, IL-6, IL-21 και TGF-β, οδηγεί στην έκκριση των ιντερλευκινών IL-17, IL-21 και IL-22. Από αυτές, η IL-17, αφού προσδεθεί με τον υποδοχέα της, ενεργοποιεί τον NF-κΒ, προωθώντας την απελευθέρωση προφλεγμονώδων παραγόντων (Fujino και συν, 2003). Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις η ανισορροπία μεταξύ T-ρυθμιστικών (Treg) κυττάρων και Th17 κυττάρων που υφίσταται, οφείλεται στην αυξημένη μετατροπή των πρώτων στα παθογόνα δεύτερα παρουσία IL-6 ή/και IL-23, αυξάνοντας, έτσι, το λόγο Th17/Treg (**Εικόνα 12**) (Kitani & Xu, 2008, Elson και συν, 2007).

Επίσης, στην παθογένεια της ΙΦΝΕ η ανώμαλη ανοσοαπόκριση των T-κυττάρων στην μικροχλωρίδα του ξενιστή φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο. Αυτό υποστηρίζεται από τη διασταυρούμενη αντίδραση του περιφερικού αίματος και των CD4+ T-κυττάρων με την ενδογενή μικροχλωρίδα (*Bacteroides*, *Bifidobacteria* και ποικίλα *Enterobacteria*) σε ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Επίσης, η αυξημένη έκφραση των προφλεγμονώδων κυτταροκινών IL-1 και TNF-α παίζουν σημαντικό ρόλο στη ενίσχυση της φλεγμονής του βλεννογόνου στην ΙΦΝΕ. Οι κυτταροκίνες αυτές, που εκκρίνονται από μονοκύτταρα και μακροφάγα επάγουν εντερικά μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ινοβλάστες και κύτταρα λείων μυϊκών κυττάρων, που κινητοποιούν προσταγλανδίνες, πρωτεάσες και άλλους διαλυτούς μεσολαβητές φλεγμονής, όπως και άλλες φλεγμονώδεις και χημειοτακτικές κυτταροκίνες. Ο TNF-α που μεταφράζεται ως πρόδρομη πρωτεΐνη, επηρεάζει το έντερο καταστρέφοντας τον επιθηλιακό φραγμό, προκαλώντας απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων της λάχνης και εκκρίνοντας χημειοκίνες από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Φαίνεται να είναι καθοριστικός στο σχηματισμό κοκκιωμάτων και μαζί με τις IL-6 και IL-1 συνεισφέρει στα συμπτώματα της ΙΦΝΕ και οδηγεί στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως (π.χ CRP) (Lukacs και συν, 1994, Sartor, 1994).

Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες φαίνεται να παράγονται και από τα PPARs, τα οποία φαίνεται να συμμετέχουν περισσότερο στα μονοπάτια φλεγμονής της ελκώδους κολίτιδας (Fajas και συν, 1997). Τα PPARs είναι πυρηνικοί ορμονικοί υποδοχείς μεταγραφικών παραγόντων, των οποίων η δραστηριότητα ρυθμίζεται από υψηλής συγγένειας πρόσδεση μικρών λιπόφιλων

συνδετών, όπως οι στεροειδείς ορμόνες (Mangelsdorf και συν, 1995). Τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέως εντέρου εκφράζουν υψηλά ποσοστά των PPARs πρωτεϊνών, παράγοντας έτσι, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες.

Τέλος, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η έλλειψη του NOD2 ενεργοποιεί τον NF-κB μέσω του TLR2 και των Th1 κυττάρων, τα οποία μαζί με τους TNF-alpha, IFN-γ και IL-2 χαρακτηρίζουν τη νόσο Crohn. Μετάλλαξη στο NOD2 αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία για νόσο Crohn, καθώς αδυνατεί να αναγνωρίσει το ακετυλοδιπεπτίδιο των κυτταρικών τοιχωμάτων (MDP). Έτσι, περιορίζεται η έκκριση των IL-23 και IL-1 στα δένδροκύτταρα και ως εκ τούτου οι ανασταλτικές επιδράσεις των Th17 κυττάρων (Souza και συν, 2005).

Μέρος Β': Πειραματικό Μέρος

ΜΕΡΟΣ Β' ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

2.1 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν η συσχέτιση του εντερικού μικροβιόκοσμου με τη διατροφική πρόσληψη ασθενών με ενεργή ΙΦΝΕ. Η συγκεκριμένη εργασία αποτελεί τμήμα μιας κλινικής δοκιμής (Clinical Trials.gov Identifier: NCT02796339) κατά την οποία διερευνήθηκε η επίδραση ενός φυσικού συμπληρώματος διατροφής στην κλινική πορεία της ΙΦΝΕ.

2.2 Σχεδιασμός μελέτης

Η παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε έχοντας ως γνώμονα το γεγονός ότι οι αλλαγές στον εντερικό μικροβιόκοσμο (δυσβίωση), με αύξηση των παθογόνων και μείωση των ευεργετικών προς το έντερο πληθυσμών, φαίνεται να αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες στην παθοφυσιολογία της ΙΦΝΕ (Kostic και συν, 2014). Μία από τις βασικές αιτίες των μεταβολών αυτών αποτελεί η διατροφή, τρόφιμα και θρεπτικά συστατικά, καθότι έχει φανεί ότι καθορίζει τη σύσταση του ανθρώπινου εντερικού μικροβιόκοσμου (Khalili και συν, 2018). Έτσι, έγινε προσπάθεια ταυτοποίησης και ποσοτικοποίησης των μικροοργανισμών του εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που έλαβαν μέρος στη μελέτη μέσω 16S rRNA sequencing και συσχέτιση αυτών με διατροφικούς παράγοντες προκειμένου να διαπιστωθεί η πιθανή επίδραση των τελευταίων στη σύσταση του εντερικού μικροβιόκοσμου. Η ερευνητική ομάδα της μελέτης πλαισιώνεται από Διαιτολόγους-Διατροφολόγους, Γαστρεντερολόγους και Βιολόγους.

2.3 Στάδια μελέτης

Για τη διεξαγωγή της μελέτης, το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές που ορίζονται από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989).

2.3.1 Στρατολόγηση εθελοντών

Στα πλαίσια της μελέτης IBD-GR, στρατολογήθηκαν ενήλικες ασθενείς με διαπιστωμένη ΙΦΝΕ, νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα, είτε σε φάση ύφεσης είτε έξαρσης. Οι ασθενείς επικοινωνούσαν και δήλωναν το ενδιαφέρον τους στην ερευνητική ομάδα, οπότε και ορίζονταν συνεδρία στο χώρο του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για περαιτέρω ενημέρωση. Εκεί ενημερώνονταν αναλυτικά για το σκοπό της μελέτης, τη χρονική διάρκεια αυτής, τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη, καθώς και τις απαιτούμενες αναλύσεις.

Κριτήρια επιλογής:

- Ηλικία: 18-65 ετών
- Διαγνωσμένη ΙΦΝΕ

Κριτήρια Αποκλεισμού:

- Εντερική ή παρεντερική διατροφή
- Κατάχρηση φαρμάκων
- Χρήση κανναβινοειδών και μη ναρκωτικών ουσιών
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων
- Χορτοφαγία ή μακροβιοτική δίαιτα πριν και κατά την διάρκεια της μελέτης
- Ομοιοπαθητική
- Καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, ιστορικό απόφραξης του μυοκαρδίου, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο
- Ψυχιατρικές Διαταραχές
- Εγκυμοσύνη, θηλασμός
- Πεπτικό έλκος ή καρκίνος του γαστρεντερικού

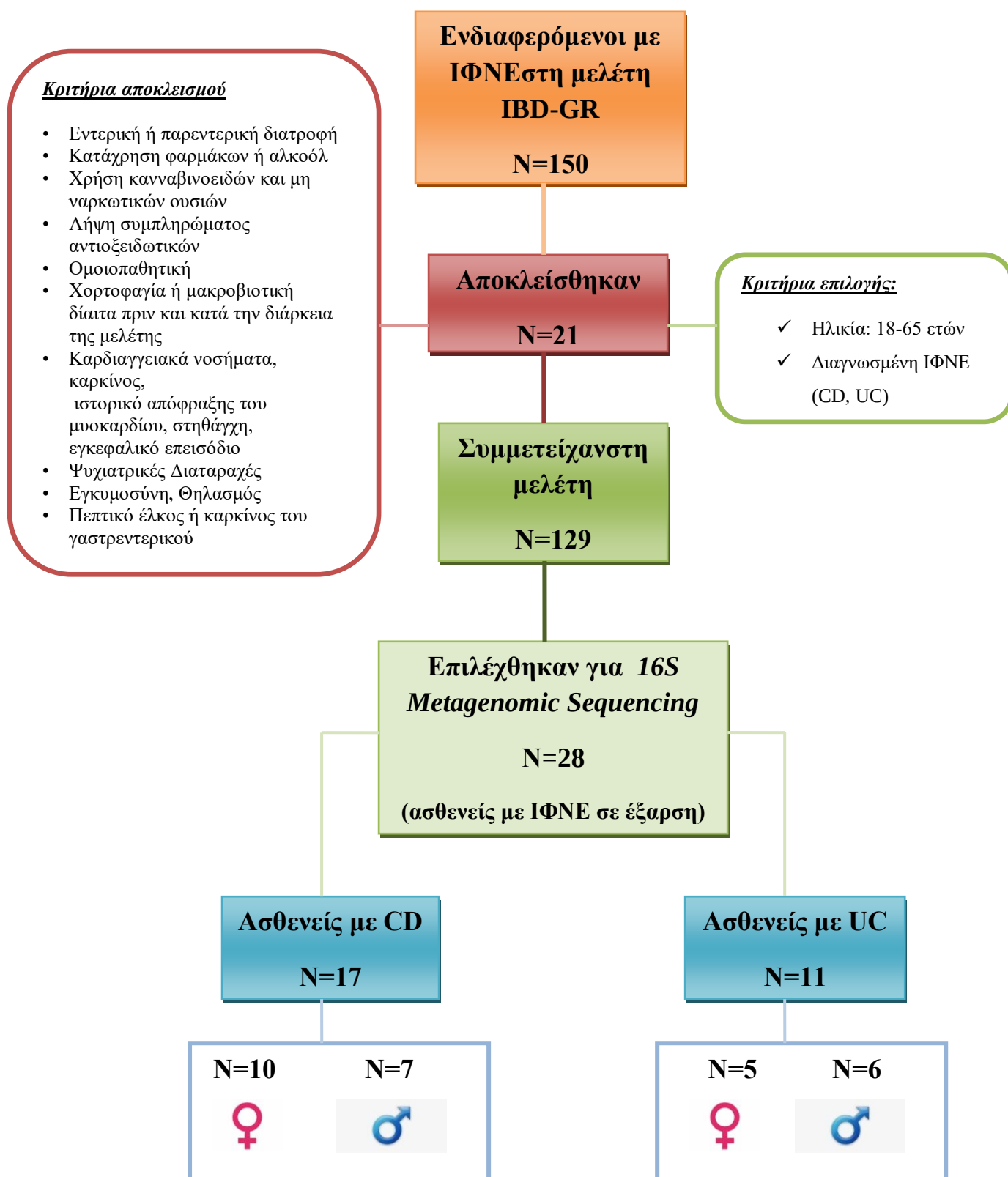
Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω κριτήρια, οι ασθενείς που επιθυμούν να συμμετέχουν στη μελέτη συναινούν εγγράφως για τη συμμετοχή τους και ενσωματώνονται σε αυτή (βλέπε παράρτημα, σελ. 100-101).

Για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας, μελετήθηκαν οι ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα σε ενεργή φάση. Η ενεργότητα της ΙΦΝΕ αξιολογήθηκε με τη βοήθεια ειδικών εργαλείων. Η ενεργότητα της νόσου Crohn αξιολογήθηκε με το δείκτη ενεργότητας Harvey & Bradshaw, σύμφωνα με τον οποίον τιμές πάνω από 4 ή κάτω από 4 σημαίνουν έξαρση και ύφεση της νόσου, αντίστοιχα. Για την ελκώδη κολίτιδα η εκτίμηση της ενεργότητας έγινε με τη χρήση του δείκτη της κλινικής Mayo από το σκορ του οποίου οι ασθενείς κατατάσσονται στις εξής κατηγορίες ενεργότητας: ύφεση= σκορ μέχρι 2, ήπια ενεργότητα= σκορ 3-5, μέτρια ενεργότητα= σκορ 6-10, σοβαρή ενεργότητα= σκορ 11-12 . (βλέπε παράρτημα σελ. 92-93)

Από το σύνολο των 150 ασθενών με ΙΦΝΕ που δήλωσαν ενδιαφέρον στη μελέτη IBD-GR, επιλέχθηκαν 28 άτομα με ενεργή νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα (N=17 με νόσο Crohn, N=11 με ελκώδη κολίτιδα) με βάση τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού για την παρούσα

εργασία για ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση του εντερικού τους μικροβιόκοσμου με την εφαρμογή του πρωτόκολλου '16S Metagenomic Sequencing'.

