



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΠΡΟΦΙΛ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ

ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

ΤΣΑΧΑΚΗ ΕΛΕΝΗ

A.M. 4521625

Αθήνα, 2020



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ανδριάννα Καλιώρα (Επιβλέπουσα)

Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής του Ανθρώπου και Τροφίμων

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Μαρία Σκουρολιάκου

Επίκουρη Καθηγήτρια Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Κωνσταντίνος Τσίγκος

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Τσαχάκη Ελένη

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Στην οικογένειά μου...

«Φάρμακό σας ας γίνει η τροφή σας και η τροφή σας ας γίνει φάρμακό σας.»

Ιπποκράτης, 4ο π.Χ. αιώνα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς τη σημαντική συμβολή κάποιων ανθρώπων.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια και Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής του Ανθρώπου και Τροφίμων, κυρία Ανδριάννα Καλιώρα που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με αυτό το θέμα, ένα θέμα που με ενδιέφερε να ασχοληθώ σε μεταπτυχιακό επίπεδο από τις προπτυχιακές μου σπουδές. Ταυτόχρονα, την ευχαριστώ για τη δυνατότητα που μου έδωσε να γνωρίσω μέσα από αυτή την μελέτη νέα επιστημονικά θέματα, για την ηθική, πνευματική και επιστημονική της υποστήριξη.

Ευχαριστίες επιπλέον, θα ήθελα να δώσω στη διδακτορική φοιτήτρια Χαραλαμπία Αμερικάνου για τη σημαντική της συμβολή στο πειραματικό μέρος της μελέτης, την επιστημονική και πνευματική της υποστήριξη, καθώς επίσης και για την κατανόηση, την υπομονή και το ενδιαφέρον που έδειξε στην πορεία αυτής της μελέτης.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τον αδελφό μου για την υποστήριξη σε όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μου, καθώς χωρίς αυτούς θα ήταν όλα πολύ πιο δύσκολα. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σκύλο μου, το Μάρλεϊ, για τις ώρες συντροφιάς που μου έκανε συντάσσοντας την μελέτη αυτή.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	9
Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract).....	11
Κατάλογος Εικόνων.....	12
Κατάλογος Πινάκων.....	13
1. Εισαγωγή.....	14
1.1. Επιδημιολογία της νόσου.....	14
1.2. Παθογένεια.....	16
1.2.1. Εντερική Μικροχλωρίδα	16
1.2.2. Ανοσολογική Απόκριση.....	18
1.2.3. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες	20
1.2.3.1. Διατροφή.....	20
1.2.3.2. Κάπνισμα	23
1.2.4. Γενετική προδιάθεση	23
1.3. Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και Κλινική εικόνα	24
1.4. Διάγνωση της ΙΦΝΕ	27
1.5. Θεραπευτική Αγωγή	30
1.5.1. Φαρμακολογική αγωγή.....	30
1.5.2. Διατροφή και διαιτητική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ.....	33
1.5.3. Χειρουργική αντιμετώπιση	35
2. Β ' μέρος	37
2.1. Σκοπός της μελέτης	38
2.2. Στάδια μελέτης	40
2.2.1. Στρατολόγηση ατόμων	40
2.2.2. Τελική επιλογή	41
2.2.3. Στάδια αξιολόγησης	42
2.3. Μεθοδολογία	43
2.3.1. Αρχή της μεθόδου Elisa (τύπου Sandwich)	43
2.3.2. Αντιδραστήρια – Όργανα	45

2.3.3. Πρωτόκολλο Elisa	45
2.3.4. Στατιστική επεξεργασία	46
2.4. Αποτελέσματα	47
2.5. Συζήτηση – Συμπεράσματα	61
3. Βιβλιογραφία	64
4. Παράρτημα	72

Περίληψη

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ ή IBD) αποτελούν ένα σύνολο χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων της γαστρεντερικής οδού και συμπεριλαμβάνουν τη νόσο Crohn (NC) και την ελκώδη κολίτιδα (NK). Η νόσος Crohn και η ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζουν κοινά συμπτώματα, των οποίων η κλινική εκδήλωση εμφανίζεται ανά περιόδους εξάρσεων και υφέσεων. Τα τελευταία χρόνια, η δυτικοποίηση του τρόπου ζωής φαίνεται να έχει αυξήσει εκθετικά τον επιπολασμό της νόσου. Ωστόσο, τα ακριβή αίτια εμφάνισής της δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητά. Η εντερική μικροχλωρίδα, η ανοσολογική απόκριση, περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή, σε συνδυασμό με τα γονίδια φαίνεται να συμμετέχουν στην εμφάνιση της νόσου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη της διαιτητικής πρόσληψης των λιπαρών οξέων σε 129 άτομα με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο και η σχέση τους με τα επίπεδα δύο μεσολαβητών της φλεγμονής, την ιντερλευκίνη-17 και την ιντερλευκίνη-22. Η διατροφική πρόσληψη των εθελοντών για τα 29 λιπαρά οξέα πραγματοποιήθηκε έπειτα από την αξιοποίηση ερωτηματολογίων σχετικά με τη διατροφή τους και με τη χρήση του προγράμματος Nutritionist Pro. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προγράμματος SPSS (v23).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, υπάρχει μία αρνητικά στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της IL-17 και των πολυακόρεστων PUFA 22:5 (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ) και PUFA 22:6 (εικοσιδιεξανοϊκό οξύ). Στα άτομα με νόσο του Crohn παρατηρήθηκε μία στατιστικά αρνητική σχέση μεταξύ της IL-17 και των Trans λιπαρών οξέων, ενώ για την IL-22 φάνηκε να υπάρχει μία θετική στατιστικά σημαντική σχέση με το πολυακόρεστο PUFA 18:4 (στεαριδονικό οξύ). Στα άτομα με νόσο Crohn σε ύφεση, φαίνεται ότι όσο αυξάνονται τα ω-3 πολυακόρεστα PUFA 22:5 (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ) και PUFA 22:6 (εικοσιδιεξανοϊκό οξύ), μειώνεται η IL-17, ενώ στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο σε φάση έξαρσης, καθώς όσο αυξάνονται τα κορεσμένα λιπαρά τόσο μειώνεται η IL-22.

Η διατροφή των ατόμων με ΙΦΝΕ φαίνεται να επηρεάζει τη δραστηριότητα ορισμένων φλεγμονωδών δεικτών και συνεπώς, τις φλεγμονώδεις διαδικασίες της νόσου. Προτείνεται περαιτέρω έρευνα μέσω κλινικών δοκιμών για περισσότερα ασφαλή συμπεράσματα, καθώς επίσης και την αξιοποίηση ενός μεγαλύτερου αριθμού δείγματος.

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθής Νόσος του Εντέρου, νόσος Crohn, ελκώδη κολίτιδα, λιπαρά οξέα, ιντερλευκίνη-17, ιντερλευκίνη-22

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract that includes Crohn's disease (DC) and ulcerative colitis (UC). Crohn's disease and ulcerative colitis have common symptoms, the clinical manifestation of which are periodic remissions and relapses. In recent years, the prevalence of the disease has increased exponentially by the westernization of lifestyle. However, the exact reasons of its occurrence are not yet fully understood. Intestinal microflora, immune response, environmental factors such as diet, combined with genes appear to be involved in disease's etiology.

The aim of this study is to investigate the dietary intake of fatty acids in 129 individuals with IBD and their correlation with inflammatory mediators, interleukin-17 and interleukin-22. The dietary intake of volunteers for the 29 fatty acids was examined by 24 hour recalls and analyzed using Nutritionist Pro program. The statistical analysis of the results was performed using SPSS program (v23).

According to the results of this study, there is a negative statistically significant correlation between IL-17 and polyunsaturated PUFA 22:5 (docosapentaenoic acid) and PUFA 22:6 (eicosidhexaenoic acid). A statistically negative correlation was observed between IL-17 and Trans fatty acids, in Crohn's disease patients, while it appeared a positive statistically significant correlation with the polyunsaturated PUFA 18: 4 (Saridonic acid) and IL-22. In people with recurrent Crohn's disease, appears that as omega-3 polyunsaturated PUFA 22:5 (docosapentaenoic acid) and PUFA 22:6 (eicosidhexaenoic acid) increase, IL-17 decreases, while in people with ulcerative colitis there is a statistically significant difference only in the exacerbation phase (the higher saturated fat, the lower IL-22).

IBD patients' nutrition appears to have an effect on certain inflammatory markers' activity and therefore the inflammatory processes of the disease. Further research is recommended through clinical trials for a more secure conclusion, as well as the use of a larger sample.

Keywords: Idiopathic Intestinal Disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, fatty acids, interleukin-17, interleukin-22

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Η παγκόσμια επικράτηση των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (IBD) το 2015. Τα δεδομένα από τους Molodecky et al.	15
Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση βασικών βημάτων για την ανάπτυξη κυττάρων Th17, που οδηγούν σε IL-17 & IL-22	20
Εικόνα 3. Montreal και Paris Score για τη νόσο Crohn, όπως παρουσιάζεται από τους Christopher A. Et al, 2019	29
Εικόνα 4. Mayo Score για την ελκώδη κολίτιδα, όπως παρουσιάζεται από τους Christopher A. Et al, 2019	30
Εικόνα 5. Κριτήρια επιλογής ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη	40
Εικόνα 6. Κριτήρια αποκλεισμού ατόμων της μελέτης	41
Εικόνα 7. Διάγραμμα ροής ένταξης των ασθενών στην μελέτη	42
Εικόνα 8. Ασθενείς με ΙΦΝΕ σε έξαρση & ύφεση	47
Εικόνα 9. Ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με το φύλο	48
Εικόνα 10. Ασθενείς με Νόσο Crohn σε σχέση με το φύλο	48
Εικόνα 11. Ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με το φύλο	49
Εικόνα 12. Ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με το κάπνισμα	49
Εικόνα 13. Ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με την περιοχή εντοπισμού της νόσου	50

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Διαφορές ανάμεσα στη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα (Hunter J. 2019)	27
Πίνακας 2: Φαρμακευτική αγωγή για ΙΦΝΕ, όπως παρουσιάζεται από Grenier & Hu, 2019	31
Πίνακας 3: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών ΙΦΝΕ	51
Πίνακας 4: Σύγκριση μέσων τιμών διαιτητικής πρόσληψης των λιπαρών οξέων για τα άτομα με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα	52
Πίνακας 5: Σύγκριση μέσων τιμών IL-17 και IL-22 για τα άτομα με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα	52
Πίνακας 6: Συσχέτιση δεικτών φλεγμονής με το λίπος, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών με ΙΦΝΕ.	53
Πίνακας 7: Συσχέτιση δεικτών φλεγμονής με το λίπος, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών με νόσο του Crohn και Ελκώδη Κολίτιδα.	55
Πίνακας 8: Συσχέτιση δεικτών φλεγμονής με το λίπος, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών με βάση την ενεργότητα στη νόσο του Crohn.....	57
Πίνακας 9: Συσχέτιση δεικτών φλεγμονής με το λίπος, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών με βάση την ενεργότητα στην ελκώδη κολίτιδα.	58
Πίνακας 10 : Έλεγχος της επίδρασης των λιπαρών οξέων της διατροφής στα επίπεδα της IL-17 των ασθενών με ΙΦΝΕ με γραμμική παλινδρόμηση.	59
Πίνακας 11 : Έλεγχος της επίδρασης των λιπαρών οξέων της διατροφής σε δείκτες φλεγμονής των ασθενών με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα με γραμμική παλινδρόμηση.....	59
Πίνακας 12: Έλεγχος της επίδρασης των λιπαρών οξέων της διατροφής σε δείκτες φλεγμονής με βάση την ενεργότητα των ασθενών με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα με γραμμική παλινδρόμηση.....	60

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ ή IBD) αποτελούν ένα σύνολο χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων της γαστρεντερικής οδού και συμπεριλαμβάνει τη νόσο Crohn (NC) και την ελκώδη κολίτιδα (NK). Η κάθε μία χαρακτηρίζεται από περιόδους ύφεσης και εκδήλωσης των συμπτωμάτων της νόσου. Η νόσος Crohn και η ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζουν κοινά συμπτώματα, ωστόσο έχουν και αρκετές διαφορές. Η φλεγμονώδης διαδικασία που παρατηρείται στην νόσο Crohn φαίνεται να εμφανίζεται κατά μήκος όλης της γαστρεντερικής οδού και να είναι με ασυνεχή τμήματα, ενώ αντίθετα, η ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να είναι συνεχής και να περιορίζεται στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει η δυσκολία διαφοροδιάγνωσης μεταξύ της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας και για το λόγο αυτό, αυτοί οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως μη ταξινομημένοι με ΙΦΝΕ (IBD-U) ή εάν τα συμπτώματα εξακολουθούν να είναι αόριστα και μετά την αξιολόγηση των απαραίτητων εξετάσεων, τότε διακρίνεται ως «αταξινομήτη ΙΦΝΕ».