Στο **Σχήμα 1** παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών.



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών

2.3.2. Διαδικασία παρέμβασης

Κατά την επίσκεψη των ασθενών στην αρχή της παρέμβασης ακολουθούνταν η εξής διαδικασία:

- α) Ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τη μελέτη και υπογραφή αυτών στο δελτίο συγκατάθεσης.
- β) Λήψη ιατρικού ιστορικού από τους εξειδικευμένους γαστρεντερολόγους της ερευνητικής ομάδας. Το ιστορικό ήταν πλήρες και περιλάμβανε τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, συνήθειες που επηρεάζουν τις νόσους και ένα λεπτομερές ιστορικό της νόσου σχετικά με την ηλικία διάγνωσης και έναρξης της νόσου, τη διάρκεια αυτής, την ενεργότητα και την περιοχή εντόπισης, τα συμπτώματα και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις.
- γ) Λήψη διατροφικού ιστορικού από τους καλά εκπαιδευμένους Διαιτολόγους-Διατροφολόγους της ερευνητικής ομάδας με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και ανάκλησης εικοσιτετραώρου. (βλέπε παράρτημα σελ. 88-91)
- δ) Λήψη ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). (βλέπε παράρτημα σελ. 94-99)
- ε) Λήψη κοπράνων για την ταυτοποίηση και την ποσοτικοποίηση του εντερικού μικροβιοκόσμου.

2.4 Εργαστηριακές αναλύσεις

Ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση του εντερικού μικροβιόκοσμου: Για το σκοπό αυτό έγινε λήψη κοπράνων σε OMNIgene gut tubes, απομόνωση DNA από τα δείγματα κοπράνων, χρήση του DNA για το πρωτόκολλο 16S rRNA gene Metagenomic Sequencing Library Preparation (Cod. 15044223 Rev. A) και ανάλυση των αποτελεσμάτων μέσω μεθόδων και προγραμμάτων βιοπληροφορικής.

Διατροφική ανάλυση: Ανάλυση της διατροφής των ασθενών σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά με το πρόγραμμα Nutritionist Pro.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Απομόνωση και αλληλούχιση μικροβιακού DNA από δείγμα κοπράνων.

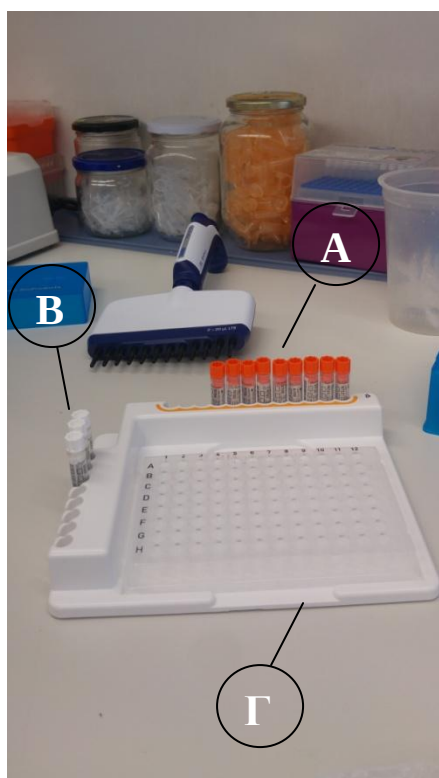
Η απομόνωση του DNA από τα δείγματα κοπράνων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο Repeated Bead Beating Plus Column (RBB+C), αφού αρχικά τροποποιήθηκε για εφαρμογές στον ανθρώπινο εντερικό μικροβιόκοσμο (Mitsou και συν, 2017). Το πρωτόκολλο αυτό στηρίζεται στη συνδυαστική χρήση εμπορικών στηλών απομόνωσης DNA από κόπρανα (QIAamp® DNA Mini Kit; QIAGEN 44 GmbH, Germany) και μηχανικής λύσης. Το

απομονωμένο DNA χρησιμοποιήθηκε στη συγκέντρωση 5 ng/μl σε 10 mM Tris (pH 8.5) για το πρωτόκολλο της Illumina για το 16S rRNA gene Metagenomic Sequencing Library Preparation (Cod. 15044223 Rev. A). Η ενίσχυση με PCR και η προετοιμασία βιβλιοθηκών εφαρμόστηκαν σύμφωνα με το παραπάνω πρωτόκολλο. Οι υποκινητές της PCR που στοχεύουν τις περιοχές V3 και V4 του 16S rRNA γονιδίου σχεδιάστηκαν σύμφωνα με τον Klindworth (Klindworth και συν., 2013) και είναι οι ακόλουθοι:

Forward 5' TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTAC
GGGNGGCWGCA-G3'

Reverse 5' GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVG
GGTATCTAATCC3'

Στους υποκινητές είναι προσαρτημένες adapter overhanging ακολουθίες, ειδικές για το γονίδιο αλληλουχίες συμβατές με τους ειδικούς δείκτες (index 1, index 2) που περιέχονται στο Illumina Nextera XT Index kit (FC-131-1096). Οι δείκτες οργανώθηκαν στο TruSeq Index Plate Fixture ακολουθώντας τη σειρά όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (**Εικόνα 13**).



Εικόνα13. TruSeq Index Plate Fixture

Α. Index 1 (i7)

Β. Index 2 (i5)

Γ. Nextera Amplicon Plate (NAP)

Η ενίσχυση του 16S rRNA γονιδίου έγινε με την εφαρμογή δύο PCR σε θερμικό κυκλοποιητή (**Εικόνα 14**); η πρώτη μετά την προσθήκη των δύο υποκινητών (P5, P7) και η δεύτερη μετά την προσθήκη των δεικτών. Οι συνθήκες κάτω από τις οποίες διεξήχθησαν οι PCR αναγράφονται παρακάτω:

PCR 1

- 95°C για 3 λεπτά
- 25 κύκλοι από 95°C για 30'', 55°C για 30'', 72°C για 30''
- 72°C για 5 λεπτά
- Διατήρηση στους 4°C

PCR 2

- 95°C για 3 λεπτά
- 8 κύκλοι από 95°C για 30'', 55°C για 30'', 72°C για 30''
- 72°C για 5 λεπτά
- Διατήρηση στους 4°C

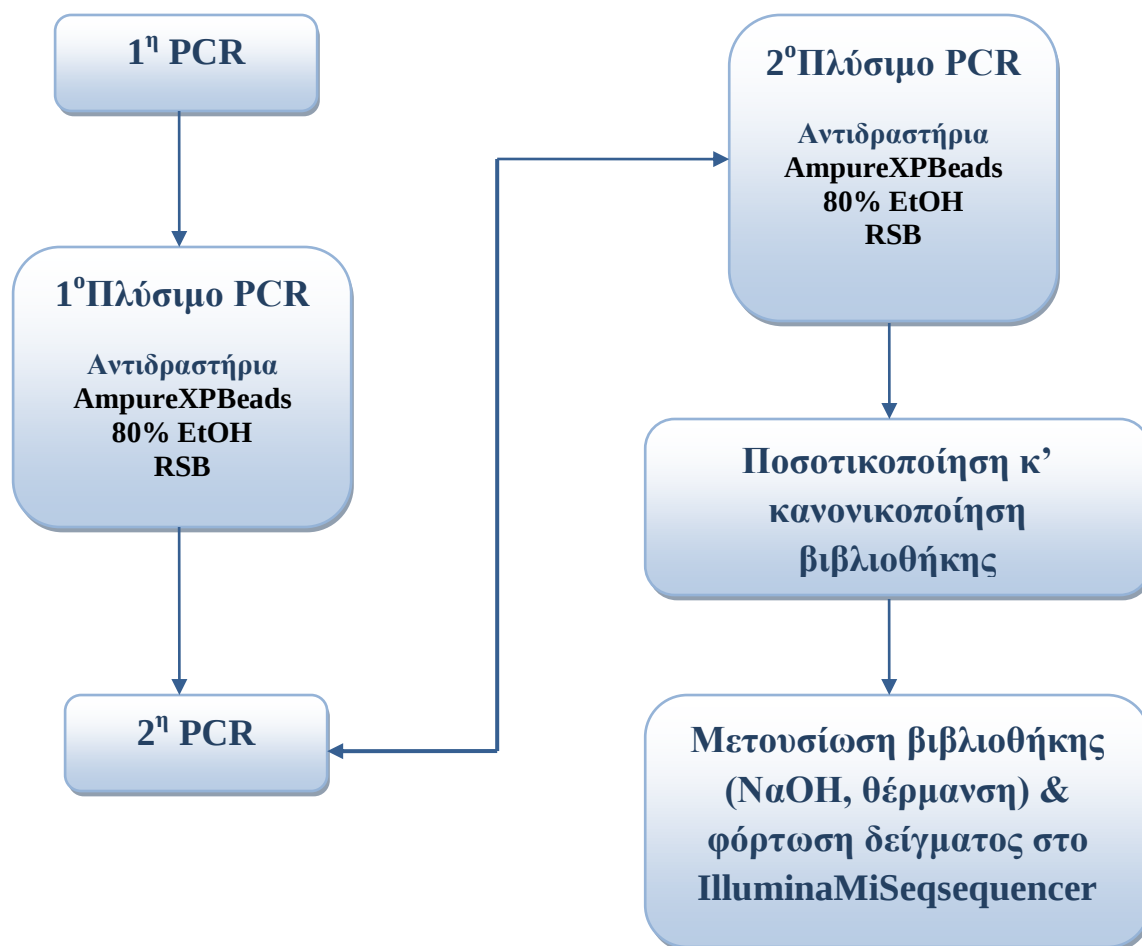


Εικόνα 14. Θερμικός κυκλοποιητής

Μετά από κάθε PCR ακολούθησε πλύσιμο των amplicons με τη χρήση AMPure XP μαγνητικών σφαιριδία (Agencourt AMPure XP 60ml kit) και 80% αιθανόλης (EtOH) για την απομάκρυνση ελεύθερων υποκινητών και τυχόν υπολειμμάτων. Μετά την ενίσχυση του 16S rRNA γονιδίου, τα amplicons πολλαπλασιάστηκαν και 1μl από το pool αυτών έτρεξε σε Bioanalyzer DNA 1000 τσιπ για την επαλήθευση του μεγέθους των amplicons (~550 bp). Σημειώνεται ότι η συγκέντρωση του pool που καθορίζεται από το Agilent Technologies 2100 Bioanalyzer πρέπει να είναι μικρότερη από 3ng/μl, οπότε και γίνεται η απαιτούμενη αραιώση με καθαρό νερό ή 10 mM Tris (pH 8.5) στην περίπτωση που η συγκέντρωση είναι υψηλότερη. Με τους κατάλληλους υπολογισμούς η συγκέντρωση αυτή μετατρέπεται σε nM. Η τελική βιβλιοθήκη σύμφωνα με το πρωτόκολλο πρέπει να έχει συγκέντρωση στα 4nM.

Έπειτα από την επαλήθευση του μεγέθους και τη μετουσίωση των βιβλιοθηκών με 0.2N NaOH και θέρμανση, οι βιβλιοθήκες αλληλουχήθηκαν στο Illumina MiSeq sequencer σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή σε 2x300 κύκλους paired-end run (MiSeq Reagent kit v3 MS-102-3001).

Στο **Σχήμα 2** παρατίθενται το διάγραμμα ροής της προετοιμασίας της 16S βιβλιοθήκης.



Σχήμα 2. Διάγραμμα ροής προετοιμασίας 16 S βιβλιοθήκης

3.2 Ανάλυση αποτελεσμάτων μέσω προγραμμάτων βιοπληροφορικής.

Η αξιολόγηση ποιότητας των αναλύσεων αλληλούχισης πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα prinseq-lite (Schmeider & Edwards, 2011) λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ακόλουθες παραμέτρους: ελάχιστο μήκος (min_length) 50 νουκλεοτίδια και κατωφλική τιμή ποιότητας τα 30 νουκλεοτίδια από το 3'-άκρο (trim_qual_right), με μια μέση τιμή ποιότητας (trim_qual_type) να υπολογίζεται στα 20 νουκλεοτίδια (min=0, max=40 νουκλεοτίδια) (trim_qual_window). Μετά το φιλτράρισμα και την αφαίρεση των χαμηλής ποιότητας και μικρού μήκους αλληλουχιών (trimming), οι αλληλουχίες αναλύθηκαν με τη χρήση της πλατφόρμας qiime2

(Caporaso και συν, 2010). Η αποδέσμευση των αλληλουχιών, η ένωση των ζευγαρωμένων άκρων (paired-ends) και η απομάκρυνση των περιοχών που ταιριάζουν με παραπάνω από μία περιοχές της αλληλουχίας (chimera) πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό DADA2 (Callahan και συν, 2016). Οι ταξινομικές συσχετίσεις των αλληλουχιών προσδιορίστηκαν μέσω του Naïve Bayesian ταξινομητή, που είναι ενσωματωμένος στο qiime2 χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων SILVA_release_132 (Quast και συν, 2013).

3.3 Προσδιορισμός ποικιλομορφίας και σύστασης εντερικού μικροβιόκοσμου

Ομάδες αλληλουχιών με 100% ομοιότητα λήφθηκαν και θεωρήθηκαν ως λειτουργικές ταξινομικές μονάδες (Operational Taxonomic Units, OTUs) για περαιτέρω αναλύσεις. Οι καμπύλες εξομάλυνσης και οι μετρήσεις της ποικιλομορφίας λαμβάνονται μέσω της πλατφόρμας qiime2. Η μεταβολή στη σύσταση του μικροβιόκοσμου μεταξύ των θεραπειών παρατηρήθηκε μέσω της ομαδοποίησης και της κύριας ανάλυσης συστατικών (Principal Component Analysis, PCoA) χρησιμοποιώντας φυλογενετικές και μη φυλογενετικές μετρήσεις, συμπεριλαμβανομένων των Jaccard, Bray-Curtis and UniFrac αποστάσεων. Δοκιμές Wilcoxon και Kruskal-Wallis διεξήχθησαν για τη σύγκριση της ποικιλομορφίας και της αφθονίας ειδικών βακτηριακών τάξεων μεταξύ των διαφορετικών δειγμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω του στατιστικού πακέτου SPSS Statistics, version 21 (SPSS Inc, Chicago IL). Ο έλεγχος κανονικότητας των υπό εξέταση μεταβλητών στην παρούσα εργασία έγινε κατά Shapiro-Wilk. Για τον έλεγχο συσχέτισης μεταξύ δύο ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε έλεγχος κατά Pearson για τις παραμετρικές και κατά Spearman για τις μη παραμετρικές. Για όσες παραμέτρους εμφανίζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή αυτής της σχέσης. Η σύγκριση των μέσων όρων δύο ομάδων για παραμετρικές μεταβλητές πραγματοποιήθηκε με Independent Sample T-test ενώ για τις μη παραμετρικές ακολουθήθηκε το Mann-Whitney test. Οι ποσοτικές παράμετροι παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (Mean $\pm$ SD), ενώ οι ποιοτικές παράμετροι παρουσιάζονται ως σχετικές συχνότητες. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p\text{value} < 0.05$.

Μέρος Γ': Αποτελέσματα- Συζήτηση

ΜΕΡΟΣ Γ': ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο Κεφάλαιο 2 παρουσιάστηκε το διάγραμμα ροής των ασθενών της μελέτης (Σχήμα 1). Σύμφωνα με αυτό, από το σύνολο των 150 ασθενών με ΙΦΝΕ που δήλωσαν ενδιαφέρον για συμμετοχή στη μελέτη IBD-GR, συμμετείχαν τελικά οι 129, από τους οποίους μόνο οι 28 ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα επιλέχθηκαν να ενταχθούν στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Από το σύνολο αυτού του δείγματος οι 17 ήταν ασθενείς με νόσο Crohn (N=7 άντρες, N=10 γυναίκες) και οι 11 ήταν ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (N=6 άντρες, N=5 γυναίκες) με παρόμοιο μέσο όρο ηλικίας; $39,1 \pm 13,3$ έτη για τους πρώτους και $40,1 \pm 15,8$ έτη για τους δεύτερους. Όπως παρουσιάζεται και στον **Πίνακα 1** από τους χαρακτηριστικούς για την εκάστοτε νόσο δείκτες ενεργότητας, αποδεικνύεται ότι τόσο η νόσο Crohn (Harvey & Bradshaw= $7,6 \pm 2,5$) όσο και η ελκώδη κολίτιδα (δείκτης Mayo= $4,2 \pm 2,3$) βρίσκονται στην ενεργή μορφή τους, ενώ και οι δύο ομάδες ασθενών αποτυπώνουν παρόμοια ποιότητα ζωής, όπως εκτιμήθηκε από το χαρακτηριστικό ερωτηματολόγιο IBDQ.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και σύγκριση των μέσων όρων της ηλικίας, του BMI και του IBDQ σε ασθενείς με νόσο Crohn (CD) και ελκώδη κολίτιδα (UC)

		UC (N=11)	CD (N=17)	p value
		Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Φύλο	Άντρες	6	7	
	Γυναίκες	5	10	
Ηλικία (έτη)		$39,1 \pm 13,3$	$40,1 \pm 15,8$	0,868
BMI (kg/m ²)		$26,3 \pm 9,0$	$23,2 \pm 5,5$	0,265
Εκπαίδευση	A' βάθμια	27,2%	11,8%	
	B' βάθμια	9%	11,8%	
	Γ' βάθμια	63,6%	76,4%	
Οικογενειακή	Έγγαμος	45,5%	53%	

κατάσταση	Άγαμος	45,5%	47%	
	Διαζευγμένος	9%	0	
Κάπνισμα	Ναι	27,2%	35,3%	
	Όχι	72,8%	64,7%	
IBDQ		130,3 ± 28,4	139,1 ± 40,9	0,538
Harvey Bradshaw		-	7,6 ± 2,5	
Δείκτης Mayo		4,2 ± 2,3	-	

Συγκρίνοντας τα ποσοστά των τεσσάρων πιο συχνά παρατηρούμενων φύλων μεταξύ των ασθενών με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα τρία από αυτά. Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 2** τα ποσοστά των φύλων Bacteroidetes και Proteobacteria είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στη νόσο Crohn; $6,8\% \pm 7,4$ έναντι $1,9\% \pm 0,8$ ($p=0,009$) στην ελκώδη κολίτιδα για το φύλο Proteobacteria και $36,2\% \pm 9,5$ έναντι $27,1\% \pm 7,2$ ($p=0,015$) για το Bacteroidetes. Η διαφορά αυτή μεταξύ νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας επιβεβαιώνει τα ευρήματα του Man και των συνεργατών του που αναφέρουν αύξηση στα φύλα Bacteroidetes και Proteobacteria με παράλληλη μείωση σε γένη του φύλου Firmicutes σε ασθενείς με νόσο Crohn (Man και συν, 2011). Σε ότι αφορά το φύλο Actinobacteria παρουσιάστηκε σημαντικά περισσότερο σε αφθονία στην ελκώδη κολίτιδα ($10,8\% \pm 7,8$) συγκριτικά με αυτήν στη νόσο Crohn ($3,8\% \pm 3,5$). Το αποτέλεσμα αυτό δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρο σε άλλες βιβλιογραφίες ωστόσο η μικρότερη αφθονία στο φύλο αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με νόσο Crohn ενδεχομένως να οφείλεται στη μέχρι τώρα συχνά παρατηρούμενη μείωση σε διάφορα γένη που ανήκουν στα Actinobacteria, όπως το *Bifidobacterium* (Imhann και συν, 2016, Halfvarson και συν, 2017). Εξάλλου, μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα και στην ποικιλομορφία αυτού συμβαίνουν σε χαμηλότερο βαθμό στην ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με τη νόσο Crohn (Andoh και συν, 2011).

Πίνακας 2. Σύγκριση των μέσων όρων του ποσοστού των φύλων στους ασθενείς με νόσο Crohn (CD) και ελκώδη κολίτιδα (UC).

Φύλο	UC (N=11)	CD (N=17)	p value
	Ποσοστό (%)	Ποσοστό (%)	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Actinobacteria	10,8 $\pm$ 7,8	3,8 $\pm$ 3,5	0,005*
Bacteroidetes	27,1 $\pm$ 7,2	36,2 $\pm$ 9,5	0,015*
Firmicutes	59,8 $\pm$ 7,8	52,4 $\pm$ 11,5	0,072
Proteobacteria	1,9 $\pm$ 0,8	6,8 $\pm$ 7,4	0,009*

Στον παραπάνω πίνακα (**Πίνακας 2**), εκτός από τις σημαντικές διαφορές στα ποσοστά των παρατηρούμενων φύλων μεταξύ των ασθενών με νόσο Crohn και αυτών με ελκώδη κολίτιδα, είναι διακριτή η αφθονία των Bacteroidetes και Firmicutes και στις δύο κατηγορίες ασθενών. Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξε και ο Imhann και οι συνεργάτες του, το 2018, που εξέτασαν τη σύσταση του εντερικού μικροβιόκοσμου σε δείγματα κοπράνων σε 313 ασθενείς με ΙΦΝΕ και 582 υγιείς. Είναι γνωστό, εξάλλου, ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των βακτηρίων ανήκει στα φύλα Bacteroidetes και Firmicutes, ενώ τα φύλα Actinobacteria και Proteobacteria απαντώνται λιγότερο (Eckburg και συν, 2005). Γι' αυτό και παρουσιάζονται μικρότερα ποσοστά στα δύο τελευταία φύλα συγκριτικά με τα δύο πρώτα.

Έπειτα, έγινε έλεγχος συσχέτισης μεταξύ των τεσσάρων παρατηρούμενων φύλων. Στους **Πίνακες 3, 4 και 5** παρουσιάζονται τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Όπως διακρίνουμε από τον **Πίνακα 3** υπάρχει μία σημαντική και ισχυρή αρνητική συσχέτιση ($\Sigma\Sigma=-0,726$, $p=0,000$) μεταξύ των Actinobacteria και Bacteroidetes και μία σημαντική και αρνητική συσχέτιση ($\Sigma\Sigma=-0,446$, $p=0,017$) μεταξύ των Actinobacteria και Proteobacteria. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να μη συμβαδίζει με την πλειοψηφία της βιβλιογραφίας που δηλώνει μικρή αύξηση της αφθονίας των Actinobacteria, ως αεροανθεκτικά τάξα, παράλληλα με αυτήν των Proteobacteria και Bacteroidetes στους ασθενείς με ΙΦΝΕ εξαιτίας της οξειδωτικής κατάστασης που υφίσταται κατά τη φλεγμονή (Νίκαι συν, 2017, Walujkar και συν, 2014). Ωστόσο, στην πρόσφατη μελέτη του Imhann παρατηρήθηκε μείωση στα Actinobacteria και αύξηση στα Bacteroidetes και Proteobacteria σε ασθενείς με νόσο Crohn (Imhann και συν, 2018), ενώ επίσης μείωση στα Actinobacteria και αύξηση στα Proteobacteria είχε παρατηρήσει νωρίτερα, το 2014, ο Gevers και οι συνεργάτες του (Gevers και συν, 2014).

Πίνακας 3. Έλεγχος συσχέτισης του ποσοστού του φύλου Actinobacteria με τα άλλα παρατηρούμενα φύλα

Φύλο		Actinobacteria	p value
Bacteroidetes	Συντελεστής συσχέτισης (ΣΣ)	-0,726	<0,01
Proteobacteria		-0,446	0,017

Στους Πίνακες 4 και 5 διακρίνεται η στατιστικά σημαντική ισχυρή και αρνητική συσχέτιση του φύλου Firmicutes με τα Bacteroidetes (ΣΣ= -0,782, p=0,000) και Proteobacteria (ΣΣ= -0,664, p=0,000). Μπορεί τα Firmicutes όσο και τα Bacteroidetes να βρίσκονται σε αφθονία στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (Imhann και συν, 2018), ωστόσο παρουσιάζουν αντίστροφη σχέση. Πολλά από τα ευεργετικά στελέχη που ανήκουν στο φύλο Firmicutes και έχουν αντιφλεγμονώδη δράση ή επάγουν την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, είδη του γένους *Clostridium* κ.α), παρουσιάζουν σημαντική μείωση στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (Halvarson και συν, 2017, Gevers και συν, 2014) και ιδιαίτερα στους πάσχοντες από νόσο Crohn (Rapoza και συν, 2017). Αντίθετα, τόσο το φύλο Bacteroidetes και κυρίως το γένος *Bacteroides* όσο και το φύλο Proteobacteria και κυρίως γένη της οικογένειας Enterobacteriaceae (Halvarson και συν, 2017, Takahashi και συν, 2016, Khalili και συν, 2018), εντοπίζονται αυξημένα και φαίνεται να εμπλέκονται στη σοβαρότητα της νόσου. Τέλος, η μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ Bacteroidetes και Proteobacteria (p=0,02) που φαίνεται στον Πίνακα 4, επαληθεύει την ταυτόχρονη αύξηση των δύο προαναφερόμενων φύλων στον εντερικό μικροβιόκοσμο των ασθενών με ΙΦΝΕ.