Με βάση την μέχρι τώρα βιβλιογραφία, οι ΙΦΝΕ φαίνεται να είναι μια πολυπαραγοντική ανοσολογική διαταραχή που επηρεάζεται τόσο από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, το κάπνισμα, σε συνδυασμό με την εντερική μικροχλωρίδα, τα γονίδια και την ανοσολογική απάντηση του ατόμου. Ωστόσο, η ακριβής αιτιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητή (Grenier & Hu, 2019).

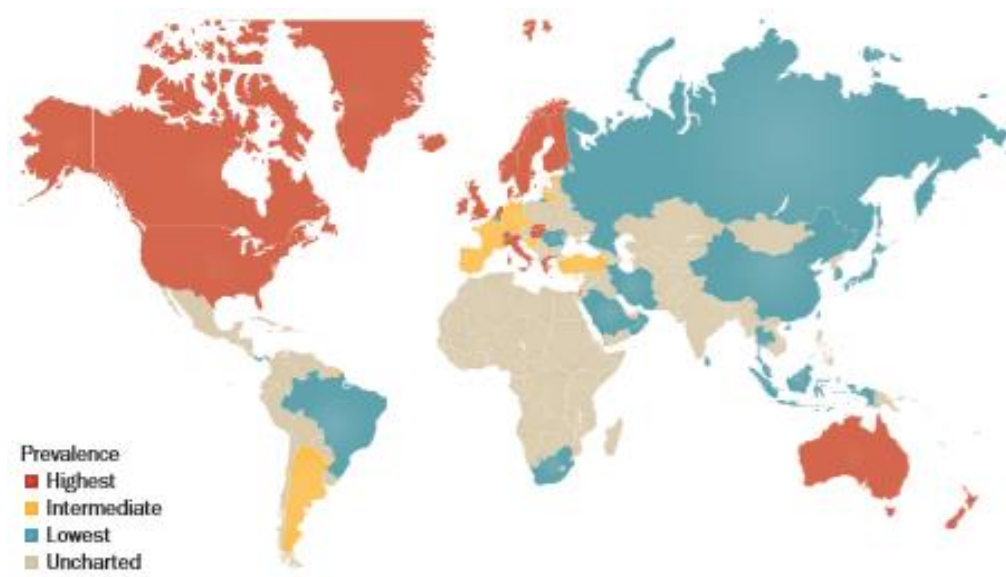
Κλινικά, η NK και η EK μοιράζονται παρόμοια συμπτώματα, όπως η διάρροια, η αιμορραγία και ο κοιλιακός πόνος, ενώ η θέση και το βάθος της φλεγμονής, καθώς και οι επιπλοκές και ο επιπολασμός μπορεί να διαφέρουν. Στόχος της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν τα άτομα με ΙΦΝΕ είναι η διατήρηση των υφέσεων και μείωση των συμπτωμάτων, προκειμένου να μπορέσουν να διατηρήσουν την ποιότητα ζωής τους.

1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η περιγραφή των συμπτωμάτων για τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου ξεκίνησαν να υπάρχουν σποραδικά από την αρχαιότητα. Οι Wilks και Moxon ήταν οι πρώτοι που παρουσίασαν στην ιατρική κοινότητα, τον όρο ελκώδη κολίτιδα, το 1875. Στις αρχές του εικοστού αιώνα, ο επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας άρχισε να αυξάνεται με αποτέλεσμα να ελκύει το επιστημονικό ενδιαφέρον του Crohn και των συνεργατών του. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη δημοσίευση μίας μελέτης το 1932, στην οποία αναγνωρίστηκαν οι δύο

διακριτές μορφές της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου: η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn (Yangyang et al, 2017). Οι ΙΦΝΕ αποτελούν χρόνια, ανίατα νοσήματα με χαμηλή θνησιμότητα, τα οποία μπορούν να διαγνωστούν σε οποιαδήποτε ηλικία στο άτομο. Μπορεί να διαγνωσθεί από τα πρώτα χρόνια ζωής του βρέφους έως και στην υπερήλικη ζωή του ατόμου. Παρόλα αυτά, η διάγνωση των περισσότερων ατόμων γίνεται στην εφηβεία και στα πρώιμα ενήλικα χρόνια. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η επικράτηση των ΙΦΝΕ αναμένεται να αυξηθεί σταθερά κατά την επόμενη δεκαετία στον δυτικό κόσμο. Έως το 2025, τα περιστατικά των ατόμων με ΙΦΝΕ αυξάνονται εκθετικά με αποτέλεσμα η διεθνής ιατρική κοινότητα θα χρειαστεί να αντιμετωπίσει την ολοένα αυξανόμενη διάγνωση των νεαρών ατόμων με ΙΦΝΕ και ταυτόχρονα, να χρειαστεί να φροντίσει τα γηραιά άτομα με ΙΦΝΕ που θα έχουν επίσης συννοσηρότητες (Karlan et al, 2015).

Οι ΙΦΝΕ αποτελούν ασθένεια της σύγχρονης εποχής, καθώς παρουσιάστηκε τα τελευταία 150 χρόνια ως αποτέλεσμα της βιομηχανοποιημένης εποχής. Από τα μέσα του εικοστού αιώνα, η συχνότητα εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn έχει αυξηθεί αρκετά στο δυτικό κόσμο, και πιο συγκεκριμένα στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1 Η παγκόσμια επικράτηση των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (IBD) το 2015. Τα δεδομένα από τους Molodecky et al.

Συνολικά, φαίνεται να έχει υψηλότερο επιπολασμό η ελκώδης κολίτιδα στην Ευρώπη σε σχέση με τον επιπολασμό της νόσου του Crohn. Ο επιπολασμός αυτός είναι αντίθετος στις περιοχές της Αυστραλίας (Molodecky et al, 2012).

Οι ΙΦΝΕ χαρακτηρίζονται παραδοσιακά ως μία ασθένεια που εμφανίζεται κυρίως σε λευκούς ανθρώπους ευρωπαϊκής καταγωγής που ζουν σε βιομηχανικές περιοχές του δυτικού κόσμου. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα δεδομένα συλλέγονται από νέες βιομηχανοποιημένες χώρες της Ασίας, της Νότιας Αμερικής και της Μέσης Ανατολής, όπου τα δεδομένα εμφάνισης της νόσου είναι μικρότερα σε σχέση με αυτά του δυτικού κόσμου. Οι μεγάλοι πληθυσμοί αυτών των χωρών, όπως της Κίνας, της Ινδίας, σε συνδυασμό με την επεκτεινόμενη αστικοποίηση και τη δυτικοποίηση θα μπορούσαν να σημαίνουν ότι ο αριθμός των ατόμων με ΙΦΝΕ στις νέες βιομηχανοποιημένες χώρες θα μπορούσε στα επόμενα χρόνια να ξεπεράσει σε κάποιο βαθμό τον αριθμό των περιπτώσεων στον δυτικό κόσμο. Συνεπώς, λόγω αυτών των δεδομένων φαίνεται πως οι ΙΦΝΕ είναι μια παγκόσμια ασθένεια (Karlan et al, 2015).

1.2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια των ΙΦΝΕ δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως. Αυτό που φαίνεται από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία είναι ότι προκύπτει από τον συνδυασμό τεσσάρων παραγόντων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Η εντερική μικροχλωρίδα, η ανοσολογική απόκριση σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες που εκτίθενται τα άτομα, όπως η διατροφή, το κάπνισμα, το στρες, σε συνδυασμό με τη γενετική προδιάθεση του ατόμου συντελούν στην παθογένεια των ΙΦΝΕ.

1.2.1. **Εντερική Μικροχλωρίδα**

Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας επηρεάζεται από πολύ νωρίς στη ζωή (Dominguez-Bello et al, 2011). Λίγο μετά τη γέννηση, ο θηλασμός, η έκθεση σε τρόφιμα και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της εντερικής μικροχλωρίδας. Η μικροβιακή σύνθεση του εντέρου, με τη σειρά του, διαμορφώνει επίσης την ανάπτυξη τόσο του έμφυτου, όσο και του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος που δημιουργείται.

Η εσωτερική κυτταρική επένδυση του εντέρου λειτουργεί ως φράγμα για την προστασία του ξενιστή από τα επιβλαβή παθογόνα, καθώς επίσης αποτελεί και ένα μέρος όπου συμβαίνουν αλληλεπιδράσεις με συναφείς μικροοργανισμούς. Επιπλέον, συντελεί σε βασικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως στην απορρόφηση θρεπτικών συστατικών και του νερού, ταυτόχρονα με την προστασία από παθογόνους μικροοργανισμούς. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις ρυθμίζονται από το εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα και συμβάλλουν στην ανοσολογική ομοιόσταση.

Όταν ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες ενεργοποιούν γενετικά ευαίσθητους ξενιστές, πιστεύεται ότι δημιουργείται μία διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος και / ή οι μη ισορροπημένες αλληλεπιδράσεις με τα μικρόβια οδηγούν στην ανάπτυξη χρόνιας εντερικής φλεγμονής (Duk et al, 2016, Wędrychowicz et al, 2016, Rapozo et al, 2017).

Έχει αποδειχθεί ότι διαφορετικά βακτήρια κατοικούν συγκεκριμένα τμήματα του εντέρου και βρίσκονται σε διαφορετικά στρώματα του εντέρου, όπως ο κεντρικός αυλός, που συνδέονται με πτυχές του βλεννογόνου ή ενσωματώνονται στον εντερικό βλεννογόνο (Nava GM, 2011).

Οι μεταβολές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου έχουν αναφερθεί σε NK, για παράδειγμα, που περιλαμβάνουν μια συνολική μειωμένη ποικιλομορφία (Hansen et al, 2012) αλλά και μια αύξηση στα Bacteroidetes και Proteobacteria παράλληλα με τη μείωση της αφθονίας του Firmicutes (Man et al, 2011).

Μια μη ισορροπημένη σχέση μεταξύ του ξενιστή και του μικροβιότοπου είναι πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του εντερικού ανοσολογικού συστήματος, που οδηγεί στην ανάπτυξη συνθηκών όπως η φλεγμονώδης νόσο του εντέρου (Rapozo et al, 2017).

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν μικρότερη ποικιλομορφία στο μικροβίωμα του εντέρου. Υπάρχει συχνά σημαντική απώλεια βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA), όπως τα Roseburia και Phascolarctobacterium (Morgan et al, 2012; Gevers D et al, 2014). Ο παραγωγός του βουτυρικού Faecalibacterium prausnitzii είναι δραματικά λιγότερο άφθονος σε ασθενείς με NK, που απεικονίζουν απώλεια μικροβιακής μεταβολικής ικανότητας (Morgan et al, 2012; Gevers D et al, 2014). Η απώλεια του αντιφλεγμονώδους SCFA που παράγεται από αυτά τα βακτήρια μπορεί επίσης να συνεισφέρει στην παθοφυσιολογία της εντερικής φλεγμονής. Τα παθογόνα βακτήρια που προσκολλώνται στον βλεννογόνο, όπως τα επιθετικά-διεισδυτικά Escherichia coli και τα είδη Fusobacterium (Ohkusa T et al, 2012), βρίσκονται σε μεγαλύτερες ποσότητες στο μικροβίωμα των ατόμων με ΙΦΝΕ. Η προσκόλληση αυτών των βακτηρίων θα μπορούσε να διεγείρει τις ανοσολογικές αντιδράσεις που επιδεινώνουν τις ΙΦΝΕ.

Οι μικροβιακές κοινότητες του εντέρου πιστεύεται ότι αποτελούν δύο σημαντικούς «εντερότυπους» που συνδέονται με μακροπρόθεσμα διατροφικά πρότυπα: ένας εντερότυπος Bacteroides συνδέεται με υψηλή πρόσληψη ζωϊκού λίπους και πρωτεΐνης, ενώ ένας εντερότυπος Prevotella συνδέεται με την πρόσληψη υδατανθράκων και ινών (Wu G et al, 2011).

1.2.2. **Ανοσολογική Απόκριση**

Ο βακτηριακός αποικισμός του εντέρου πιστεύεται ότι διαμορφώνει όχι μόνο την τοπική, αλλά και τη συστηματική ανοσολογική αντίδραση, εμπλέκεται στη διαμόρφωση της ανοσίας τόσο στην υγιή όσο και στην νοσηρή κατάσταση (Rapoza et al, 2017)

Μελέτες έχουν δείξει ότι στην παρουσία των ΙΦΝΕ, η λειτουργία του εντερικού φραγμού διαταράσσεται μέσω μεταβολιτών που παράγονται στον εντερικό βλεννογόνο, λόγω διαταραχής της διαδικασίας της αυτοφαγίας, καθώς επίσης και μέσω της μη αποτελεσματικής παραγωγής αντιμικροβιακών παραγόντων και της αυξημένης επιθηλιακής διαπερατότητας. Οι διαταραχές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή προστασία του εντερικού επιθηλίου από την προσκόλληση και την εισβολή των παθογόνων μικροβίων. Κατά συνέπεια, σε αυξημένο αριθμό μικροοργανισμών, μη φυσιολογικών στο εντερικό βλεννογόνο, ενεργοποιούνται ανοσολογικοί μηχανισμοί του ξενιστή και ξεκινούν οι διαδικασίες που τελικά οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή του εντέρου (Antoni et al, 2014).