Πίνακας 4. Έλεγχος συσχέτισης του ποσοστού του φύλου Bacteroidetes με τα άλλα παρατηρούμενα φύλα

Φύλο		Bacteroidetes	Pvalue
Actinobacteria	Συντελεστής συσχέτισης (ΣΣ)	-0,726	<0,01
Proteobacteria		0,559	0,02
Firmicutes		-0,782	<0,01

Πίνακας 5. Έλεγχος συσχέτισης του ποσοστού του φύλου Firmicutes με τα άλλα παρατηρούμενα φύλα

Φύλο		Firmicutes	Pvalue
Bacteroidetes	Συντελεστής	-0,782	<0,01

Proteobacteria	συσχέτισης (ΣΣ)	-0,664	<0,01
-----------------------	----------------------------	---------------	-----------------

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των διαφόρων μελετών, συμπεριλαμβανομένου και της συγκεκριμένης εργασίας, σχετικά με τις αλλαγές στη σύσταση και στην ποικιλομορφία των μικροοργανισμών του εντέρου των πασχόντων από ΙΦΝΕ μπορεί να οφείλονται σε αρκετούς παράγοντες, όπως: 1) η πηγή του δείγματος (κόπρανα ή βιοψία), 2) ο εντοπισμός της νόσου (κόλον ή ειλεός για CD), 3) η ενεργότητα της νόσου (ισχυρή ή μέτρια ή ύφεση), 4) η φαρμακευτική αγωγή, 4) η διατροφή, 5) το κάπνισμα ακόμα και 6) οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση του μικροβιώματος (Matsuoka & Kanai, 2015). Σε ότι αφορά τον εντοπισμό της νόσου Crohn, το εντερικό μικροβίωμα των ασθενών με CD εντοπισμένη στο κόλον εμφανίζει διαφορές με αυτό της εντοπισμένης στον ειλεό CD, με τη μείωση στην αποικιομορφία να σχετίζεται με την τελευταία (Imhann και συν, 2018). Διαφορές στα κυρίαρχα τάξα του εντέρου έχουν παρατηρηθεί, επίσης, και ανάμεσα στα διαφορετικά στάδια ενεργότητας της νόσου, με μία αδρή διαστρωμάτωση των OTUs να διακρίνεται στην ήπιας και μέτριας ενεργότητας ελκώδη κολίτιδα συγκριτικά με τη σοβαρά ενεργή νόσο (Matsuoka & Kanai, 2015). Τέλος, η υπεροχή των πληθυσμών του βλεννογόνου που εντοπίζονται στις βιοψίες στον ειλεό και στο ορθό έναντι αυτών που εντοπίζονται στα δείγματα κοπράνων (Gevers και συν, 2014), οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα των βιοψιών μπορούν να προσδώσουν μία καλύτερη εικόνα για τις διαδικασίες της δυσβίωσης και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ξενιστή-μικροβίων (Dolan & Chang, 2017).

Έπειτα, ακολούθησε έλεγχος συσχέτισης των διαφόρων φύλων με τους διατροφικούς παράγοντες (μακρο- και μικρο-θρεπτικά συστατικά, βιταμίνες, διαιτητικές ίνες, σάκχαρα και ιχνοστοιχεία), όπως προέκυψαν από τη διατροφική ανάλυση του Ερωτηματολογίου Συχνότητας Τροφίμων (FFQ) και της ανάκλησης 24ώρου που λήφθηκαν από τους εθελοντές. Στους **Πίνακες 6 και 7** αποτυπώνονται τα αποτελέσματα των στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων ($p < 0,05$).

Πίνακας 6. Έλεγχος συσχέτισης των φύλων με τους διατροφικούς παράγοντες (SFA 4, 6, 8, 10, 12, 14)

	Διατροφικοί παράγοντες											
	Κορεσμένα Λ.Ο. (Saturated Fatty Acids, SFA)											
	SFA 4		SFA 6		SFA 8		SFA 10		SFA 12		SFA 14	
Φύλο	Σ.Σ	P	Σ.Σ	P	Σ.Σ	P	Σ.Σ	P	Σ.Σ	p	Σ.Σ	p
Proteobacteria	0,408	0,031	0,395	0,038	0,411	0,03	0,406	0,032	0,469	0,012	0,456	0,015
Firmicutes											-0,383	0,044

Όπως διακρίνεται από τον **Πίνακα 6**, όλα τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA 4, 6, 8, 10, 12 και 14) εμφανίζουν σημαντική και μέτρια θετική συσχέτιση με τα gram-αρνητικά βακτήρια του φύλου Proteobacteria, ενώ μόνο το SFA 14 σχετίζεται μετρίως αρνητικά με το φύλο Firmicutes ($\Sigma\Sigma = -0,383$, $p=0,044$).

Η αύξηση των Proteobacteria με την κατανάλωση των κορεσμένων λιπαρών οξέων που παρατηρήθηκε στη συγκεκριμένη εργασία επαληθεύει τα ευρήματα και άλλων μελετών. Μία διατροφή πλούσια σε λίπος, κυρίως κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα, που περιέχονται κατά βάση στο κρέας, στο βούτυρο, σε πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα και επεξεργασμένα τρόφιμα, συνδέεται με μεταβολές στο προφίλ των φωσφολιπιδίων και στα βακτηριακά τάξα του εντέρου, τονίζοντας την πολύπλοκη αλληλεπίδραση ξενιστή-εντερικών μικροβίων ως απάντηση στην υψηλή πρόσληψη λίπους (David και συν, 2014). Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων προκάλεσε αλλαγές στον εντερικό μικροβιόκοσμο IL-10 knockout πειραματικών μοντέλων, με αύξηση του παθογόνου είδους *Bilophila wadsworthia*, που ανήκει στο φύλο Proteobacteria (Devkota και συν, 2012). Στις προαναφερόμενες αρνητικές επιδράσεις των SFA μπορεί να οφείλεται και η αρνητική συσχέτιση του SFA14 με τα Firmicutes, πολλά ευεργετικά γένη των οποίων εμφανίζουν μείωση στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Πίνακας 7. Έλεγχος συσχέτισης των φύλων με τους διατροφικούς παράγοντες (PUFA 22:5, DHA, μαλτόζη και B6)

	Διατροφικοί παράγοντες							
	Πολυακόρεστα Λ.Ο.				Μικροθρεπτικά		Βιταμίνες	
	22:5		DHA		Μαλτόζη		Πυριδοξίνη (B6)	
Φύλο	$\Sigma\Sigma$	p	$\Sigma\Sigma$	p	$\Sigma\Sigma$	P	$\Sigma\Sigma$	P
Proteobacteria			-0,406	0,032	0,389	0,04		
Firmicutes	0,376	0,044					0,383	0,044

Σε ότι αφορά τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, παρατηρήθηκε μέτρια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των DHA και των Proteobacteria ($\Sigma\Sigma = -0,406$, $p=0,032$), ενώ μεταξύ του πολυακόρεστου λιπαρού οξέος 22:5 ($\omega-3$) και των Firmicutes η συσχέτιση βρέθηκε θετική και μέτρια ($\Sigma\Sigma = 0,376$, $p=0,044$) (**Πίνακας 7**). Φάνηκε, δηλαδή, ότι η διαιτητική κατανάλωση $\omega-3$ πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, που έχουν απασχολήσει πολλάκις τους ερευνητές για την αντιφλεγμονώδη δράση τους απέναντι στην ΙΦΝΕ, ίσως ρυθμίζουν και τον εντερικό μικροβιόκοσμο των ασθενών

αυτών, μειώνοντας την αφθονία των παθογόνων πληθυσμών του φύλου Proteobacteria και αυξάνοντας αυτήν των ευεργετικών για το έντερο πληθυσμών του φύλου Firmicutes. Ως εκ τούτου, έχει αναφερθεί ότι η προστατευτική αντιφλεγμονώδης δράση των ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να συνδέεται με διάφορα μόρια, όπως οι ρεζολβίνες, οι προτεκτίνες και οι μαρεσίνες, οι οποίες αντιδρούν στη σχετιζόμενη με την ΙΦΝΕ δυσβίωση (Serhan, 2014) προάγοντας την κατάργηση των προφλεγμονωδών γονιδίων (Scaiaoli και συν, 2017).

Ακόμη, στον **Πίνακα 7** διακρίνεται στατιστικά σημαντική, θετική και μέτρια συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης μαλτόζης και του φύλου Proteobacteria ($\Sigma\Sigma=0,389$, $p=004$). Η μαλτόζη, γνωστή ως δισακχαρίτης, είναι ένα σάκχαρο που χρησιμοποιείται συχνά σε αρτοποιήματα και διάφορα γλυκά, στα αλκοολούχα ποτά και στα αναψυκτικά, καθώς επίσης και σε προϊόντα χωρίς ζάχαρη, αντικαθιστώντας την τελευταία (Kakodkar και συν, 2015). Η Zhernakova και οι συνεργάτες, της, το 2016, συμπέραναν ότι μία δίαιτα πλούσια σε θερμιδικό περιεχόμενο και ζαχαρούχα αφεψήματα συσχετίζεται αρνητικά με την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιόκοσμου, ενώ το 2018 ο Rodriguez-Palacios κατέληξε στο ότι τα τεχνητά γλυκαντικά φαίνεται να προάγουν την εντερική δυσβίωση ενισχύοντας την εξάπλωση των Proteobacteria και αυξάνοντας τη διείσδυση των βακτηρίων σε CD πειραματικά μοντέλα. Έτσι, μπορεί να δικαιολογηθεί και η παρατηρούμενη θετική συσχέτιση ανάμεσα στα Proteobacteria και στην κατανάλωση μαλτόζης.

Σε συνέχεια με τα παραπάνω, σημαντικά θετική συσχέτιση με τα Firmicutes παρουσιάζει και η διαιτητική πρόσληψη της B6 ($\Sigma\Sigma=0,383$, $p=0,044$) (**Πίνακας 7**). Ο συχνά μειωμένος πληθυσμός των ευεργετικών βακτηρίων που ανήκουν στο φύλο Firmicutes φαίνεται να αυξάνεται σχετικά με την κατανάλωση της πυριδοξίνης στους ΙΦΝΕ ασθενείς. Είναι γνωστό ότι στην ΙΦΝΕ η έλλειψη μικροθρεπτικών συστατικών συμπεριλαμβανομένων των λιποδιαλυτών και υδατοδιαλυτών βιταμινών, των ηλεκτρολυτών και των ιχνοστοιχείων αποτελεί κοινό πρόβλημα και σχετίζεται με την πολύπλοκη πορεία της νόσου. Γι' αυτό και στους ασθενείς αυτούς έχει μελετηθεί η ανοσοδιατροφή, διατροφή που βασίζεται σε τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνες και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά, ως μία νέα θεραπευτική προσέγγιση (Alexandrov, 2017).

Έπειτα, εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των παραπάνω διατροφικών συστατικών με τα διάφορα φύλα και λήφθηκαν υπ' όψιν οι παρακάτω συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία (έτη), BMI (kg/m^2), κάπνισμα, τύπος, εντόπιση και διάρκεια της νόσου (**Πίνακας 8, 9**)

Πίνακας 8. Έλεγχος γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της επίδρασης των SFA4, SFA6, SFA8, SFA10, SFA12, SFA14 στα Proteobacteria και των SFA14 στα Firmicutes.

	Unadjusted= Μη Προσαρμοσμένο Μοντέλο		Adjusted= Μετά από προσαρμογή για ηλικία (έτη) (Age), φύλο (Sex) κ' BMI (kg/m ²)		Μετά από προσαρμογή για Age, Sex, BMI, Κάπνισμα (Smoking), Τύπος, Εντόπιση, Διάρκεια νόσου (Disease type, location, duration)	
Proteobacteria	Beta	P	Beta	P	Beta	p
SFA4	0,394	0,808	0,758	0,660	1,242	0,451
SFA6	1,138	0,713	1,693	0,605	2,217	0,485
SFA8	0,762	0,815	1,359	0,691	2,366	0,465
SFA10	0,058	0,952	0,234	0,819	0,581	0,547
SFA12	0,578	0,757	0,802	0,656	1,163	0,496
SFA14	0,121	0,862	0,238	0,745	0,358	0,607
Firmicutes						
SFA14	-0,977	0,409	-0,890	0,480	-0,765	0,532

Πίνακας 9. Έλεγχος γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της επίδρασης των DHA και της Μαλτόζης στα Proteobacteria και των PUFA 22:5 και της B6 στα Firmicutes.