Εκτός από την ανάπτυξη επιβλαβών βακτηρίων, η δυσβίωση που χαρακτηρίζεται από την απώλεια των ευεργετικών μικροβίων που μεταβολίζουν τα διατροφικά συστατικά σε μόρια που βοηθούν στην ομοιόσταση, σχετίζεται με τις ΙΦΝΕ. Τα ζυμωτικά βακτήρια στο έντερο μετατρέπουν τις διαιτητικές ίνες σε λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας (SCFA), συμπεριλαμβανομένων των οξικών, προπιονικών και βουτυρικών οξέων (Dolan et al, 2017). Τα SCFA διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανοσολογική ομοιόσταση στο έντερο, καθώς προωθούν τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών T- κυττάρων.

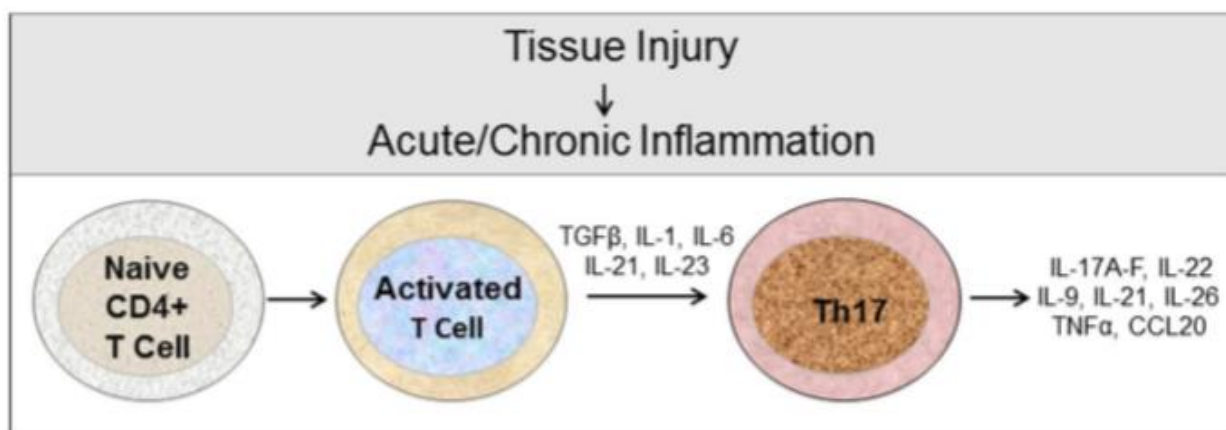
Οι ΙΦΝΕ μπορεί να οφείλονται σε μη φυσιολογική φλεγμονώδη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στην εντερική χλωρίδα σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. Μέχρι στιγμής έχουν εντοπιστεί αρκετά γονίδια, τα οποία προδιαθέτουν την εμφάνιση των ΙΦΝΕ. Πολλά από αυτά βρίσκονται, επίσης και σε άλλες ανοσολογικές ασθένειες, υποδηλώνοντας την παρουσία πιθανών επικαλύψεων μεταξύ των βιοχημικών οδών που προκαλούν την παθογένεια των νόσων αυτών. Τα γονίδια κινδύνου που έχουν εντοπιστεί στις ΙΦΝΕ σχετίζονται με τη διατήρηση της ομοιόστασης της φυσιολογικής και υγιούς μικροχλωρίδας του εντέρου, καθώς και με την επαρκή ανοσοαπόκριση (Geremia et al, 2014; Sheehan et al, 2015).

Παραδοσιακά, τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (Th1) έχουν θεωρηθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση που σχετίζεται με τη χρόνια αλλοίωση της εντερικής φλεγμονής, ειδικά

στη NC, ενώ τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα (Th2) έχουν θεωρηθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ΕΚ.

Η ιντερλευκίνη-22 (IL-22) χαρακτηρίζεται από πολυάριθμη κλινική συνάφεια με τις ΙΦΝΕ. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η παραγωγή της IL-22 ενεργοποιείται από σήματα που λαμβάνει από το γαστρεντερικό περιβάλλον. Για παράδειγμα, σήματα από το μικροβίωμα ενεργοποιούν την παραγωγή των IL-1β, IL -6 και την IL-23 από τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα (MNP), οδηγώντας στην παραγωγή της IL-22 από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου (ILC3s) (Fung et al, 2016). Επιπλέον, φαίνεται ότι η IL-22 ενεργοποιεί την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, προκαλεί τον πολλαπλασιασμό επιθηλιακών κυττάρων, καθώς επίσης ευνοεί και την ανάπτυξη όγκων μέσω ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3). Η IL-22 φαίνεται να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ικανότητα επούλωσης του βλεννογόνου που αντιπροσωπεύει ένα βασικό θεραπευτικό στόχο στις ΙΦΝΕ την τρέχουσα περίοδο, καθώς επίσης και στην πολύ άμεση συμμετοχή που έχει στα δίκτυα σχετικά με τα γονίδια ευαισθησίας για τις ΙΦΝΕ. Επιπλέον, η βιοχημική οδός της IL-22 φαίνεται να μεσολαβεί στη θεραπευτική επίδραση του εκχυλίσματος *indigo naturalis* και εν μέρει στη θεραπεία έναντι του TNFα, οι οποίες και οι δύο έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ (Mizoguchi A et al, 2018).

Η ιντερλευκίνη-17 (IL-17) με αντιπροσωπευτικά μέλη την IL-17A και την IL-17F έχουν δείξει ότι έχουν προ-φλεγμονώδη δράση και εμπλέκονται στις ΙΦΝΕ. Οι IL-17A και IL-17F φαίνεται να εμφανίζονται σε αφθονία στην φλεγμονή του βλεννογόνου σε άτομα με ΙΦΝΕ (Hundorfean G, et al, 2012), ενώ η έκφραση της IL-17E (IL-25), η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της αναστολής των αποκρίσεων Th1 και Th17, φαίνεται να μειώνει τη φλεγμονή βλεννογόνου ασθενών με ΙΦΝΕ. Επιπλέον, η IL-17A και η IL-17F ενεργοποιούν την έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων και τον διαχωρισμό του ισχυρού δεσμού των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου και τον πολλαπλασιασμό τους (Lee et al, 2015; Maxwell et al, 2015). Τα τελευταία χρόνια, η IL-17 έχει ενσωματωθεί στην παθογένεση της ίνωσης. Αρκετά δεδομένα υποδηλώνουν τόσο προφλεγμονώδη όσο και προ-ινωτική δράση και προστατευτική λειτουργία της ανοσοαπόκρισης Th17 / IL-17 (Latella G et al, 2020). Ωστόσο, παρόλη τη σύνδεση που υπάρχει με την παθογένεια των ΙΦΝΕ, οι ακριβείς μηχανισμοί που ρυθμίζουν την έκκρισή τους δεν είναι πλήρως κατανοητοί.



Εικόνα 2 Σχηματική απεικόνιση βασικών βημάτων για την ανάπτυξη κυττάρων Th17, που οδηγούν σε IL-17 & IL-22

1.2.3. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Οι πυκνοκατοικημένες αστικές πόλεις έχουν οδηγήσει σε εξέλιξη συμπεριφορών στον τρόπο ζωής (για παράδειγμα, αυξημένο κάπνισμα), δίαιτες (για παράδειγμα μείωση της πρόσληψης φυτικών ινών και αύξηση της ζωικής πρωτεΐνης και λιπαρών), εκθέσεις (για παράδειγμα αυξημένη ρύπανση) και καθημερινές δραστηριότητες, μια μετατόπιση σε καθιστικά επαγγέλματα). Η εκβιομηχάνιση προκάλεσε επίσης οικονομικές εξελίξεις σε ολόκληρη την κοινωνία, συμπεριλαμβανομένης της καλύτερης πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη, της παράδοσης και των αποτελεσμάτων. Έτσι, είναι λογικό ο συνδυασμός ενός μεταβαλλόμενου οικονομικού και κοινωνικού περιβάλλοντος και βελτιωμένης υγειονομικής περίθαλψης να προάγει την εμφάνιση ασθενειών ευημερίας όπως είναι και οι ΙΦΝΕ.

1.2.3.1. **Διατροφή**

Μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον φαίνεται να υπάρχει σχετικά με τη σχέση ανάμεσα στον τρόπο διατροφής του ατόμου, το εντερικό μικροβίωμα και τις ΙΦΝΕ (Leone et al, 2014, Lee et al, 2015). Η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην εντερική λειτουργία όσο και στην ανοσολογική δραστηριότητα, καθώς επίσης και στο να διαμορφώνει τη δομή της εντερικής μικροχλωρίδας (Dolan et al, 2017).

Φαίνεται ότι η διατροφή ελέγχει τη συγκέντρωση μικροβίων στο έντερο και μπορεί να διαδραματίσει βασικό ρόλο στην ισορροπία των ωφέλιμων βακτηρίων του εντέρου που σχετίζεται με τις ΙΦΝΕ. Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της διατροφής και των μικροβιοτόπων που υπάρχουν στον έντερο και έχουν δώσει πλέον τη δυνατότητα να υπάρχει οριοθέτηση σε συγκεκριμένα πρότυπα μικροβίων που

συσχετίζονται με την υψηλή πρόσληψη φυτικών ή ζωικών τροφίμων (Dolan et al, 2017). Πιο συγκεκριμένα, οι δίαιτες που έχουν ως βάση τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης σχετίζονται επίσης με αυξημένα ποσοστά στα βακτήρια *Enterobacteriaceae* συμπεριλαμβανομένων και των βακτηρίων *Escherichia* (De Filippo C et al, 2010). Τα παθογόνα βακτήρια του *E. coli* έχει φανεί σε μελέτες, ότι βρίσκονται συχνά κοντά σε περιοχές φλεγμονής στην περιοχή του ειλεού σε άτομα με ΝΚ (Gevers D et al, 2014).

Η σύγχρονη διατροφή πολλών δυτικών περιοχών χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών και λιπών, καθώς επίσης υψηλών ποσοστών ζάχαρης και επεξεργασμένων τροφίμων, ενώ είναι χαμηλή σε φυτικές ίνες (Dolan et al, 2017). Η αυξημένη κατανάλωση κρέατος έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ, τόσο ΝΚ όσο και ΕΚ (Hou JK et al, 2011). Μια συστηματική ανασκόπηση 19 μελετών σχετικά με τη διατροφή ισχυρίστηκε ότι η υψηλή συνολική πρόσληψη λίπους συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΝΚ και ΕΚ (Hou JK et al, 2011), αλλά ο ισχυρισμός αυτός αμφισβητήθηκε από τον Richman και τους συνεργάτες του (2013) όταν σε ένα σύνολο προοπτικών μελετών των διατροφικών προτύπων δε φάνηκε συσχετισμός μεταξύ της συνολικής κατανάλωσης λίπους και του κινδύνου ΝΚ ή ΕΚ (Ananthakrishnan et al, 2014; Racine A et al, 2016).

Δεδομένα από προοπτικές μελέτες κοόρτης έχουν δείξει ότι τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ΝΚ (Chan S et al, 2014) ή να μην έχουν καμία επίδραση στον κίνδυνο ΝΚ (Ananthakrishnan A et al, 2014). Τα ω-3 PUFA φαίνεται να έχουν επίσης προστατευτική δράση όταν υπάρχει κίνδυνος ΕΚ (Ananthakrishnan A et al, 2014). Αντιστρόφως, η πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων έχει συσχετιστεί θετικά με ΝΚ (Hou J et al, 2011) και ΕΚ, αν και δεδομένα από μια πρόσφατη προοπτική μελέτη δεν υποστηρίζουν αυτή τη σύνδεση (Ananthakrishnan A et al, 2014).

Αρκετό ενδιαφέρον φαίνεται να υπάρχει στα αποτελέσματα μίας προοπτικής μελέτης κοορτής με τη συμμετοχή πολλών ευρωπαϊκών χωρών, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος της ΙΦΝΕ δεν μεταβλήθηκε όταν τα άτομα ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή, η οποία έχει υψηλή περιεκτικότητα σε ω-3 PUFA (Racine A et al, 2016). Οι επιδράσεις της αναλογίας ω-3: ω-6 PUFA στην ευαισθησία της νόσου φαίνεται να διαμορφώνονται από τις γενετικές αλλαγές στα γονίδια μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, όπως είναι τα CYP4F3 και FADS2 (Costea et al, 2014). Το εύρημα αυτό υποδεικνύει την περαιτέρω ανάγκη που υπάρχει για επιπρόσθετες μελέτες που χρειάζονται να πραγματοποιηθούν σχετικά με το πώς οι

αλληλεπιδράσεις μεταξύ διατροφής και γονιδίων μπορούν να συμβάλλουν στον κίνδυνο των ΙΦΝΕ.

Σχετικά με άλλες διατροφικές συνήθειες, φαίνεται ότι η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ΝΚ (Ananthakrishnan A et al, 2013), ενώ ενδεχομένως υπάρχουν κάποια αποτελέσματα που αποδεικνύουν ότι η πρόσληψη λαχανικών προστατεύει από την ΕΚ (Hou JK et al, 2011), παρόλο που οι πρόσφατες μελέτες για τις μελλοντικές κοορτές φαίνεται να διαφωνούν σε αυτό (Racine A et al, 2016).

Επιπλέον δεδομένα αποδεικνύουν ότι τα τεχνητά πρόσθετα τροφίμων, που φαίνονται να παρουσιάζονται σε υψηλά ποσοστά στις χώρες με δυτικού τύπου διατροφή, ενδεχομένως προωθούν την αύξηση της φλεγμονής στο έντερο, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η λειτουργία των φραγμών στο έντερο (Dolan et al, 2017).

Άλλες διατροφικές συνήθειες που παρουσιάζονται στη δυτικού τύπου διατροφή είναι η κατανάλωση αλκοόλ και αναψυκτικών. Η κατανάλωση αλκοόλ είναι γνωστό ότι αποτελεί ένα προφλεγμονώδη παράγοντα, καθώς επίσης είναι και άμεσα επιβλαβή για τη λειτουργία του εντερικού φραγμού. Φαίνεται ότι η κατανάλωση αλκοόλ διαταράσσει το φυσιολογικό και ανοσολογικό φραγμό που δημιουργείται υπό φυσιολογικές συνθήκες από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα (Sonnenberg et al, 2015). Κλινικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα ή / και υποτροπή σε μια ανενεργή ασθένεια (Jussila A et al, 2014). Μία συστηματική ανασκόπηση 16 μελετών, έδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου εμφάνισης ΕΚ (Nie J et al, 2016). Στην ανασκόπηση 12 μελετών, ο Μαντζουράνης Γ. και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι μόνο μία ήταν η μελέτη που ανέφερε ότι η ελαφριά κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να αποτελεί προστατευτικός παράγοντας κατά της εμφάνισης των ΙΦΝΕ, ενώ η πλειοψηφία των μελετών φάνηκε να εξετάζουν τις επιβλαβείς επιδράσεις που μπορεί να έχει το αλκοόλ σε εντερικά συμπτώματα. Επιπλέον, ανέφεραν ότι δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν την επίδραση συγκεκριμένου τύπου αλκοολούχου ποτού ή συγκεκριμένης ποσότητας που να έχει μεγαλύτερη επίδραση στα συμπτώματα των ΙΦΝΕ.

Σχετικά με την κατανάλωση αναψυκτικών, φαίνεται ότι σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο για ΕΚ, καθώς τα αναψυκτικά αποτελούν ένα βασικό παράγοντα αύξησης της παχυσαρκίας και των χρόνων παθήσεων (Nie J et al, 2016).

1.2.3.2. **Κάπνισμα**

Στον δυτικό κόσμο, το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους πιο σταθερά μελετημένους περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχει φανεί ότι σχετίζεται με την ΙΦΝΕ. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα που καπνίζουν συστηματικά φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΝΚ, σε αντίθεση με την ΕΚ, στην οποία φαίνεται ότι το κάπνισμα έχει προστατευτικό ρόλο, χωρίς να είναι γνωστός ο τρόπος δράσης του (Ayokunle et al, 2016). Ενδεχομένως, αυτό να οφείλεται σε τρία διαφορετικά σενάρια, δηλαδή τη διαφορετική αιτιολογία της νόσου, τη θέση της νόσου στο γαστρεντερικό σωλήνα και στη διαφορετική ανοσοαπόκριση, η οποία φαίνεται να είναι διαφορετική για τον προσβεβλημένο ιστό (Berkowitz L et al, 2018).

Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΝΚ εξαρτάται και από την ποσότητα των τσιγάρων που καπνίζει ο καπνιστής. Στην ΝΚ, το κάπνισμα φαίνεται να δυσκολεύει την θεραπεία της νόσου, ενώ η διακοπή του καπνίσματος έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο της ΝΚ, μειώνει τη φλεγμονή στον οργανισμό και ταυτόχρονα, μειώνει την ανάγκη για θεραπεία με στεροειδή και ανοσοκατασταλτική θεραπεία (IST) (Ayokunle et al, 2016). Ταυτόχρονα, το κάπνισμα φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρης χειρουργικής επέμβασης και μετεγχειρητικής επανεμφάνισης (Coward S et al, 2015).

1.2.4. **Γενετική προδιάθεση**

Η γενετική προδιάθεση αποτελεί άλλο έναν αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης των ΙΦΝΕ. Πιστεύεται ότι οι ΙΦΝΕ εκδηλώνονται σε άτομα που έχουν τη γενετική προδιάθεση να παρουσιάσουν μία μη φυσιολογική ανοσοαπόκριση στο εντερικό μικροβίωμα μετά από την έκθεσή τους σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Γενετικές αναλύσεις των ΙΦΝΕ έχουν εντοπίσει σε πάνω από 200 γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τον κίνδυνο της ΕΚ ή της ΝΚ (Huang et al, 2015, Liu et al, 2015). Με την εξέλιξη της ανάλυσης του γονιδιώματος, τα τελευταία χρόνια, έχουν εντοπιστεί πολλά γονίδια, τα οποία έχουν συσχετιστεί με την παθογένεια της νόσου με αποτέλεσμα να έχει υπάρξει μεγάλη ανάπτυξη του καταλόγου GWAS (μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος, Genome-Wide Association Study-GWAS), ο οποίος παρέχει πληροφορίες για τα γονίδια αυτά. Οι ισχυρότερες γενετικές επιδράσεις είναι η ILR23R στις ΙΦΝΕ, η NOD2 στην ΝΚ και η HLA στην ΕΚ (Wawrzyniak & Scharl, 2018).

Πιο συγκεκριμένα, η νόσος του Crohn φαίνεται να έχει συνδεθεί με περισσότερους από 140 τόπους που παρουσιάζουν τη γενετική ευαισθησία του ατόμου. Περίπου το 30% αυτών των τόπων παρουσιάζονται και στην ΕΚ, ενώ περίπου το 50% από τους γενετικούς αυτούς τόπους φαίνεται να συνυπάρχουν με μία τουλάχιστον ακόμα ασθένεια που έχει σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Στη νόσο του Crohn, τα πιο συνήθη γονίδια, τα οποία έχουν συσχετισθεί με τη νόσο, είναι το NOD2 (Al Nabhani Z et al, 2017) το ATG16L1 (Boada-Romero E et al, 2016), το IL23R (Abdollahi E et al, 2016) και το IRGM (Chauhan S et al, 2016). Οι πρωτεΐνες που παράγονται από αυτά τα γονίδια φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, και πιο συγκεκριμένα, στην κατάλληλη ανταπόκρισή του έναντι βακτηρίων στον πεπτικό σωλήνα. Πολλές από τις πρωτεΐνες αυτές συμβάλλουν στην αυτοφαγία, η οποία είναι μια διαδικασία που χρησιμοποιούν τα κύτταρα για να περιβάλλουν και να καταστρέψουν τα βακτήρια και τους ιούς. Πολλές παραλλαγές σε αυτά τα γονίδια φαίνεται να τροποποιούν τη διαδικασία της αυτοφαγίας ή αλλιώς να αλλάζουν γενικότερα την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος απέναντι στα βακτήρια που αποικούν στο πεπτικό σύστημα. Οι αλλαγές αυτές σε συνδυασμό τόσο με άλλους γενετικούς, καθώς και με περιβαλλοντικούς παράγοντες, φαίνεται να οδηγούν σε μία χρόνια φλεγμονή, η οποία προκαλεί πεπτικά προβλήματα που χαρακτηρίζουν τη νόσο του Crohn.

Στην ελκώδη κολίτιδα, μερικά γονίδια με τα οποία έχει συσχετισθεί η νόσος είναι το ABCB1, το IL10RA, το IL10RB, το IL23R, το IRF5, το PTPN2 (Anderson C et al, 2011). Αρκετά από τα γονίδια που μπορεί να σχετίζονται με την ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να εμπλέκονται στην προστατευτική λειτουργία του εντερικού βλεννογόνου. Άλλα πιθανά γονίδια που σχετίζονται με την ασθένεια φαίνεται να παίζουν ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα, και πιο συγκεκριμένα τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων που ονομάζονται Τ-κύτταρα. Φαίνεται ότι ορισμένες γενετικές παραλλαγές στα γονίδια μπορούν να προκαλέσουν σε ορισμένα άτομα μία υπερδραστική ανοσοαπόκριση στα βακτήρια και άλλα μικρόβια του εντερικού βλεννογόνου, η οποία να προκαλέσει τη χρόνια φλεγμονή που εμφανίζεται στην ελκώδη κολίτιδα.

1.3. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα και διακρίνεται σε δύο υποκατηγορίες, τη νόσο Crohn (NC) και την

ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). Τόσο η NC, όσο και η ΕΚ χαρακτηρίζεται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων, οι οποίες διαφέρουν από άτομο σε άτομο (Prosberg M et al, 2016).

Η NC και η ΕΚ φαίνεται να παρουσιάζουν κοινά συνήθη συμπτώματα, τα οποία είναι η ναυτία, οι διάρροιες (αιματηρές ή όχι), οι έμετοι, το κοιλιακό άλγος, η οστεοπόρωση, τα δερματικά προβλήματα, οι αρθραλγίες και οι ηπατοχολικές επιπλοκές. Παρόλα αυτά, φαίνεται να παρουσιάζουν και αρκετές διαφορές τόσο στα κλινικά χαρακτηριστικά, όσο και στην παθολογοανατομία τους. Τα άτομα με ΙΦΝΕ φαίνεται συχνά να βιώνουν περιόδους που η εκδήλωση της νόσου είναι με καθόλου ή ελάχιστα συμπτώματα, και περιόδους που η ασθένεια είναι ενεργή και εκδηλώνεται με σοβαρά συμπτώματα. Αυτά τα δύο στάδια των ΙΦΝΕ, αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως περίοδος ύφεσης (Remission) και περίοδος έξαρσης (Relapse) της νόσου, αντίστοιχα (Perler B et al, 2019).

Αν και η φυσιολογική διαδικασία επιδιόρθωσης ιστών προκαλείται από οξεία φλεγμονή, σε χρόνια φλεγμονή, μπορεί να γίνει μια προοδευτική και ανεξάρτητη διαδικασία που οδηγεί σε ίνωση, η οποία είναι το κοινό τελικό στάδιο χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένου και του εντέρου (Latella G et al, 2015). Στις ΙΦΝΕ, η εντερική ίνωση γίνεται κλινικά εμφανής σε περίπου 40% των ασθενών με νόσο του Crohn και στο 5% αυτών με ελκώδη κολίτιδα (Latella G et al, 2020).

Πιο συγκεκριμένα, η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια και πολύπλοκη διαταραχή που φαίνεται να προσβάλλει τον γαστρεντερικό βλεννογόνο σε όλη την έκταση της γαστρεντερικής οδού, από το στόμα μέχρι το ορθό, σε ασυνεχή τμήματα αυτού. Επιπλέον, η φλεγμονή φαίνεται να επηρεάζει ολόκληρο το τοίχωμα του εντέρου (Fakhoury M et al, 2014).

Τα πιο κοινά συμπτώματα της NC είναι η επίμονη διάρροια, ο κοιλιακός πόνος και οι κράμπες, η απώλεια όρεξης του ατόμου, η απότομη απώλεια βάρους και ο πυρετός. Ο κοιλιακός πόνος φαίνεται να είναι από τα πιο συνήθη συμπτώματα σε περίπου 80% των ασθενών πριν την διάγνωση της νόσου, ενώ περίπου το 60% φαίνεται των ατόμων φαίνεται να εμφανίζει απώλεια βάρους (Gomollón et al, 2017). Ασθενείς αναφέρουν να έχουν και αίμα στα κόπρανα από τους φλεγμονώδεις ιστούς στο έντερο, ωστόσο αυτό συμβαίνει λιγότερο συχνά συγκριτικά με τους ασθενείς με ΕΚ (Dudley M et al, 2017). Με την πάροδο του χρόνου, αυτή η χρόνια αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αναιμίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η NC μπορεί επίσης να προκαλέσει φλεγμονή στις αρθρώσεις, τα μάτια ή το δέρμα. Εξωεντερικά συμπτώματα, όπως ο

πόνος στις αρθρώσεις μπορεί να προηγούνται έναντι των συμπτωμάτων του εντέρου για του ασθενείς με NC (Dudley M et al, 2017).