	Unadjusted= Μη Προσαρμοσμένο Μοντέλο		Adjusted= Μετά από προσαρμογή για ηλικία (Age), φύλο (Sex) κ' BMI (kg/m ²)		Μετά από προσαρμογή για Age, Sex, BMI, Κάπνισμα (Smoking), Τύπος, Εντόπιση, Διάρκεια νόσου (Disease type, location, duration)	
Proteobacteria	Beta	P	Beta	P	Beta	p
DHA	-1,938	0,515	-3,778	0,276	-1,967	0,589
Μαλτόζη	1,108	0,068	1,050	0,115	0,822	0,206
Firmicutes						
PUFA 22:5	43,796	0,168	63,733	0,070	49,395	0,248
B6	2,192	0,235	2,624	0,205	0,559	0,837

Στον **Πίνακα 8** παρατηρούμε ότι δεν παρουσιάστηκε καμία στατιστικά σημαντική επίδραση των κορεσμένων λιπαρών οξέων SFA4, SFA6, SFA8, SFA10, SFA12 και SFA14 στην αφθονία των Proteobacteria και των SFA14 στην αφθονία των Firmicutes, ούτε και έπειτα από έλεγχο με τους προαναφερόμενους συγχυτικούς παράγοντες. Τα ίδια αποτελέσματα φαίνονται και στον **Πίνακα 9** που περιγράφει την επίδραση των DHA και της μαλτόζης στην αφθονία των Proteobacteria και των PUFA 22:5 και της B6 στα Firmicutes λαμβάνοντας υπ' όψιν και τους συγχυτικούς παράγοντες.

Όπως διακρίνεται από τα παραπάνω αποτελέσματα που αφορούν τη συσχέτιση των διατροφικών παραγόντων με τα κυρίαρχα φύλα που απαντώνται στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, ο αριθμός των στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων είναι μικρός συγκριτικά με άλλες επιστημονικές μελέτες της βιβλιογραφίας. Σε αυτό μπορεί να συμβάλλει και ο σχετικά μικρός αριθμός των εθελοντών (N=28) που επιλέχθηκαν σε αυτό το πρωτόκολλο αλλά και το σφάλμα ανάκλησης της διατροφής που συχνά συναντάται σε αυτούς τους ασθενείς. Για παράδειγμα, άτομα που στρατολογούνται σε μία μελέτη έπειτα από μεγάλο διάστημα από τη διάγνωση της νόσου, ενδέχεται να έχουν αλλάξει σημαντικά τη διατροφή τους ή να ανακαλέσουν την κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων που επιδεινώνουν τα συμπτώματά τους. Αντιθέτως, όταν η ανάκληση της διατροφής γίνει σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη διάγνωση της νόσου, ενδεχομένως να καταλήξει στο αντίστροφο αποτέλεσμα, καθώς τα συμπτώματα που υφίστανται εκείνη την περίοδο μπορούν να μεταβάλλουν τη διαιτητική πρόσληψη των ασθενών (Khalili και συν, 2018). Οι βραχυχρόνιες αυτές αλλαγές στη διατροφή μπορεί να έχουν άμεση επίδραση στον ανασχηματισμό του εντερικού μικροβιώματος (Dolan & Chang, 2017). Επιπροσθέτως, το Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Τροφίμων (FFQ), μέσω του οποίου αξιολογείται η πρόσληψη τροφίμων, αφεψημάτων και θρεπτικών συστατικών και οι ποσότητες αυτών σε ένα καθορισμένο χρονικό διάστημα φαίνεται να υπερέχει άλλων εργαλείων διατροφικής αξιολόγησης, όπως η ανάκληση 24ώρου. Ωστόσο όταν χρησιμοποιείται σε πληθυσμούς με συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα, όπως η Δυτικού τύπου διατροφή, υφίσταται υπερκαταγραφή της κατανάλωσης υγιεινών τροφίμων ως αποτέλεσμα της κοινωνικής προκατάληψης (Khalili και συν, 2018).

Συμπερασματικά, η παγκόσμια εξάπλωση των αυτοάνοσων και πολύπλοκων χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων όπως η ΙΦΝΕ, κάνει επιτακτική την ανάγκη για περιβαλλοντικές αλλαγές. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, τρόφιμα και διατροφικές συνήθειες που μεταβάλλονται σταδιακά στις σύγχρονες κοινωνίες φαίνεται να είναι σημαντικά για τη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιόκοσμου, ένας παράγοντας ή συμπαράγοντας που επάγει τη δυσβίωση, μία από τις βασικές συνιστώσες της παθογένειας της ΙΦΝΕ. Επίσης, διάφορα συστατικά των τροφίμων φαίνεται να επιδρούν τόσο στους μικροβιακούς πληθυσμούς του εντέρου όσο και σε επιγενετικούς μηχανισμούς, συμβάλλοντας στον αυξανόμενο κίνδυνο

ανάπτυξης και εξέλιξης της νόσου. Επομένως, η καλύτερη κατανόηση του ρόλου των διαφόρων διατροφικών συστατικών στην ομοιόσταση του εντέρου και στον εντερικό μικροβιόκοσμο κρίνεται απαραίτητη, προκειμένου να εξηγηθούν οι πολύπλοκοι μηχανισμοί και οι αλληλεπιδράσεις που υπόκεινται στην παθογένεια της ΙΦΝΕ και να εφαρμοστούν οι κατάλληλες διατροφικές παρεμβάσεις με τις ελάχιστες αναμενόμενες παρενέργειες.

Βιβλιογραφία

- Abegunde, A. T., Muhammad, B. H., Bhatti, O., & Ali, T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World Journal of Gastroenterology*, 2016; 22(27), 6296.
- Albenberg, L. G. & Wu, G. D., Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*, 2014;146, 1564–1572.
- Aleksandrova, Krasimira, Beatriz Romero-Mosquera, and Vicent Hernandez. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*, 2017; 9(9), 962.
- Alipour, M., Zaidi, D., Valcheva, R., *et al.* Mucosal barrier depletion and loss of bacterial diversity are primary abnormalities in paediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, 2016; 10, 462–71.
- Ananthakrishnan, A. N. *et al.* Long- term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 2014; 63, 776–784
- Ananthakrishnan, A.N., Khalili, H., Konijeti, G.G., *et al.* A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2013; 145, 970–7.
- Anderson, C. A., Boucher, G., *et al.* Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nature genetics*, 2011; 43(3), 246-252.
- Andoh, A., Imaeda, H., Aomatsu, T., Inatomi, O., Bamba, S., *et al.* Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol*, 2011; 46(4), 479-486
- Ardizzone, S., & Porro, G. B. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *Journal of internal medicine*, 252(6), 475-496. *ence. J Gastrointestin Liver Dis*, 2002; 21(3), 265-269.
- Arpon, A., *et al.* Adherence to Mediterranean diet is associated with methylation changes in inflammation-related genes in peripheral blood cells. *J. Phys. Biochem.*, 2017; 73(3), 445-455.
- Barclay, A. R., Russell, R. K., Wilson, M. L., Gilmour, W. H., Satsangi, J., & Wilson, D. C. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *The Journal of pediatrics*, 2009; 155(3), 421-426.
- Barrett, J. C., Hansoul, S., *et al.* Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature genetics*, 2008; 40(8), 955-962.
- Benjamin, J.L., Hedin, C.R.H., Koutsoumpas, A., Ng, S.C., *et al.*, Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*, 2011; 60(7), 923–929.
- Bjerrum, J.T., Nielsen, O.H., Hao, F., Tang, H., Nicholson, J.K., Wang, Y., *et al.* Metabonomics in ulcerative colitis: diagnostics, biomarker identification, and insight into the pathophysiology. *J Proteome Res.*, 2009; 9, 954-962
- Bouma, G., & Strober, W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 2003; 3(7), 521-533
- Büning, C., & Lochs, H. Conventional therapy for Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*, 2006; 12(30), 4794-4806.

- Burger-van Paassen, N., Vincent, A., Puiman, P.J., van der Sluis, M., Bouma, J., Boehm, G., et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J.*, 2009 420, 211–9.
- Burri, E., Beglinger, C., von Felten, S., & Lehmann, F. S. Fecal calprotectin and the clinical activity index are both useful to monitor medical treatment in patients with ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*, 2015; 60(2), 485-491.
- Cammarota, G., Ianiro, G., Ciani, R., Bibbò, S., Gasbarrini, A., & Currò, D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacology & therapeutics*, 2015; 149, 191-212
- Campbell, L., Saville, C.R., Murray, P.J., Cruickshank, S.M., Hardman, M.J. Local arginase 1 activity is required for cutaneous wound healing. *J Invest Dermatol.*, 2013; 133(10), 2461–2470.
- Cani, P.D., Bibiloni, R., Knauf, C., Neyrinck, A.M., Delzenne, N.M. Changes in gut microbiota control metabolic diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 2008; 57(6), 1470–1481
- Chan, S. S. et al. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014;39(8), 834–842.
- Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J.K., Poole, A.C., Srinivasan, S., Ley, R.E., et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 2015; 519, 92–96.
- Chen, C., Shah, Y.M., Morimura, K., Krausz, K.W., Miyazaki, M., Richardson, T.A., et al. Metabolomics reveals that hepatic Stearoyl-CoA Desaturase 1 downregulation exacerbates inflammation and acute colitis. *Cell Metab.*, 2008; 7(2), 135–147.
- Chiba, M., Abe, T., Tsuda, H., Sugawara, T., Tsuda, S., Tozawa, H., Fujiwara, K., Imai, H. Lifestyle-related disease in Crohn's disease: Relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16(20), 2484–2495
- Chow, J., Tang, H., Mazmanian, S.K. Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Curr Opin Immunol.*, 2011; 23, 473–480.
- Christensen, L.A.; Dahlerup, J.F., Clinical trial: Vitamin D3 treatment in Crohn's disease—A randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010; 32, 377–383
- Cleynen, I., Boucher, G., et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*, 2016; 387(10014), 156-167.
- Cleynen, I., Boucher, G., Jostins, L., Schumm, L. P., Zeissig, S., Ahmad, T., & Brant, S. R. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*, 2016; 387(10014), 156-167
- Coburn, L.A., Gong, X., Singh, K., Asim, M., Scull, B.P., Allaman, M.M., et al. L-arginine supplementation improves responses to injury and inflammation in dextran sulfate sodium colitis. *PLoS ONE*, 2012; 7(3), e33546.
- Coburn, L.A., Horst, S.N., Allaman, M.M., Brown, C.T., Williams, C.S., Hodges, M.E., et al. L -Arginine availability and metabolism is altered in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.*, 2016; 22(8), 1847–1858.

- Conlon, M.A., Bird, A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 2015; 7, 17–44.
- Conrad, K., Roggenbuck, D., &Laass, M. W. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews*, 2014; 13(4), 463-466.
- Cui, B., et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol.*, 2015; 30(1), 51–58.
- Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., &Colombel, J. F. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004; 127(2), 412-421.
- Davenport, M., Poles, J., Leung, J.M., Wolff, M.J., Abidi, W.M., Ullman, T., et al. Metabolic alterations to the mucosal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 2014; 20, 723–31.
- Davenport, M., Poles, J., Leung, J.M., Wolff, M.J., Abidi, W.M., Ullman, T., et al. Metabolic alterations to the mucosal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 2014; 20(4), 723–731.
- David, L. A. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014;505, 559–563
- De Silva, P.S.A., Luben, R., Shrestha, S.S., Khaw, K.T., Hart, A.R. Dietary arachidonic and oleic acid intake in ulcerative colitis etiology: a prospective cohort study using 7-day food diaries. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2014; 26(1),11–18.
- Devkota, S. et al. Dietary- fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature*, 2012; 487, 104–108.
- Dickstein, J. B., &Moldofsky, H. Sleep, cytokines and immune function. *Sleep medicine reviews*, 1999; 3(3), 219-228.
- Dolan, Kyle T., and Eugene B. Chang. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Molecular nutrition & food research*, 2017; 61(1),1600129.
- Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *science*, 2006; 314(5804), 1461-1463.
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., &Relman, D. A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *science*, 2005; 308(5728), 1635-1638.
- Ek, Weronica E., Mauro D'Amato, and Jonas Halfvarson. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 2014; 27(4), 294.
- Elson, CO, Cong, Y, Weaver, CT, Schoeb, TR, McClanahan, TK, Fick, RB and Kastelein, RA. Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2359-2370
- El-Zaatari, M., Bass, A.J., Bowlby, R., Zhang, M., Syu, L.J., Yang, Y., et al. Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1, increased in human gastric pre-neoplasia, promotes inflammation and metaplasia in mice and is associated with type II hypersensitivity/autoimmunity. *Gastroenterology*, 2018 154:, 140–53.