Σε άτομα με μεγάλη βαρύτητα στη NC, μπορούν να εμφανιστούν σοβαρές επιπλοκές, όπως η δημιουργία συριγγίων, τα οποία δημιουργούνται όταν η φλεγμονή και η λοίμωξη οδηγήσουν στο σχηματισμό ενός καναλιού επικοινωνίας ανάμεσα σε δύο διαφορετικά μέρη του εντέρου, με κάποιο γειτονικό όργανο ή το δέρμα, επιτρέποντας τη διαφυγή του εντερικού περιεχομένου σε κάποια άλλη περιοχή. Αναφέρεται ότι το 30% των ασθενών με NC εμφανίζουν συρίγγια. Μία άλλη επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί είναι η στένωση του εντέρου, δηλαδή ο περιορισμός τμήματος του εντέρου λόγω σχηματισμού ουλής. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να παρεμποδίσει τη φυσιολογική ροή της τροφής, το έντερο να αποφραχθεί, με αποτέλεσμα να δημιουργήσει έντονο πόνο και έμετο. Η διάτρηση του εντέρου μπορεί να είναι άλλη μία επιπλοκή που εμφανίζεται στα άτομα με NC. Στην περίπτωση αυτή, δημιουργείται μία μικρή οπή στο τοίχωμα του εντέρου, με αποτέλεσμα όλο το περιεχόμενο να διαφεύγει μέσω αυτής και να προκαλέσει λοίμωξη ή απόστημα στην κοιλία.

Η ελκώδης κολίτιδα είναι εξίσου μία χρόνια διαταραχή που επηρεάζει το πεπτικό σύστημα, όπως και η NC. Η εκδήλωσή της περιορίζεται στο παχύ έντερο στο κόλον, πλήττοντας ένα συνεχόμενο μέρος του παχέος εντέρου και δεν εμφανίζει ασυνεχή τμήματα. Αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται από ανώμαλη φλεγμονή της εσωτερικής επιφάνειας του ορθού και του παχέος εντέρου, που αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του μήκους του παχέος εντέρου. Η φλεγμονή προκαλεί συνήθως την ανάπτυξη ανοικτών πληγών (έλκη) στο παχύ έντερο. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, η ΕΚ περιορίζεται στην επιθηλιακή στιβάδα του εντέρου σε αντίθεση με τη NC (Fakhoury M et al, 2014).

Η ελκώδης κολίτιδα μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με το μέγεθος της έκτασης της νόσου. Διακρίνεται σε ορθίτιδα, αριστερόπλευρη κολίτιδα και εκτεταμένη κολίτιδα. Η διάκριση αυτή είναι σημαντική, καθώς καθορίζει τον τρόπο θεραπείας που θα ακολουθήσει ο ασθενής.

Τα πιο κοινά συμπτώματα της ελκώδους κολίτιδας είναι ο κοιλιακός πόνος και οι κράμπες, καθώς και η συχνή διάρροια με αίμα, πύον ή βλέννα στα κόπρανα. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσει ο ασθενής με ΕΚ είναι η ναυτία, η απώλεια όρεξης, η κόπωση, καθώς και οι πυρετοί. Όπως και στην νόσο Crohn, η χρόνια αιμορραγία από την φλεγμονή και το έλκος του εντερικού ιστού μπορεί να προκαλέσει έλλειψη ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ορισμένα άτομα που έχουν προσβληθεί, οδηγώντας σε αναιμία. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με αυτή τη διαταραχή δυσκολεύονται να απορροφήσουν αρκετά υγρά και θρεπτικά συστατικά

από τη διατροφή τους και συχνά αντιμετωπίζουν απώλεια βάρους. Λιγότερο συχνά, η ελκώδης κολίτιδα προκαλεί προβλήματα με το δέρμα, τις αρθρώσεις, τα μάτια, τα νεφρά ή το ήπαρ, τα οποία πιθανότατα οφείλονται σε ανώμαλη φλεγμονή.

Πίνακας 1 Διαφορές ανάμεσα στη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα (Hunter J. 2019)

Νόσος του Crohn (NC)	Ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ)
Μπορεί να προσβάλλει τον γαστρεντερικό βλεννογόνο σε όλη την έκταση της γαστρεντερικής οδού, από το στόμα μέχρι το ορθό	Προσβάλλει το παχύ έντερο στο κόλον και τον πρωκτό
Φλεγμονώδεις περιοχές σε ασυνεχή τμήματα	Συνεχείς φλεγμονώδεις περιοχές
Επηρεάζει ολόκληρο το τοίχωμα του εντέρου	Επηρεάζει μόνο την επιθηλιακή στιβάδα του εντέρου

Σοβαρές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν εξίσου και στην ΕΚ. Το τοξικό megacolon αποτελεί την πιο σοβαρή επιπλοκή που συμβαίνει περίπου στο 5% των ασθενών. Οφείλεται στην αιφνίδια και έντονη διάταση του παχέος εντέρου και εγκυμονεί ο κίνδυνος ρήξης του εντέρου (με το σχηματισμό σχισμών ή οπών). Η επιπλοκή αυτή αποτελεί ένδειξη για την άμεση αφαίρεση του παχέος εντέρου (κολεκτομή) (Harb, 2015).

1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΙΦΝΕ

Η διάγνωση των ΙΦΝΕ αποτελεί ένα από τα βασικότερα σημεία για την μετέπειτα θεραπεία, καθώς η έκταση της νόσου σε NC και ΕΚ είναι αυτή που θα καθορίσει και το είδος της θεραπείας. Η διάγνωση των ΙΦΝΕ και στη συνέχεια, ο διαχωρισμός μεταξύ της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας μπορεί μερικές φορές να είναι μια περίπλοκη διαδικασία. Για την ακριβέστερη διάγνυσή τους είναι σημαντικό να υπάρχει συνεργασία των ειδικοτήτων της ιατρικής (Γαστρεντερολογία - Ακτινολογία - Παθολογική Ανατομική).

Οι ενδοσκοπικές και ιστολογικές εξετάσεις που πραγματοποιούνται αδυνατούν να διακρίνουν, περίπου στο 5-15% των ασθενών με ΙΦΝΕ, τη διαφορά μεταξύ της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας και για το λόγο αυτό, αυτοί οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως μη ταξινομημένοι με ΙΦΝΕ (IBD-U) ή εάν τα συμπτώματα εξακολουθούν να είναι αόριστα και μετά την αξιολόγηση της ιστολογικής εξέτασης της κολεκτομής, τότε χαρακτηρίζεται ως «αταξινομήτη ΙΦΝΕ» (Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας, 2020). Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 3% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα θα επαναταξινομηθεί ως νόσο του Crohn και

αντιστρόφως, ένας μικρός αριθμός περίπου (0,6-3%) μπορεί να ταξινομηθεί ξανά σε ΕΚ μετά από την αρχική διάγνωση της νόσου του Crohn (Christopher A et al, 2019).

Η διάγνωση της ΙΦΝΕ περιλαμβάνει αναλυτικό ιστορικό σε συνδυασμό με τις κλινικές εκδηλώσεις, τις αιματολογικές εξετάσεις, τις απεικονίσεις, την ενδοσκόπηση και τις βιοψίες που πραγματοποιούνται. Η κολονοσκόπηση αποτελεί μια ασφαλής εξέταση με χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την οποία γίνεται απεικόνιση του εντέρου και του τελικού ειλεού, αλλά επιτρέπει επίσης την εκτέλεση των απαραίτητων βιοψιών, οι οποίες αξιοποιούνται στη διάγνωση των ΙΦΝΕ.

Η διάγνωση της ΝC, πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιείται με ένα συνδυασμό αξιολόγησης τόσο των κλινικών συμπτωμάτων, καθώς και αιματολογικών εξετάσεων, ευρημάτων στην απεικόνιση του εντέρου, ενδοσκόπησης και ιστολογικής αξιολόγησης των βιοψιών του εντέρου που λαμβάνονται στην εξέταση του ατόμου. Η κολονοσκόπηση και οι βιοψίες αποτελούν τις εξετάσεις πρώτης γραμμής στην περίπτωση που υπάρχει υποψία ΝC στο παχύ έντερο. Η ειλεοκολονοσκόπηση μαζί με τη βιοψία αποτελούν την καταλληλότερη μέθοδο διάγνωσης της ΝC, όταν αφορά το λεπτό έντερο. Επιπλέον, για τη διάγνωση της ΝC, οι τεχνικές απεικόνισης και πιο συγκεκριμένα με μαγνητική τομογραφία (MRI), υπερηχοτομογραφία και αξονική τομογραφία (CT) μπορούν να βοηθήσουν στην οριστική διάγνωση της νόσου, ενώ ταυτόχρονα έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τις συμβατικές τεχνικές (χρήση φθορίου) και διαθέτουν το πλεονέκτημα ότι δεν εκθέτουν τους ασθενείς σε ιονίζουσα ακτινοβολία (Choi M et al, 2017). Στην περίπτωση που οι ασθενείς με ΝC εμφανίζουν επιπλοκές, η ενδοσκόπηση και η βιοψία πρέπει να πραγματοποιούνται για την αξιολόγηση και τον αποκλεισμό του καρκίνου, υπό την προϋπόθεση ότι η διάμετρος του εντέρου λόγω στένωσης είναι προσβάσιμη και η ενδοσκόπηση θεωρείται ασφαλής για τον ασθενή (Christopher A et al, 2019).

Ένα από τα βασικά διαγνωστικά εργαλεία στη νόσο Crohn αποτελεί το Montreal Score (Εικόνα 3) για τους ενήλικες, με στόχο την ταξινόμηση των περιοχών που υπάρχει η φλεγμονή στο γαστρεντερικό σωλήνα, αξιοποιώντας ενδοσκοπικά και μακροσκοπικά χαρακτηριστικά. Η χρήση αυτού των εργαλείου ταξινόμησης βοηθάει στην κλινική πρακτική, καθώς αποτελεί ένα τρόπο διασφάλισης της κατάλληλης απόφασης σχετικά με τη χειρουργική επέμβαση, την ιατρική θεραπεία και την παρακολούθηση των ασθενών.

	Montreal ²⁰	Paris ²¹
Age at diagnosis (years)	A1 <17	A1a <10 A1b 10–17
	A2 17–40	A2 17–40
	A3 >40	A3 >40
Location*	L1 Terminal ileal=limited caecal disease	L1 Distal 1/3 ileum=limited caecal disease
	L2 Colonic	L2 Colonic
	L3 Ileocolonic	L3 Ileocolonic
	L4 Isolated upper disease†	L4a Upper disease proximal to ligament of Treitz‡ L4b Upper disease distal to ligament of Treitz and proximal to distal 1/3 ileum‡
Behaviour	B1 Non-stricturing, non-penetrating	B1 Non-stricturing, non-penetrating
	B2 Stricturing	B2 Stricturing
	B3 Penetrating	B3 Penetrating
		B2B3 Both penetrating and stricturing disease, either at the same or different times
	P Perianal disease modifier‡	P Perianal disease modifier‡
Growth		G ₀ No evidence of growth delay G ₁ Growth delay

B2: Stricturing defined as the occurrence of constant luminal narrowing demonstrated by radiologic, endoscopic, or surgical examination combined with pre-stenotic dilatation and/or obstructive signs or symptoms but without evidence of penetrating disease.

B3: Penetrating disease: defined as the occurrence of bowel perforation, intra-abdominal fistulae, inflammatory masses and/or abscesses at any time in the course of the disease, and not secondary to postoperative intra-abdominal complications (excludes isolated perianal or rectovaginal fistulae).

*Defined as endoscopic or macroscopic extent.

†Upper disease in Montreal classification describes disease proximal to the terminal ileum. In both Montreal and Paris: L4 and L4a/b may coexist with L1, L2, L3.

‡Perianal abscesses, ulcers or fistulae (but not skin tags or fissures).

Εικόνα 3: Montreal και Paris Score για τη νόσο Crohn, όπως παρουσιάζεται από τους Christopher A. Et al, 2019

Σχετικά με τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας, είναι σημαντικό οι ασθενείς που παρουσιάζουν υποψία για την ΕΚ, να πραγματοποιούν πάντοτε καλλιέργειες κοπράνων και προσδιορισμός τοξίνης *Clostridium difficile*, για να αποκλείονται άλλες ιογενείς, βακτηριακές ή παρασιτικές αιτίες διάρροιας. Ενώ η ΕΚ, φαίνεται εξ' αρχής να μπορεί να γίνεται η διάγνωσή της μέσω σιγμοειδοσκόπησης, είναι σημαντικό να μπορεί να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, η έκταση και η σοβαρότητα της νόσου μέσω ειλεοκολονοσκόπησης εντός του πρώτου έτους (Christopher A et al, 2019), καθώς με αυτό τον τρόπο, είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί η διάκριση μεταξύ NC και ΕΚ, το οποίο θα βοηθήσει στην μελλοντική θεραπευτική πορεία της νόσου. Σχετικά, με την ιστολογική εξέταση, οι Mowat C. και οι συνεργάτες (2011), συστήνουν να υπάρχουν τουλάχιστον δύο δείγματα βιοψίας από πέντε θέσεις σε όλο το εξεταζόμενο έντερο, συμπεριλαμβανομένου του ειλεού και του ορθού, κατά τη διάρκεια της αρχικής ενδοσκοπικής αξιολόγησης.

Το Mayo Score αποτελεί ένα ακόμα διαγνωστικό εργαλείο για την ΕΚ, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως σε κλινικές δοκιμές και μπορεί να εφαρμοστεί στην κλινική πρακτική ως σύνθετο κλινικό και ενδοσκοπικό εργαλείο, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4. Βαθμολογείται σε κλίμακα από 0-12. Η κλινική βελτίωση της νόσου ορίζεται ως η μείωση του σκορ κατά ≥ 3 βαθμούς, ενώ η κλινική ύφεση ως τιμή σκορ ≤ 2 .

Mayo index	0	1	2	3
Stool frequency	Normal	1–2/day more than normal	3–4/day more than normal	5/day more than normal
Rectal bleeding	None	Streaks of blood with stool <50% of the time	Obvious blood with stool most of time	Blood passed without stool
Mucosa (endoscopic subscore)	Normal or inactive disease	Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)	Moderate disease (marked erythema, lack of vascular pattern, friability, erosions)	Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)
Physician's global assessment	Normal	Mild disease	Moderate disease	Severe disease

Mayo score=sum of scores for each of the four variables (maximum score 12).

Clinical response: reduction of baseline Mayo score by ≥ 3 points and a decrease of 30% from the baseline score with a decrease of at least one point on the rectal bleeding subscale or an absolute rectal bleeding score of 0 or 1.

Clinical remission: defined as a Mayo score ≤ 2 and no individual subscore >1 .

Mucosal healing: defined as a mucosa subscore of ≤ 1 .

Disease activity: Mild 3–5; Moderate 6–10; Severe 11–12.

Εικόνα 4 Mayo Score για την ελκώδη κολίτιδα, όπως παρουσιάζεται από τους Christopher A. Et al, 2019

Έχει προταθεί ότι η ενδοσκόπηση ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ της ΕΚ και της ΝΚ σε ασθενείς με αταξινόμητη ΙΦΝΕ. Επιπλέον, η ενδοσκόπηση αυτού του τύπου μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της πιθανής ύπαρξης κοιλιοκάκης, η οποία ενδεχομένως μπορεί να εμφανίσει παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά με αυτά της ΙΦΝΕ σε ενήλικες και παιδιά (Spiceland C et al, 2018)

1.5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η διαχείριση των ΙΦΝΕ περιλαμβάνει φαρμακολογική, διατροφική και χειρουργική θεραπεία. Ο κύριος στόχος της θεραπείας είναι η πρόκληση και διατήρηση της ύφεσης, η διόρθωση των διατροφικών ελλείψεων και η πρόληψη των επιπλοκών.

1.5.1. Φαρμακολογική αγωγή

Η φαρμακευτική αγωγή των ΙΦΝΕ έχει ως βασικό στόχο τη μείωση των συμπτωμάτων στις περιόδους έξαρσης και τη θεραπεία των υποτροπών. Περιλαμβάνει τρεις μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων που είναι τα αμινοσαλικυλικά, τα κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς κυτταροκινών, όπως φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 2.

Φάρμακο	Τύπος Φαρμάκου	Λειτουργία Φαρμάκου
Mesalazine, Olsalazine, Sulfasalazine, Balsalazide	Αμινοσαλικυλικά	Έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Χορηγείται για ήπια έως μέτριας σοβαρότητας ΙΦΝΕ
Prednisolone, Prednisone, Hydrocortisone, Methylprednisolone, Budesonide, Desonide, Betamethasone, Triamcinolone, Dexamethasone, Cortisone Acetate	Κορτικοστεροειδή	Έχουν αντι-φλεγμονώδη δράση. Χορηγείται για μέτριας έως σοβαρής ΙΦΝΕ
Azathioprine, 6-Mercaptopurine, Methotrexate	Θειοπουρίνες	Έχουν ανοσοκατασταλτική δράση. Χορηγείται σε ασθενείς με ανοχή σε αμινοσαλικυλικά και χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών
Ciprofloxacin, Metronidazole	Αντιβιοτικά	Αποτελούν ρυθμιστικά της μικροχλωρίδας του εντέρου. Χορηγείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golumumab	Αναστολείς TNF	Έχουν αντι-φλεγμονώδη δράση μέσω καθοδικής ρύθμισης της TNF σηματοδότησης. Χορηγείται για μέτρια έως σοβαρή ΙΦΝΕ, σε ασθενείς ανθεκτικούς σε άλλες θεραπείες
Natalizumab, Vedolizumab	Αναστολείς προσκόλλησης λευκοκυττάρων	Έχουν αντι-φλεγμονώδη δράση μέσω παρεμπόδισης των λευκών αιμοσφαιρίων να προσκολλώνται στα αιμοφόρα αγγεία και να εισέρχονται στο ιστό στόχο. Χορηγείται για ασθενείς με νόσο Crohn, των οποίων η ασθένεια είναι ανθεκτική σε όλες τις άλλες θεραπείες
Ustekinumab	Αντι-ιντερλευκίνη-12/23	Αποτρέπει την δράση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-12 και IL-23 στη νόσο Crohn. Χορηγείται για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο Crohn
Tofacitinib	JAK-αναστολέας	Αναστέλλει την οδό σηματοδότησης JAK/STAT η οποία αποτρέπει την μεταγραφή πολλαπλών φλεγμονωδών κυτταροκινών που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΙΦΝΕ. Χορηγείται για ασθενείς με νόσο Crohn

Σε ορισμένες περιπτώσεις, χορηγούνται συμπληρωματικά αντιβιοτικά και φάρμακα με στόχο την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ασθενών.

Τα αμινοσαλικυλικά φάρμακα έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και αξιοποιούνται κατά κόρον σε ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας ΙΦΝΕ για την έναρξη της ύφεσης, όμως δεν βοηθούν στη διατήρηση αυτής. Όταν το άτομο πάσχει από ήπια ή μέτρια ορθίτιδα, αξιοποιείται κυρίως το 5-αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA) σε καθημερινή χρήση, κυρίως από του στόματος, ενώ είναι δυνατή η χρήση υποκλυσμών και με αφρό 5-ASA. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση 5-ASA φαρμάκων φαίνεται να μειώνει τα συμπτώματα της νόσου και να βελτιώνει τα ευρήματα στην κολονοσκόπηση και τη βιοψία της νόσου. Ο συνδυασμός της τοπικής με την από του στόματος χορήγηση 5-ASA ή με τοπικά στεροειδή αποτελεί καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης της ύφεσης των συμπτωμάτων σε αντίθεση με μόνο μία απ' αυτές (Leone S et al, 2017). Μια πιο επίμονη ορθίτιδα είναι ικανή να χρειαστεί αγωγή με ανοσοκατασταλτικά ή και φάρμακα αντι-TNF.

Τα κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματικά στην ελάττωση των συμπτωμάτων και στην αποκατάσταση της υγείας, ωστόσο δεν συνιστάται η μακροχρόνια χρήση τους λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Τα από του στόματος κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματικά για την πρόκληση ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα ανθεκτική στη σουλφασαλαζίνη ή 5-ASA και σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στην αρχική θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή μετά από νοσηλεία για οξεία σοβαρή νόσο (Dudley M et al, 2017; Leone S et al, 2017).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η θεραπευτική αγωγή με τους αναστολείς προσκόλλησης λευκοκυττάρων, καθώς αποτελεί την πρώτη αγωγή με βιολογικούς παράγοντες που δημιουργήθηκε αποκλειστικά για την ειδικότητα των γαστρεντερολόγων. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα (ECCO) (2019), η θεραπεία με αναστολείς προσκόλλησης λευκοκυττάρων ή αντι-ιντεγκρίνες μπορεί να αποτελέσει θεραπεία πρώτης γραμμής για τα άτομα με νόσο Crohn.

Επιπλέον, μελέτες έχουν διεξαχθεί με τη χρήση φυτικών φαρμάκων σε άτομα με ΕΚ. Το indigo naturalis (IN) είναι ένα φυτικό φάρμακο που εξάγεται από τα φύλλα και τους μίσχους φυτών και αποτελεί συστατικό των ακατέργαστων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην Κίνα. Πρόσφατα δεδομένα, έχουν παρουσιάσει ότι το IN εμφανίζει σημαντική δραστηριότητα

επιδιορθώνοντας τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου, ενεργοποιώντας τον μεταγραφικό παράγοντα AhR και την παραγωγή IL-22 από τα Th3, που εμπλέκονται στη διατήρηση της ομοιόστασης και της ανοσίας του βλεννογόνου. Ο μηχανισμός δράσης του IN διαφέρει από το μηχανισμό των αντιφλεγμονωδών θεραπειών και αυτό ενδεχομένως να έχει ως αποτέλεσμα ότι αυτή η θεραπευτική μέθοδος να μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ανθεκτικές περιπτώσεις της ΕΚ. Περισσότερες όμως μελέτες χρειάζονται να πραγματοποιηθούν για να βρεθεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης του IN, καθώς επίσης και να διερευνηθεί η εξαγωγή των δραστικών συστατικών με λιγότερες παρενέργειες στους ασθενείς (Naganuma M, 2019).

Ωστόσο, η φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ φαίνεται να εμφανίζει ορισμένα προβλήματα. Πολυάριθμες είναι οι παρενέργειες της και η τάση να σταματά να είναι αποτελεσματική μετά από μακροχρόνια χρήση, λόγω ανοχής των ασθενών με την πάροδο του χρόνου οδηγούν στην ανάγκη εύρεσης νέων θεραπειών για την ΙΦΝΕ. Ένα επιπλέον μειονέκτημα που φαίνεται να υπάρχει είναι και το υψηλό της κόστος. Όλα τα παραπάνω ενισχύουν την ανάγκη ταυτοποίησης νέων φαρμάκων για τη νόσο και για την εξατομικευμένη θεραπεία (Grenier et al, 2019).

1.5.2. Διατροφή και Διαιτητική Αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ

Η συχνή απώλεια αίματος μέσω των κενώσεων, η μειωμένη πρόσληψη και η εντερική δυσασπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, καθώς και η χρόνια φλεγμονή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται να αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης ελλείψεων σε θρεπτικά συστατικά, όπως το φυλλικό οξύ, ο σίδηρος, η βιταμίνη B12, καθώς και η βιταμίνη D (Ribaldone D et al, 2019). Αν και τη δεδομένη χρονική περίοδο δεν υπάρχουν πλήρεις δυνατότητες θεραπείας, θεωρείται σημαντική η συνδυασμένη φαρμακολογική και διατροφική θεραπεία, καθώς μπορεί να προκαλέσει ύφεση της νόσου και να βελτιώνει την κατάσταση της διατροφής των ασθενών.

Η εντερική και η παρεντερική διατροφή αποτελούν δύο είδη διατροφής που χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο στη θεραπεία των ΙΦΝΕ. Ωστόσο, έχει φανεί ότι η πρακτική χρησιμότητά τους σε διαφορετικές χώρες και πληθυσμούς δεν είναι αποσαφηνισμένη και για το λόγο αυτό συχνά υπάρχουν αντικρουόμενες θεωρίες σχετικά με το ρόλο της διατροφής στις ΙΦΝΕ.

Αρκετές δίαιτες αποκλεισμού έχουν παρουσιαστεί στη διεθνή και ιατρική βιβλιογραφία για το ρόλο που μπορεί να έχουν στην ύφεση των συμπτωμάτων των ΙΦΝΕ. Η δίαιτα αποκλεισμού IgG-4, η ημι-χορτοφαγική διατροφή, η δίαιτα χαμηλού λίπους, η περιορισμένης περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες (δίαιτα LOFFLEX), η παλαιολιθική δίαιτα, η αυστηρώς

χορτοφαγική διατροφή (vegan), η δίαιτα χωρίς ψωμί, η αποκλειστική εντερική διατροφή (EEN), η ειδική δίαιτα υδατανθράκων (SCD) και η δίαιτα χαμηλών FODMAP είναι μερικά είδη διατροφής που έχουν περιγραφεί σε σχέση με τις ΙΦΝΕ (Kakodkar et al, 2017).