- Fajas, L., Auboeuf, D., Raspé, E., Schoonjans, K., Lefebvre, A. M., Saladin, R., & Vidal-Puig, A. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR γ gene. *Journal of Biological Chemistry*, 1997; 272(30), 18779-18789.
- Fernández-Bañares F., Esteve-Comas, M, Mañé J., Navarro, E., Bertrán, X., Cabré, E., et al. Changes in mucosal fatty acid profile in inflammatory bowel disease and in experimental colitis: a common response to bowel inflammation. *Clin Nutr.*, 1997; 16(4), 177–83.
- Fisher, S. A., Tremelling, M., Anderson, C. A., et al. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nature genetics*, 2008; 40(6), 710-712.
- Forbes, A., Escher, J., Hébuterne, X., Kłęk, S., Krznaric, Z., Schneider, S., et al.. ESPEN Guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel. *Clinical nutrition*, 2017; 36(2), 321-347
- Ford, A. C., Bernstein, C. N., Khan, K. J., Abreu, M. T., Marshall, J. K., Talley, N. J., & Moayyedi, P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 2011; 106(4), 590-599.
- Franke, A., McGovern, D. P., Barrett, J. C., et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature genetics*, 2010; 42(12), 1118-1125.
- Fujino, S, Andoh, A, Bamba, S, Ogawa, A, Hata, K, Araki, Y, Bamba, T and Fujiyama, Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2003; 52: 65-70.
- Geiger, R., Rieckmann, J.C., Wolf, T., Basso, C., Feng, Y., Fuhrer, T., et al. L-Arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity. *Cell*, 2016; 167(3), 829–842.
- Gerbarg, P. L., Jacob, V. E., Stevens, L., Bosworth, B. P., Chabouni, F., DeFilippis, E. M., & Harbus, M. D. The effect of breathing, movement, and meditation on psychological and physical symptoms and inflammatory biomarkers in inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *Inflammatory bowel diseases*, 2015; 21(12), 2886-2896.
- Gevers, D., Kugathasan, S., Denson, L. A., Vázquez-Baeza, Y. et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15, 382-392.
- Gevers, D., Kugathasan, S., Denson, L. A., Vázquez-Baeza, Y. et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15(3), 382–392.
- Gioxari, A., Kaliora, A. C., Papalois, A., Agrogiannis, G., Triantafyllidis, J. K., & Andrikopoulos, N. K. Pistacialentiscus Resin Regulates Intestinal Damage and Inflammation in Trinitrobenzene Sulfonic Acid–Induced Colitis. *Journal of medicinal food*, 2011; 14(11), 1403-1411.
- Gough, E., Shaikh, H., Manges, A.R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.*, 2011; 53(10), 994–1002.
- Gurtner, G.J., Newberry, R.D., Schloemann, S.R., McDonald, K.G., Stenson, W.F. Inhibition of Indoleamine 2,3-Dioxygenase augments trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Gastroenterology*, 2003; 125(6), 1762-1773.
- Guyton and Hall. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13ed. Elsevier
- Halfvarson, Jonas, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nature microbiology*, 2017; 2(5), 17004.

- Hall, A.B., Yassour, M., Sauk, J., et al. A novel *Ruminococcus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Med.* 2017; 9, 103.
- Hashimoto, T., Perlot, T., Rehman, A., Trichereau, J., Ishiguro, H., Paolino, M., et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*, 2012; 487, 477–81.
- Henderson, P., Hansen, R., Cameron, F.L., et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis*, 2012;18, 999–1005.
- Hendrickson, B. A., Gokhale, R., & Cho, J. H. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clinical microbiology reviews*, 2002; 15(1), 79-94.
- Henke, M.T., Kenny, D.J., Cassilly, C.D., Vlamakis, H., Xavier, R.J., Clardy, J. *Ruminococcus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2019; 116, 12672–12677.
- Higuchi, L. M., Khalili, H., Chan, A. T., Richter, J. M., Bousvaros, A., & Fuchs, C. S. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *The American journal of gastroenterology*, 2012; 107(9), 1399-1406.
- Hindorf, U., Johansson, M., Eriksson, A., Kvifors, E., & Almer, S. H. C. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2009; 29(6), 654-661.
- Ho, G. T., Lee, H. M., Brydon, G., Ting, T., Hare, N., Drummond, H., & Arnott, I. D. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*, 2009; 104(3), 673-678.
- Holscher, H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 2017; 8,172–84.
- Hou, J.K., Abraham, B. and El-Serag, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 2011; 106(4), 563–573.
- Huang, Y., & Chen, Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *Am J Transl Res.*; 8(6), 2490–2497.
- Huda-Faujan, N., Abdulmir, A.S., Fatimah, A.B., Anas, O.M., Shuhaimi, M., Yazid, A.M., Loong, Y.Y. The impact of the level of the intestinal short chain fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem. J.*, 2010; 4, 53–58.
- Hugot, Jean-Pierre, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; 411, 599.
- Imhann, Floris, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*, 2018; 67(1), 108-119.
- Ishida, T., Yoshida, M., Arita, M., Nishitani, Y., Nishiumi, S., Masuda, A., et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from eicosapentaenoic acid, prevents dextran sulfate sodium-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis.*, 2010; 16(1), 87–95.

- Islam, J., Sato, S., Watanabe, K., Watanabe, T., Ardiansyah, Hirahara, K., et al. Dietary tryptophan alleviates dextran sodiumsulfate-induced colitis through aryl hydrocarbon receptor in mice. *J NutrBiochem.*, 2017; 42, 43–50.
- Jasperson, L.K., Bucher, C., Panoskaltsis-Mortari, A., Taylor, P.A., Mellor, A.L., Munn, D.H., et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical regulator of acute graft-versus-host disease lethality. *Blood*, 2008; 111, 3257–65.
- Johnson, G. J., Cosnes, J., & Mansfield, J. C. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2005; 21(8), 921-931.
- Jørgensen, S.P, Hvas, C.L., Agnholt, J., Christensen, L.A., Heickendorff, L., Dahlerup, J.F. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. *J Crohn's Colitis*, 2013; 7(10), e407-413.
- Jorgensen, S.P.; Agnholt, J.; Glerup, H.; Lyhne, S.; Villadsen, G.E.; Hvas, C.L.; Bartels, L.E.; Kelsen, J.; Jostins, L., Ripke, S., et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012; 491(7422), 119-124.
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R.K., et al. International IBD Genetics Consortium [IIBDGC]. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012; 491, 119–24.
- Kakodkar, S., et al. The specific carbohydrate diet for inflammatory bowel disease: a case series. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2015; 115(8), 1226-1232.
- Kakodkar, S., Farooqui, A.J., Mikolaitis, S.L., Mutlu, E.A. The specific carbohydrate diet for inflammatory bowel disease: A case series. *J. Acad. Nutr. Diet.*, 2015; 115(1), 1226–1232
- Kaliora, A. C., Stathopoulou, M. G., Triantafillidis, J. K., Dedoussis, G. V., & Andrikopoulos, N. K. Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World journal of Gastroenterology*, 2007; 13(5), 748.
- Kanai, T., Kawamura, T., Dohi, T., Makita, S., Nemoto, Y., Totsuka, T., & Watanabe, M. TH1/TH2-mediated colitis induced by adoptive transfer of CD4⁺ CD45RB^{high} T lymphocytes into nude mice. *Inflammatory bowel diseases*, 2006; 12(2), 89-99.
- Kanauchi, O., Suga, T., Tochiara, M., et al. Treatment of ulcerative colitis by feeding with germinated barley foodstuff: first report of a multicenter open control trial. *J. Gastroenterol.* 2013, 37, 67–72.
- Kelly, C.J., Zheng, L., Campbell, E.L., Saeedi, B., Scholz, C.C., Bayless, A.J., et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe*, 2015 17, 662–71.
- Khalili, Hamed, et al. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018; 15(9), 525.
- Khoruts, A., Sadowsky, M.J. Therapeutic transplantation of the distal gut microbiota. *Mucosal Immunol*, 2011; 4(1), 4-7
- Kim, C.J., Kovacs-Nolan, J.A., Yang, C., Archbold, T., Fan, M.Z., Mine, Y. L Tryptophan exhibits therapeutic function in a porcine model of dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis. *J NutrBiochem.*, 2010; 21, 468–75.

- Kitani, A and Xu, L. Regulatory T cells and the induction of IL-17. *Mucosal Immunol*, 1 Suppl 2008; 1: S43-46.
- Kohashi, M., Nishiumi, S., Ooi, M., Yoshie, T., Matsubara, A., Suzuki, M., et al. A novel gas chromatography mass spectrometry-based serum diagnostic and assessment approach to ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, 2014; 8(9), 1010–1021
- Kostic, A. D., Xavier, R. J., & Gevers, D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*, 2014; 146(6), 1489-1499.
- Laass, M. W., Roggenbuck, D., & Conrad, K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity reviews*, 2014; 13(4), 467-471.
- Lamas, B., Richard, M.L., Leducq, V., Pham, H.P., Michel, M.L., Da Costa, G., et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *NatMed.*, 2016; 22(6), 598–605.
- Lang, A., Salomon, N., Wu, J.C.Y., Kopylov, U., Lahat, A., Har-Noy, O., et al. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2015; 13(8), 1444–1449.
- Langhorst, J., Elsenbruch, S., Koelzer, J., Rueffer, A., Michalsen, A., & Dobos, G. J. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *The American journal of gastroenterology*, 2008; 103(1), 162-169.
- Langhorst, J., Elsenbruch, S., Mueller, T., Rueffer, A., Spahn, G., Michalsen, A., & Dobos, G. J. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 2005; 11(12), 1085-1091
- Langston, P.K., Shibata, M., Horng, T. Metabolism supports macrophage activation. *Front Immunol.*, 2017; 8, 61.
- Lanis, J.M., Alexeev, E.E., Curtis, V.F., Kitzenberg, D.A., Kao, D.J., Battista, K.D. et al., Tryptophan metabolite activation of the aryl hydrocarbon receptor regulates IL-10 receptor expression on intestinal epithelia. *Mucosal Immunol.*, 2017 10:, 1133–44.
- Lanis, J.M., Alexeev, E.E., Curtis, V.F., Kitzenberg, D.A., Kao, D.J., Battista, K.D., et al. Tryptophan metabolite activation of the aryl hydrocarbon receptor regulates IL-10 receptor expression on intestinal epithelia. *Mucosal Immunol.*, 2017; 10(5), 113
- Lee, D., Albenberg, L., Compher, C., Baldassano, R., Piccoli, D., Lewis, J. D., & Wu, G. D. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2015; 148(6), 1087-1106.
- Lee, D., Albenberg, L., Compher, C., et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2015; 148, 1087–106.
- Lee, J. C. Predicting the Course of IBD: Light at the End of the Tunnel?. *Digestive Diseases*, 30(Suppl. 1), 2012; 95-99.

- Lee, J.S., Cella, M., McDonald, K.G., Garlanda, C., Kennedy, G.D., Nukaya, M., et al. AHR drives the development of gut ILC22 cells and postnatal lymphoid tissues via pathways dependent on and independent of Notch. *Nat Immunol.*, 2012; 13, 144–52
- Lee, J.Y., Plakidas, A., Lee, W.H., Heikkinen, A., Channugam, P., Bray, G., et al. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids. *J Lipid Res.*, 2003; 44(3), 479–486.
- Leone, V. A., Cham, C. M. & Chang, E. B., Diet, gut microbes, and genetics in immune function: can we leverage our current knowledge to achieve better outcomes in inflammatory bowel diseases? *Curr. Opin. Immunol.*, 2014;31, 16–23.
- Levine, A., Wine, E. Effects of enteral nutrition on Crohn's disease: clues to the impact of diet on disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*, 2013; 19(6), 1322–1329.
- Lewis J.D., Abreu M.T. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2017; 152(2), 398–414.
- Li, K.Y., Wang, J.L., Wei, J.P., Gao, S.Y., Zhang, Y.Y., Wang, L.T., Liu, G. Fecal microbiota in pouchitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 2016; 22(40), 8929–8939
- Loddo, I., & Romano, C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Frontiers in immunology*, 2015; 6.
- Loftus, E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004; 126(6), 1504–1517
- Lu, Y., Zamora-Ros, R., Chan, S. Cross A.J., Ward H., Jakszyn P., et al., Dietary polyphenols in the aetiology of crohn's disease and ulcerative colitis-A multicenter European Prospective Cohort Study (EPIC). *Inflamm Bowel Dis.*, 2017; 23(12), 2072–2082
- Lukacs, N. W., Chensue, S. W., Strieter, R. M., Warmington, K., & Kunkel, S. L. Inflammatory granuloma formation is mediated by TNF-alpha-inducible intercellular adhesion molecule-1. *The Journal of Immunology*, 1994; 152(12), 5883–5889
- Magin, W.S., Van Kruiningen, H.J., Colombel, J.F. Immunohistochemical search for viral and bacterial antigens in Crohn's disease. *J Crohns Colitis.*, 2013; 7, 161–166.
- Maheshwari, R.K., Singh, A.K., Gaddipati, J., Srimal, R.C. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci.*, 2006; 78(18), 2081–2087.
- Maiden, L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *Journal of gastroenterology*, 2009; 44(19), 64–71.
- Man, SM, Kaakoush, NO, Mitchell, HM. The role of bacteria and pattern-recognition receptors in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011; 8(3), 152–168
- Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., & Evans, R. M. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*, 1999; 83(6), 835–839
- Marchesi, J.R., Holmes, E., Khan, F., Kochhar, S., Scanlan, P., Shanahan, F., et al. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res.*, 2006, 546–51.
- Mardini, H. E., Grigorian, A. Y. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2014; 20(9), 1562–1567.

- Marlow, G., et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum. Genom.*, 2013; 7(1), 24.
- Martinez-Medina, M., Denizot, J., Dreux, N., Robin, F., Billard, E., Bonnet, R., et al. Western diet induces dysbiosis with increased *e coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*, 2014; 63(1),116–124.
- Matijašić, M., Meštrović, T., Perić, M., ČipčićPaljetak, H., Panek, M., Vranešić Bender, D., &Verbanac, D. Modulating composition and metabolic activity of the gut microbiota in IBD patients. *International journal of molecular sciences*, 2016; 17(4), 578
- Matsuoka, Katsuyoshi and Takanori, Kanai. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in immunopathology*, 2015; 37(1).
- Merga, Y., Campbell, B. J., & Rhodes, J. M. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy. *Digestive Diseases*, 2014; 32(4), 475-483.
- Mezrich, J.D., Fechner, J.H., Zhang, X., Johnson, B.P., Burlingham, W.J., Bradfield, CA. An interaction between Kynurenine and the Aryl Hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J Immunol.*, 2010; 185, 3190–8.
- Mezrich, J.D., Fechner, J.H., Zhang, X., Johnson, B.P., Burlingham, W.J., Bradfield, C.A. An interaction between Kynurenine and the Aryl Hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J Immunol.*, 2010; 185(6), 3190–3198.
- Michail, S., Durbin, M., Turner, D., et al. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2012; 18, 1799–808.
- Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Panagiotakos DB, Kyriacou A. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr.*, 2017; 117,1645-1655
- M'Koma, A. E. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clinical medicine insights. Gastroenterology*. 2013; 6, 33.
- Moayyedi, P., Surette, M.G., Kim, P.T., Libertucci, J., Wolfe, M., Onischi, C., et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*, 2015; 149(1), 102-109.
- Molnár, T., Farkas, K., Nyári, T., Szepes, Z., Nagy, F., & Wittmann, T. Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period-a single center exper. 2012
- Molodecky, N. A., Soon, S., Rabi, D. M., et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review.*Gastroenterology*, 2012; 142(1), 46-54.
- Moore, S.R., Guedes, M.M., Costa, T.B., Vallance, J., Maier, E.A., Betz, K.J., et al. Glutamine and alanyl-glutamine promote crypt expansion and mTOR signaling in murine enteroids. *Am J Physiol Liver Physiol.*, 2015; 15, 831–839.
- Morgan, X. C., Tickle, T. L., Sokol, H., Gevers, D. et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.*, 2012; 13, R79.

- Morgan, X., Tickle, T., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K., Ward, D. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.*, 2012; 13(9), R79.
- Ni, Josephine, et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation?. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2017; 14(10), 573.
- Nieves, R., Jackson, R.T. Specific carbohydrate diet in treatment of inflammatory bowel disease. *Tenn. Med.*, 2004; 97(9), 407
- Nikolaus, S., Schulte, B., Al-Massad, N., Thieme, F., Schulte, D.M., Bethge, J., et al. Increased Tryptophan metabolism is associated with activity of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2017; 153(6), 1504–1516.
- Novak, T.E., Babcock, T.A., Jho, D.H., Helton, W.S., Espat, N.J. NF- κ B inhibition by ω -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF- α transcription. *Am J Physiol.*, 2003; 284(1), L84–L89.
- Ooi, M., Nishiumi, S., Yoshie, T., Shiomi, Y., Kohashi, M., Fukunaga, K., et al. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res.*, 2011; 60(9), 831–840
- Pan, M.H., Lin-Shiau, S.Y., Lin, J.K. Comparative studies on the suppression of nitric oxide synthase by curcumin and its hydrogenated metabolites through down-regulation of I κ B kinase and NF κ B activation in macrophages. *Biochem Pharmacol.*, 2000; 60(11), 1665–1676.
- Pang, T., Leach, S.T., Katz, T., Day A.S., Ooi C.Y. Fecal biomarkers of intestinal health and disease in children. *Front. Pediatr.*, 2014; 2, 6.
- Pedersen, Natalia, et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 2017; 23(18), 3356.
- Peng, L., Li, Z.R., Green, R.S., Holzman, I.R., Lin, J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.*, 2009 139, 1619–25.
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F.J., Gil-Campos, M., Gil, A., Mechanisms of action of probiotics. *Adv. Nutr.*, 2019; 10(Suppl 1), S49–S66
- Quiros, M., Nishio, H., Neumann, P.A., Siuda, D., Brazil, J.C., Azcutia, V., et al. Macrophage-derived IL-10 mediates mucosal repair by epithelial WISP-1 signaling. *J Clin Invest.*, 2017; 127(9), 3510–3520.
- Rajilic-Stojanovic, M., Jonkers, D.M., et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or epiphenomena? *Am. J. Gastroenterol.*, 2015; 110, 278–287
- Rapozo, Davy CM, Claudio, Bernardazzi, and Heitor Siffert Pereira de Souza. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World journal of gastroenterology*, 2017; 23(12), 2124.
- Reich, Krista M., et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review. *World Journal of Gastroenterology*, 2014; 20(17), 4934.
- Ren, W., Liu, G., Yin, J., Tan, B., Wu, G., Bazer, F.W., et al. Amino-acid transporters in T-cell activation and differentiation. *Cell Death Dis.*, 2017; 8, 1–9.

- Rodriguez-Palacios, A., Harding, A., Menghini, P., Himmelman, C., Retuerto, M., Nickerson, K.P., et al. The artificial sweetener splenda promotes gut proteobacteria, dysbiosis, and myeloperoxidase reactivity in crohn'sdiseaselike ileitis. *Inflamm Bowel Dis.*, 2018; 24(5), 1005–1020.
- Roitt, I., J. Brostoff, and D. Male. Immunology, ed. Mosby. 1996
- Rothfuss, K. S., Stange, E. F., &Herrlinger, K. R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 2006; 12(30), 4819.
- Ruemmele, F.M., et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHANn on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis*, 2014; 8(10), 1179–1207
- Ruemmele, F.M., Veres, G., Kolho, K.L., et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of paediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 2014; 8(10), 1179–1207.
- Rutgeerts, P., Assche, G., &Vermeire, S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease—seven years on. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2006; 23(4), 451-463.
- Sales-Campos, H., Basso, P. J., Alves, V. B. F., Fonseca, M. T. C., et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2015; 48(2), 96-107.
- Sales-Campos, H., Basso, P. J., Alves, V. B. F., Fonseca, M. T. C., Bonfá, G., Nardini, V., & Cardoso, C. R. B. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2015; 48(2), 96-107.
- Sartor, R. B. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology*, 1994; 106(2), 533-539.
- Scaiola, E., Liverani, E., Belluzzi, A. The imbalance between n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease: A comprehensive review and future therapeutic perspectives. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18(12), 2619.
- Schenk, M., Bouchon, A., Seibold, F., & Mueller, C. TREM-1—expressing intestinal macrophages crucially amplify chronic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases. *The Journal of clinical investigation*, 2007; 117(10), 3097-3106.
- Schoepfer, Alain M., et al. Monitoring inflammatory bowel disease activity: clinical activity is judged to be more relevant than endoscopic severity or biomarkers. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2012; 6(4), 412-418.
- Serhan, C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 2014; 510, 92–101.
- Seth A. L-Glutamine ameliorates acetaldehyde-induced increase in paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer. *AJP Gastrointest Liver Physiol.*, 2004; 287(3), G510–517.
- Shastri, Y. M., Bergis, D., Povse, N., Schäfer, V., Shastri, S., Weindel, M., & Stein, J. Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *The American journal of medicine*, 2008; 121(12), 1099-1106.

- Shen, J., Zuo, Z.-X., Mao, A.-P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2014; 20(1), 21–35.
- Shiomi, Y., Nishiumi, S., Ooi, M., Hatano, N., Shinohara, M., Yoshie, T., et al. GCMS-based metabolomic study in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium. *Inflamm Bowel Dis.*, 2011; 17(11), 2261–2274.
- Sido, B., Seel, C., Hochlehnert, A., Breitzkreutz, R., Droge, W. Low intestinal glutamine level and low glutaminase activity in Crohn's disease: a rationale for glutamine supplementation? *Dig Dis Sci.*, 2006; 51(12), 2170–2179.
- Sigall-Boneh, R., Pfeffer-Gik, T., Segal, I., Zangen, T., Boaz M., Levine, A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2014; 20(8), 1353–1360.
- Silveira, A.L.M., Ferreira, A.V.M., de Oliveira, M.C., Rachid, M.A., et al. Preventive rather than therapeutic treatment with high fiber diet attenuates clinical and inflammatory markers of acute and chronic DSS-induced colitis in mice. *Eur J Nutr.*, 2017; 56(1), 179–191
- Simopoulos, A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med.*, 2008; 233(6), 674–688.
- Singh, N., Gurav, A., Sivaprakasam, S., Brady, E., Padia, R., Shi, H., et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*, 2014; 40, 128–39.
- Singh, R.K., Chang, H.W., et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.*, 2017; 15, 73.
- Sokol, H., et al., Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut.*, 2016; 66, 1039–1048.
- Sokol, Harry, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008; 105(43), 16731–16736.
- Souza, H. S., et al. Apoptosis in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease: evidence of altered expression of FasL and perforin cytotoxic pathways. *International journal of colorectal disease*, 2005; 20(3), 277–286.
- Steed, H., Macfarlane, G.T., Blackett, K.L., Bahrami, B. et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption—a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010; 32(7), 872–883.
- Sun, P., Zhou, K., Wang, S., Li, P., Chen, S., Lin, G., & Wang, T. Involvement of MAPK/NF- κ B signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation. *PLoS One*, 2013; 8(8), e69424.
- Suskind D.L., et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 2015; 21(3), 556–563

- Suskind, D.L., Wahbeh, G., Gregory, N., Vendettuoli, H., Christie, D. Nutritional therapy in pediatric Crohn disease: The specific carbohydrate diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2014; 58(1), 87–91.
- Suzuki, T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci.*, 2013; 70(4), 631–659.
- Takahashi, K., et al. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. *Digestion* 2016; 93(1), 59-65
- Takamatsu, M., Hirata, A., Ohtaki, H., Hoshi, M., Hatano, Y., Tomita, H., et al. IDO1 plays an immunosuppressive role in 2,4,6-Trinitrobenzene sulfate-induced colitis in mice. *J Immunol.*, 2013; 191, 3057–64.
- Takeshita, K., Mizuno, S., Mikami, Y., Sujino, T., et al. A Single Species of Clostridium SubclusterXIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis*, 2016; 22(12), 2802-2810
- Taylor, Kirstin M., and Peter M. Irving. Optimization of conventional therapy in patients with IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2011; 8(11), 646.
- Tharian, Benjamin, Nayana George, and Udayakumar Navaneethan. Endoscopy in the diagnosis and management of complications of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2015; 22(5), 1184-1197.
- Timms, V.J., Daskalopoulos, G., Mitchell, H.M., Neilan, B.A. The association of Mycobacterium avium subsp paratuberculosis with inflammatory bowel disease. *PLoS ONE.*, 2016; 11.
- Tjonneland, A., Overvad, K., et al. IBD in Epic Study Investigators. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: A nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*, 2009; 58, 1606–1611.
- Triantafillidis, J. K., & Papalois, A. E. The role of total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease: current aspects. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2013; 49(1), 3-14.
- Uhlig, H. H., Schwerd, T., Koletzko, S., et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2014; 147(5), 990-1007.
- Valdes, A.M., Walter, J., Segal, E., Spector, T.D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 2018; 361, k2179.
- Veer, A. V. D. S., Brouwer, J., Biemond, I., Bohbouth, G. E., Verspaget, H. W., & Lamers, C. B. Fecal lysozyme in assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*, 1998; 43(3), 590-595.
- Verma, S, Brown, S, Kirkwood, B, Giaffer, M.H. Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, doubleblind trial. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95(3), 735–739.
- Viennois, E., Merlin, D., Gewirtz, A.T., Chassaing, B. Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis. *Cancer Res.*, 2017; 77(1), 27–40.
- Walsham, N. E., & Sherwood, R. A. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental gastroenterology*, 2016; 9, 21.
- Walujkar, Sandeep A., et al. Characterization of bacterial community shift in human Ulcerative Colitis patients revealed by Illumina based 16S rRNA gene amplicon sequencing. *Gut pathogens*, 2014; 6(1), 22.