Σύμφωνα με τον Christopher και τους συνεργάτες του (2019), προτείνεται η αποκλειστική εντερική διατροφή (EEN) να χρησιμοποιηθεί με στόχο να προκαλέσει ύφεση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια NC, στις περιπτώσεις που δίνεται η δυνατότητα αποφυγής φαρμακευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή και στους ασθενείς εκείνους που έχουν ισχυρό κίνητρο να τηρούν αυστηρά την EEN για έως και 8 εβδομάδες. Αν και η EEN αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με NC στις ασιατικές χώρες, δεν έχει αποδειχθεί να είναι αποτελεσματική για την ΕΚ. Ο μηχανισμός δράσης της EEN δεν είναι ακόμα σαφής, ωστόσο φαίνεται να μπορεί να αποκαταστήσει το επιθηλιακό φράγμα και να διορθώσει τη δυσβίωση των μικροβίων στο έντερο. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η EEN μειώνει παραδόξως το ωφέλιμο βακτήριο *F. prausnitzii* και την ποικιλομορφία των βακτηρίων, τα οποία φαίνεται να αποτελούν χαρακτηριστικές αλλαγές που παρουσιάζονται στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (Kakodkar et al, 2017).

Η ειδική δίαιτα υδατανθράκων (SCD) είναι μια από τις πιο δημοφιλείς δίαιτες για τις ΙΦΝΕ. Βασίζεται στη θεωρία ότι οι υδατάνθρακες επηρεάζουν περισσότερο τη διατήρηση και την ανάπτυξη των μικροβίων και αναφέρει ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν βλάβη στο βλεννογόνο του εντέρου, η οποία ενδέχεται να οφείλεται στη βακτηριακή υπερανάπτυξη, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε υπερβολική ζύμωση των μη αφομοιωμένων υδατανθράκων. Η SCD αποτελεί μία από τις πιο δύσκολες δίαιτες που είναι διαθέσιμες, καθώς αναφέρει πολλά τρόφιμα και συστατικά τροφίμων που χρειάζεται να αφαιρεθούν από τη διατροφή του ατόμου με ΙΦΝΕ. Αν και υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποδηλώνουν ότι η SCD μπορεί να είναι αποτελεσματική στις ΙΦΝΕ, δημιουργώντας ένα διαφορετικό και με μεγαλύτερη βιοποικιλία μικροβίωμα συγκριτικά με τα άτομα που έχουν ΙΦΝΕ και ακολουθούν μία δυτικού τύπου διατροφή (Kakodkar S et al, 2013), καθώς επίσης και ότι τα άτομα με ΙΦΝΕ που ακολουθούν την SCD είχαν μειωμένα συμπτώματα και υψηλή ποιότητα ζωής (Kakodkar S et al, 2015), ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να τη θεωρούν ως ένα τρόπο διατροφικής αντιμετώπισης τις ΙΦΝΕ (αναδιατύπωση).

Η χαμηλή διατροφή FODMAP περιορίζει συγκεκριμένα τη φρουκτόζη, τη λακτόζη, τις φρουκτάνες, τις γαλακτάνες και τις πολυόλες και έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στη βελτίωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ) (Rao et al, 2015). Μια

μελέτη έδειξε ότι το 57% των ατόμων με NC και το 33% των ασθενών με ΕΚ παρουσίασαν συμπτώματα ΣΕΕ την προηγούμενη εβδομάδα πριν εκδηλωθεί η ΙΦΝΕ. Αν και το ΣΕΕ είναι διαδεδομένο στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, ωστόσο υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις ότι η χαμηλή δίαιτα FODMAP μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα ΣΕΕ (Kakodkar et al, 2017).

Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι ακόμα δεν έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει κάποια δίαιτα, η οποία να μπορεί να προταθεί, ώστε να οδηγήσει σε ύφεση της νόσου σε ασθενείς που βρίσκονται σε έξαρση, ούτε σε ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση (Forbes et al, 2017). Ταυτόχρονα, πρέπει να ληφθεί σοβαρά το γεγονός ότι οι περισσότερες δίαιτες αφαιρούν μεγάλες κατηγορίες τροφίμων, με αποτέλεσμα την ενδεχόμενη έλλειψη σε θρεπτικά συστατικά, ιδίως επειδή η διατροφή των ατόμων με ΙΦΝΕ είναι περιορισμένη. Καθώς ο υποσιτισμός των ατόμων με ΙΦΝΕ είναι αρκετά συχνός, η χρήση των περιοριστικών διαιτών θα πρέπει να παρακολουθείται από έναν διαιτολόγο σε συνεργασία με το θεράποντα ιατρό των ασθενών (Gibson PR, 2017).

1.5.3. Χειρουργική Αντιμετώπιση

Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί ένα τρόπο θεραπείας των ΙΦΝΕ υπό ορισμένες περιπτώσεις και πιο συγκεκριμένα, στις περιπτώσεις που δημιουργούνται επιπλοκές.

Αν ένας ασθενής έχει νόσο του Crohn που είναι περιορισμένη στο τέλος του λεπτού εντέρου και στην αρχή του παχέος εντέρου, δεν ανταποκρίνεται στα στεροειδή και παρουσιάζει επίμονα συμπτώματα εντερικής απόφραξης, τότε ο ασθενής χρειάζεται να υποστεί χειρουργική επέμβαση. Ορισμένοι παράγοντες, όπως το συνεχιζόμενο κάπνισμα, η παρουσίαση στενώσεων ή συριγγίων, η πρώιμη χρήση στεροειδών, η νόσος στον τελικό ειλεό, η νόσος στη νησίδα, η νεαρή ηλικία κατά τη διάγνωση, φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο χειρουργικής επέμβασης στη νόσο του Crohn (Dudley M et al, 2017).

Ανάλογα με τη βαρύτητα και τη σοβαρότητα της ΕΚ, αποφασίζεται το πόσο σημαντική είναι η χειρουργική επέμβαση. Παρόλο που είναι σημαντικό να δοκιμάζεται πρώτα η φαρμακευτική αγωγή σε περιπτώσεις οξείας και βαριάς ΕΚ, πριν να εξετάζεται η χειρουργική επέμβαση, είναι εξίσου σημαντικό να υπάρχει έγκαιρη λήψη της απόφασης και να αποφεύγεται η καθυστέρηση άνευ λόγου, καθώς η καθυστέρηση αυτή μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερες επιπλοκές. Αν αποτύχει η φαρμακευτική αγωγή, πρέπει ο ασθενής με ΕΚ να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και θα πρέπει να γίνεται σε δύο έως τρία στάδια και πιο συγκεκριμένα, με κολεκτομή και ειλεοστομία πρώτα, όταν ο ασθενής έχει οξεία βαριά ΕΚ ή έχει λάβει πολλά

στεροειδή. Η διαδικασία αυτή ακολουθείται με αυτό τον τρόπο, καθώς αφού αφαιρεθεί το παχύ έντερο που έχει προσβληθεί, επιτρέπει στον ασθενή να επανακτήσει την υγεία του και να αρχίσει να τρέφεται ξανά κανονικά. Η κολεκτομή θα επιτρέψει επίσης, και τον αποκλεισμό διάγνωσης της NC (Leone S et al, 2017).

ΜΕΡΟΣ Β΄

2.1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης σε άτομα με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα που βρίσκονταν σε κατάσταση ύφεσης ή έξαρσης της νόσου και η συσχέτιση των επιπέδων ιντερλευκίνης- 17 (IL-17) και ιντερλευκίνης- 22 (IL-22) σε ενήλικες ασθενείς με τη διατροφική τους πρόσληψη στα λιπαρά. Τα 29 λιπαρά , τα οποία μελετήθηκαν ήταν:

- Λιπαρά
- Χοληστερόλη
- Κορεσμένα λιπαρά οξέα
- Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
- Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
- SFA 4 : βουτανικό οξύ (BTA) , το οποίο είναι κορεσμένο λιπαρό οξύ που διαθέτει 4 άτομα άνθρακα
- SFA 6 : εξανοϊκό οξύ ή εμπειρική ονομασία είναι καπρονικό οξύ, το οποίο είναι κορεσμένο λιπαρό οξύ που διαθέτει 6 άτομα άνθρακα
- SFA 8 : οκτανικό οξύ ή εμπειρική ονομασία είναι καπρυλικό οξύ, το οποίο είναι κορεσμένο λιπαρό οξύ που διαθέτει 8 άτομα άνθρακα
- SFA 10 : δεκανικό οξύ ή εμπειρική ονομασία είναι καπρικό οξύ, το οποίο είναι κορεσμένο λιπαρό οξύ που διαθέτει 10 άτομα άνθρακα
- SFA 12 : δωδεκανοϊκό οξύ ή εμπειρική ονομασία είναι λαυρικό οξύ, το οποίο είναι κορεσμένο λιπαρό οξύ που διαθέτει 12 άτομα άνθρακα
- SFA 14 : δεκατετρανοϊκό οξύ ή εμπειρική ονομασία είναι μυριστικό οξύ, το οποίο είναι κορεσμένο λιπαρό οξύ που διαθέτει 14 άτομα άνθρακα
- SFA 16 : δεκαεξανοϊκό οξύ ή εμπειρική ονομασία είναι παλμιτικό οξύ, το οποίο είναι κορεσμένο οξύ που διαθέτει 16 άτομα άνθρακα
- SFA 17 : δεκαεπτανικό οξύ, το οποίο είναι κορεσμένο λιπαρό οξύ με 17 άτομα άνθρακα

- SFA 18 : δεκαοκτανοϊκό οξύ ή εμπειρική ονομασία στεατικό οξύ, το οποίο είναι κορεσμένο λιπαρό οξύ με 18 άτομα άνθρακα
- SFA 20 : εικοσανοϊκό οξύ ή εμπειρική ονομασία είναι αραχιδικό οξύ, το οποίο είναι κορεσμένο λιπαρό οξύ με 20 άτομα άνθρακα
- SFA 22 : εικοσαδυενοϊκό οξύ, το οποίο είναι κορεσμένο λιπαρό οξύ με 22 άτομα άνθρακα
- MUFA 14 : δεκατετρ-9-ενοϊκό οξύ ή εμπειρική ονομασία είναι μυριστελαϊκό οξύ, το οποίο είναι ω-9 μονοακόρεστο λιπαρό οξύ με 14 άτομα άνθρακα
- MUFA 16 : cis-δεκαεξ-9-ενοϊκό οξύ, το οποίο είναι ω-9 μονοακόρεστο λιπαρό οξύ με 16 άτομα άνθρακα
- MUFA 18 : δεκαοκτα-9-ενοϊκό οξύ ή εμπειρική ονομασία ελαϊκό οξύ, το οποίο είναι ω-9 μονοακόρεστο λιπαρό οξύ με 18 άτομα άνθρακα
- MUFA 20 : εικοσενοϊκό οξύ , το οποίο είναι μονοακόρεστο λιπαρό οξύ με 20 άτομα άνθρακα
- MUFA 22 : cis- εικοσαδυ-13-ενοϊκό οξύ ή εμπειρική ονομασία ερουκικό οξύ, το οποίο είναι μονοακόρεστο λιπαρό οξύ με 22 άτομα άνθρακα
- PUFA 18:2 : δεκαοκταδενοϊκό οξύ (LA) ή εμπειρική ονομασία λινελαϊκό οξύ, το οποίο είναι ω-6 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ με 18 άτομα άνθρακα
- PUFA 18:3 : δεκαοκτατριανικό οξύ ή εμπειρική ονομασία λινολενικό οξύ, το οποίο είναι ω-3 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ με 18 άτομα άνθρακα
- PUFA 18:4 : δεκαοκτατετρανοϊκό οξύ (SDA) ή εμπειρική ονομασία στεαριδονικό οξύ, το οποίο είναι πολυακόρεστο λιπαρό οξύ με 18 άτομα άνθρακα
- PUFA 20:4 : εικοσατετρανοϊκό οξύ, το οποίο είναι πολυακόρεστο λιπαρό οξύ με 20 άτομα άνθρακα
- PUFA 20:5 : εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA), το οποίο είναι ω-3 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ με 20 άτομα άνθρακα
- PUFA 22:5 : εικοσιδιπεντανοϊκό οξύ (DPA), το οποίο είναι ω-3 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ με 22 άτομα άνθρακα

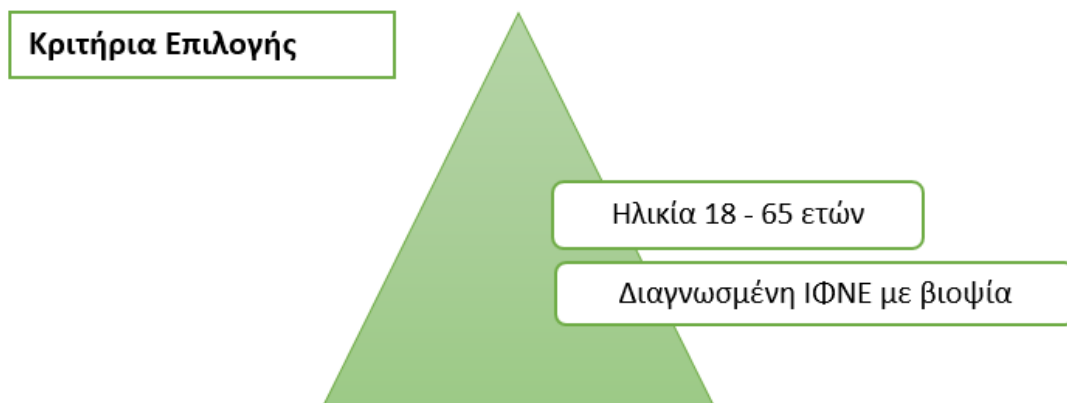
- PUFA 22:6 : εικοσιδιεξανοϊκό οξύ (DHA), το οποίο είναι ω-3 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ με 22 άτομα άνθρακα
- Trans λιπαρά οξέα

2.2. ΣΤΑΔΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (1989) και έπειτα από την έγκριση που έλαβε το ερευνητικό της πρωτόκολλο από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου. Πριν από την έναρξη της μελέτης, όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν σχετικά με τον σκοπό της παρούσας μελέτης, τη διαδικασία της δοκιμής και κλήθηκαν να δώσουν γραπτώς την συναίνεση για την συμμετοχή τους.