- Wang, J., Ghosh, S.S., Ghosh, S. Curcumin improves intestinal barrier function: modulation of intracellular signaling, and organization of tight junctions. *Am J Physiol.*, 2017; 312(4), 438–445.
- Wang, W., Chen, L., Zhou, R., Wang, X., Song, L., Huang, S., et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J ClinMicrobiol.*, 2014; 52(2), 398–406.
- Wędrychowicz, A., Zając, A., Tomasik, P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. *World J Gastroenterol*, 2016; 22(3), 1045-1066
- Wiese, D.M., Horst, S.N., Brown, C.T., Allaman, M.M., Hodges, M.E., et al. Serum fatty acids are correlated with inflammatory cytokines in ulcerative colitis. *PLOS ONE*, 2016; 11(5), e0156387
- Wilhelm, S. M. Report: impact of inflammatory bowel disease. *The American journal of managed care*, 2016; 22(3 Suppl), s32-8.
- Wilschanski, M., Sherman, P., Pencharz, P., Davis, L., Corey, M., & Griffiths. A Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut*, 1996; 38(4), 543-548
- Wine, E. Should we be treating the bugs instead of cytokines and T cells? *Dig Dis*, 2014; 32, 403–9.
- Wu, G.D., Chen, J., Ho_mann, C.,et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011; 334, 105–108.
- Yamazaki, K., McGovern, D., Ragoussis, J., et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Human molecular genetics*, 2005; 14(22), 3499-3506.
- Yang, J, Zhong, X, Kim, S, Kim, D, Kim, HS, Lee, J, et al. Comparative effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on dextran sulfate sodium-induced colitis and inflammatory signaling in mice. *J Cancer Prev.*, 2018; 23, 18–24
- Ye, Y., Pang, Z., Chen, W., Ju, S., & Zhou, C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2015; 8(12), 22529
- Ye, Y., Pang, Z., Chen, W., Ju, S., & Zhou, C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2015; 8(12), 22529.
- Zachos, M., Tondeur, M., Griffiths, A.M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 1.
- Zeller, G, et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol*. 2014; 10, 766.
- Zhan, Y.L., Zhan, Y.A., Dai, S.X. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clin. Nutr.* 2018; 37(1), 123-129.
- Zhang, Y. Z., & Li, Y. Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 2014; 20(1), 91-99.
- Zhernakova, A., et al. Population- based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, 2016; 352, 565–569.

Παράρτημα

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

A.1. Κωδικός ασθενούς

A.2. Όνομα:

Επώνυμο:

A.3. Τηλέφωνο οικίας:

Κινητό:

A.4. Έτος γέννησης:

A.5. Οικογενειακή κατάσταση:

Παντρεμένος

ανύπαντρος

διαζευγμένος

χήρος

Έτη εκπαίδευσης:

Ένα έως εννέα χρόνια (1-9) εκπαίδευσης

Δέκα έως δώδεκα (10-12) χρόνια εκπαίδευσης

Πάνω από δώδεκα (>12) χρόνια εκπαίδευσης

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Ύψος

Βάρος

ΔΜΣ

Ποσοστό σωματικού λίπους

Ποσοστό μυϊκής μάζας

ΝΟΣΟΣ

Ελκώδης κολίτιδα

Νόσος Crohn

Αλλεργικές ή ατοπικές εκδηλώσεις	
Ιστορικό καπνίσματος	<i>Τωρινός καπνιστής</i> <i>NAI OXI</i> <i>Αν NAI,έτη καπνίσματος</i> <i>αριθμός σιγαρέτων ημερησίως</i> <i>Διακόψας</i> <i>NAI.... OXI.....</i> <i>Έτη διακοπής</i>
Κατανάλωση αλκοόλ	<i>Αποχή (< 3 μερίδες ετησίως):</i> <i>Κατανάλωση: Ελαφριά (<2 μερίδες/ημέρα) Μέτρια (2-4 μερίδες/ημέρα)</i> <i>Βαριά (>4 μερίδες/ημέρα) Κατανάλωση στο παρελθόν</i>

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΙΦΕΝ

Σύντομο ιστορικό της ΙΦΕΝ	
<i>Ενεργότητα νόσου</i>	
<i>Εντόπιση νόσου</i>	
<i>Διάρκεια νόσου (έτη)</i>	

Ηλικία ενάρξεως συμπτωμάτων	
Ηλικία διαγνώσεως της νόσου	
Εξωεντερικές εκδηλώσεις <i>Ήπαρ</i> <i>Δέρμα-βλεννογόνοι</i> <i>Σκελετικό σύστημα</i> <i>Οφθαλμοί</i> <i>Αιματολογικές διαταραχές</i> <i>Εμβολικά επεισόδια</i> <i>Αναπνευστικό</i> <i>Ουροποιητικό</i> <i>Εντερικές επιπλοκές</i> <i>Περιπρωκτικές βλάβες</i> <i>Ραγδαία αιμορραγία</i> <i>Τοξικό μέγακολο</i> <i>Πολύποδες</i> <i>Στενώσεις</i> <i>Συρίγγια</i> <i>Αποστήματα</i> <i>Καρκίνος</i>	

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΤΩΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ)

5-ASA			
Κορτικοειδή			
Αζαθειοπρίνη			
Μετρονιδαζόλη			
Σιπροφλοξασίνη			
Στοιχειακή διαίτα			
MODULEN IBD			
T. P. N.			
Βιολογικοί παράγοντες			
Άλλη			

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : ΝΑΙ ΟΧΙ

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΚΩΔΙΚΟΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

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

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ (FFQ)

Τρόφιμα	Συχνότητα κατανάλωσης	Μέγεθος μερίδας
Δημητριακά ολικής αλέσεως <i>ψωμί</i> <i>ζυμαρικά</i> <i>ρύζι</i> <i>δημητριακά πρωινού</i> <i>φρυγανιές</i>		
Πατάτες <i>βραστές</i> <i>ψητές</i> <i>τηγανητές</i>		
Φρούτα και χυμούς <i>φρέσκα φρούτα</i> <i>αποξηραμένα φρούτα</i> <i>χυμοί</i>		
Λαχανικά και σαλάτες <i>ωμά</i> <i>βρασμένα</i>		
Όσπρια		
Ψάρι και σούπες <i>ψητό</i> <i>βραστό</i> <i>τηγανητό</i>		
Κόκκινο κρέας και προϊόντα του <i>κρέας</i> <i>αλλαντικά</i>		

Πουλερικά <i>κρέας</i> <i>αλλαντικά</i>		
Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά <i>γάλα</i> <i>γιαούρτι</i> <i>λευκά τυριά</i> <i>κίτρινα τυριά</i>		
Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική		
Αλκοολούχα ποτά <i>κρασί</i> <i>μπύρα</i> <i>άλλο</i>		
Αναψυκτικά	Coca-cola ☐ NAI ☐ OXI Sprite ☐ NAI ☐ OXI Ανθρακούχοι χυμοί ☐ NAI ☐ OXI Χωρίς ζάχαρη ☐ NAI ☐ OXI	
Καφέ καθημερινά <i>τύπος καφέ</i> <i>φλιτζάνια/ημέρα</i>	☐ NAI ☐ OXI ☐ Ελληνικός ☐ Νες / cappuccino ☐ Φίλτρου ☐ 0-1(60 gr καφεΐνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+	
Τσάι καθημερινά <i>Φλιτζάνια/ημέρα</i>	☐ NAI ☐ OXI ☐ 0-1(60 gr τείνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+	

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

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24 ΩΡΟΥ

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

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX

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

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ TRUELOVE&WITTS

	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Κενώσεις (αριθμός ημερησίως)	< 4	4-6	>6 και τουλάχιστον ένα από τα χαρακτηριστικό με (*)
Αίμα στα κόπρανα	Όχι περισσότερο από μικρές ποσότητες	Μέτρια έως σοβαρή ποσότητα	Ορατό αίμα
Πυρετός * > 37.8°C	Όχι	Όχι	Ναι
Σφυγμός * >90 bpm	Όχι	Όχι	Ναι
Αναιμία *	Όχι	Όχι	Ναι
ΤΚΕ (mm/hour) *	30 ή χαμηλότερη	30 ή χαμηλότερη	Πάνω από 30

MAYO ACTIVITY INDEX FOR UC

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

5) Αριθμός κενώσεων (0-3)

Κανονικός για τον ασθενή

1-2 πάνω από το κανονικό

3-4 πάνω από το κανονικό

>5 πάνω από το κανονικό

6) Αιμορραγία από το ορθό (0-3)

Απουσία αίματος στα κόπρανα

Σταγόνες αίματος σε λιγότερες από τις μισές κενώσεις

Εμφανές αίμα στις περισσότερες κενώσεις

Αίμα σε όλες τις κενώσεις της ημέρας

7) Ενδοσκοπικά ευρήματα (0-3)

Κανονικός βλεννογόνος ή ανενεργός νόσος

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

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

Σοβαρή νόσος (περιστασιακή αιμορραγία, εξελκώσεις)

8) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

Σοβαρή νόσος

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Πόσες φορές το αίσθημα της κόπωσης ή της κούρασης και της εξάντλησης αποτέλεσε πρόβλημα για σας κατά την διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων;

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

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

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

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

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

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

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

Πόσο δραστήριος ήσασταν τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

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

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

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

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

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

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

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

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε γενική αδιαθεσία;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε κατάθλιψη ή αποθάρρυνση;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- | | |
|---|---------------------------|
| 1. Πλήρης περιορισμός της σεξουαλικής ζωής. | 5. Ελαφρός περιορισμός. |
| 2. Εξαιρετικά μεγάλος περιορισμός της σεξουαλικής ζωής. | 6. Ελάχιστος περιορισμός. |
| 3. Μεγάλος περιορισμός. | 7. Καθόλου περιορισμός. |
| 4. Μέτριος περιορισμός. | |

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε τάση προς εμετό;

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

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε ευέξαπτοι;

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

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

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

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

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



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

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

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

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

1. Υποβληθώ σε κλινική εξέταση από τον ιατρό της μελέτης.
2. Συμπληρώσω ερωτηματολόγιο με καθοδήγηση του επιστημονικού προσωπικού της μελέτης που θα περιλαμβάνει:
 - δημογραφικά στοιχεία
 - κατάσταση υγείας (ιατρικό ιστορικό ατομικό και οικογενειακό)
 - ενεργότητα της νόσου
 - ποιότητας ζωής
 - καπνιστικές συνήθειες
 - διατροφικές συνήθειες
 - φυσική δραστηριότητα.
3. Υποβληθώ σε μετρήσεις ανθρωπομετρικών παραμέτρων, δηλαδή ύψους, σωματικού βάρους και λιπομέτρηση.
4. Υποβληθώ σε αιματολογικό έλεγχο στις εγκαταστάσεις της κλινικής στην αρχή και στο τέλος της μελέτης.
5. Λάβω από του στόματος 3 γραμμάρια Μαστίχας Χίου καθημερινά σε μορφή ταμπλέτας που θα μου χορηγηθούν από τους υπευθύνους της μελέτης, παράλληλα με την αναγκαία για την περίπτωσή μου φαρμακευτική αγωγή που μου χορηγεί ο θεράπων ιατρός μου.
6. Ενταχθώ στη μελέτη για χρονικό διάστημα 3 μηνών εφόσον βρίσκομαι σε έξαρση της νόσου.
7. Ενταχθώ στη μελέτη για χρονικό διάστημα 6 μηνών εφόσον βρίσκομαι σε ύφεση της νόσου.
8. Συλλέξω και παραδώσω προς εργαστηριακό έλεγχο δείγμα κοπράνων στην αρχή και λήξη της μελέτης.

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

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

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

Ονοματεπώνυμο Εθελοντή _____

Διεύθυνση _____  _____

Τηλ. 

Fax

E-mail

Ημερομηνία ____/____/____

Υπογραφή Εθελοντή