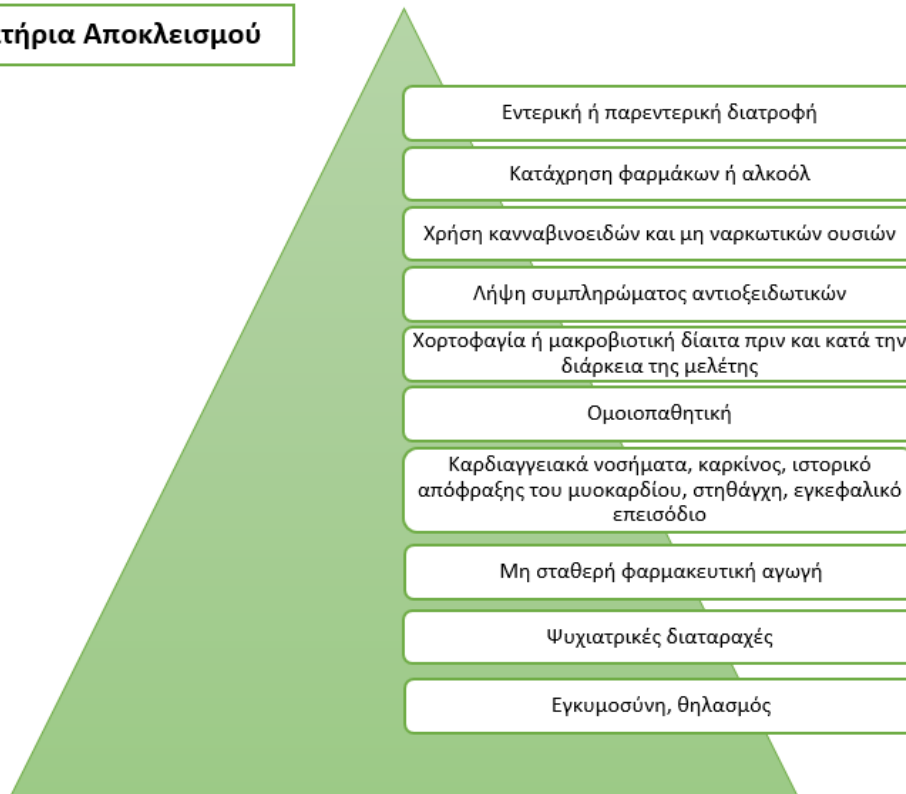
2.2.1. Στρατολόγηση Ατόμων

Οι εθελοντές εκδήλωναν το ενδιαφέρον τους στην ερευνητική ομάδα του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου για τη συμμετοχή τους στην παρούσα μελέτη και οριζόταν μία συνεδρία στο χώρο του πανεπιστημίου για περισσότερες λεπτομέρειες και διευκρινίσεις. Στη συνεδρία αυτή, ενημερώνονταν αναλυτικά για το σκοπό της μελέτης, το είδος της, τη χρονική διάρκεια αυτής, τις απαιτούμενες αναλύσεις (λήψη δειγμάτων κοπράνων και αίματος), καθώς και για τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού, που παρουσιάζονται αναλυτικώς στην παρακάτω Εικόνα 5 και 6, αντίστοιχα.



Εικόνα 5 Κριτήρια επιλογής ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη

Κριτήρια Αποκλεισμού

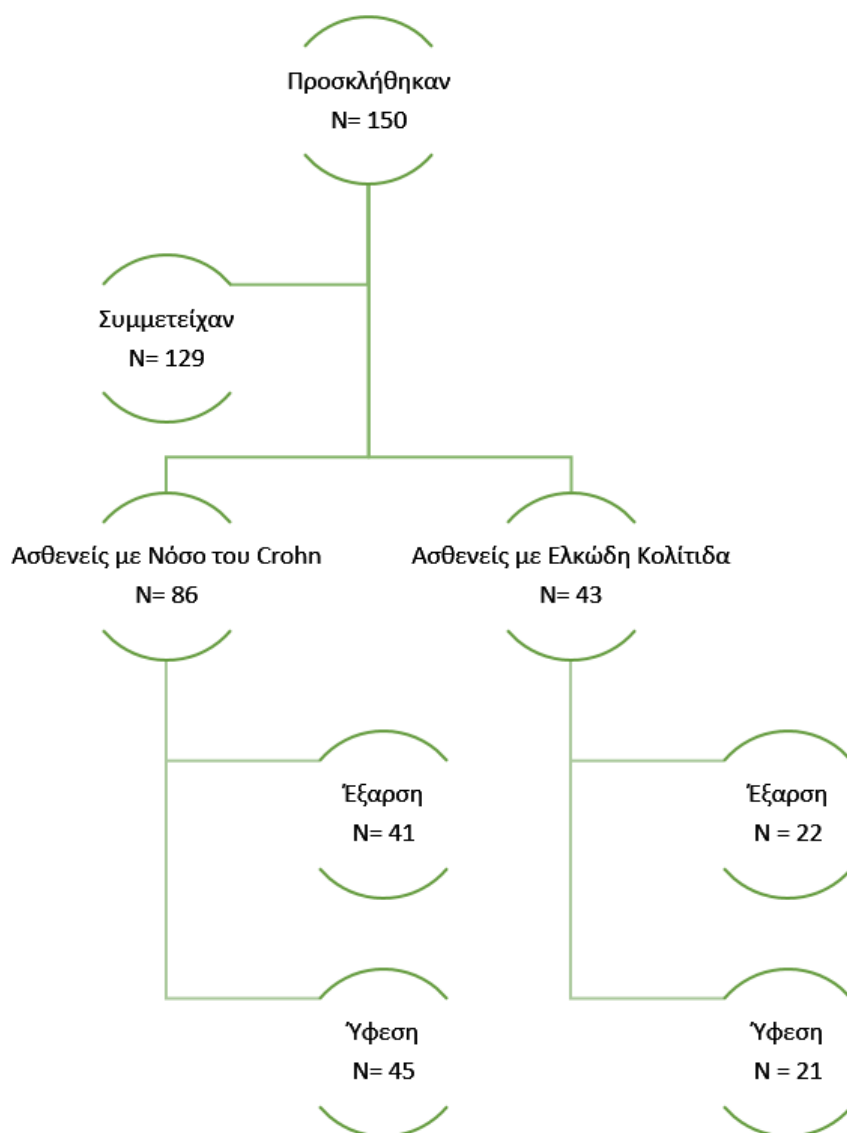


Εικόνα 6 Κριτήρια αποκλεισμού ατόμων της μελέτης

Εφόσον, οι συμμετέχοντες πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια, στη συνέχεια υπέγραφαν γραπτώς τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Το έντυπο που υπέγραφαν οι συμμετέχοντες παρατίθεται στο Παράρτημα.

2.2.2. Τελική Επιλογή

Στην παρούσα μελέτη προσκλήθηκαν στο σύνολο 150 άτομα με διαγνωσμένη Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο. Λαμβάνοντας υπόψιν τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού, στη μελέτη ενσωματώθηκαν 129 άτομα, εκ των οποίων τα 86 είχαν διαγνωστεί με νόσο του Crohn και τα 43 με ελκώδη κολίτιδα. Από τους ασθενείς με νόσο του Crohn, οι 41 ήταν σε κατάσταση έξαρσης και οι 45 ήταν σε κατάσταση ύφεσης. Από τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι 22 ήταν σε κατάσταση έξαρσης και οι 21 ήταν σε κατάσταση ύφεσης. Τα παραπάνω φαίνονται συνολικά στο διάγραμμα ροής που παρουσιάζεται στην Εικόνα 7.



Εικόνα 7 Διάγραμμα ροής ένταξης των ασθενών στην μελέτη

2.2.3. Στάδια Αξιολόγησης

Κατά την πρώτη συνεδρία που πραγματοποιήθηκε με τους ασθενείς στη μελέτη (χρόνος 0) πραγματοποιήθηκαν οι παρακάτω διαδικασίες αξιολόγησης:

- Ιατρική Αξιολόγηση:

Πραγματοποιήθηκε λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού από γαστρεντερολόγους της ερευνητικής ομάδας. Συλλέχθηκαν στοιχεία που αφορούσαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, τα ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος, ΔΜΣ, ποσοστό σωματικού λίπους, ποσοστό μυϊκής μάζας), καθώς και συνήθειες που επηρεάζουν τη νόσο (κάπνισμα,

κατανάλωση αλκοόλ) και την ύπαρξη τυχόν αλλεργιών. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε λήψη ενός αναλυτικού ιστορικού της νόσου σχετικά με πληροφορίες που αφορούν την ηλικία διάγνωσης του ασθενή, την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων της νόσου, τη διάρκεια της νόσου, την ενεργότητα, καθώς και τον εντοπισμό της νόσου. Οι ασθενείς ρωτήθηκαν για την ύπαρξη εξω-εντερικών εκδηλώσεων, την ιατροφαρμακευτική τους θεραπεία και το ιστορικό χειρουργικής επέμβασης, εφόσον υπήρχε. Το ιστορικό που χρησιμοποιήθηκε για την ιατρική αξιολόγηση παρουσιάζεται αναλυτικά στο Παράρτημα.

- Διατροφική Αξιολόγηση

Πραγματοποιήθηκε ανάκληση εικοσιτετράωρου (24-hour Dietary Recall), από εκπαιδευμένους Διαιτολόγους Διατροφολόγους της ερευνητικής ομάδας. Τα ιστορικά που χρησιμοποιήθηκαν για την διατροφική αξιολόγηση παρουσιάζονται αναλυτικά στο Παράρτημα.

- Αξιολόγηση για ΙΦΝΕ

Πραγματοποιήθηκε λήψη ενός ειδικού ερωτηματολογίου σχετικά με την ΙΦΝΕ αναφορικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ). Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν τα ερωτηματολόγια Harvey-Bradshaw Index και το Partial Mayo Score, για τους ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, αντίστοιχα. Τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν για την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΙΦΝΕ παρουσιάζονται αναλυτικά στο Παράρτημα.

- Βιοχημικές εξετάσεις

Πραγματοποιήθηκε λήψη 25 mL αίματος, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωση ορού και την αξιολόγηση των δεικτών φλεγμονής.

2.3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.3.1. Αρχή της Μεθόδου Elisa (Τύπου Sandwich)

Η ενζυμική ανοσοπροσροφητική ανάλυση ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) αποτελεί μία βιοχημική μέθοδος με στόχο την ανίχνευση της παρουσίας ενός συγκεκριμένου αντισώματος ή ενός αντιγόνου σε ένα δείγμα. Αποτελεί μία απλή διαδικασία, η οποία δίνει τη δυνατότητα στον ερευνητή να αναλύσει ένα μεγάλο αριθμό δειγμάτων, όπως στην παρούσα μελέτη. Η μέθοδος ELISA αποτελεί μία τεχνική υψηλής ευαισθησίας, η οποία συνδυάζει το χαμηλό κόστος, την απλή διαδικασία και χαμηλή επικινδυνότητα ιχνηθετών.

Η τεχνική ELISA βασίζεται στην φυσική ιδιότητα των αντισωμάτων να συνδέονται με τα αντιγόνα με εξαιρετική ακρίβεια και συνάφεια (μορφή κλειδιού – κλειδαριάς).

Πιο συγκεκριμένα, η διαδικασία που ακολουθείται είναι η εξής:

- Ένα αντίσωμα προσκολλάται πάνω σε μία πλαστική πλάκα (dish) με πολλά βοθρία. Κάθε δείγμα τοποθετείται σε κάθε βοθρίο.
- Προστίθεται το δείγμα μέσα στο οποίο περιέχεται το επιθυμητό αντιγόνο. Αν τα αντιγόνα του δείγματος ταιριάζουν με το αντίσωμα, τότε μόνο δεσμεύονται ισχυρά. Σε όσα δεν πραγματοποιείται η ισχυρή δέσμευση, απομακρύνονται από το βοθρίο με πλύσεις.
- Ένα δεύτερο αντίσωμα τοποθετείται στις πλάκες και τα βοθρία, το οποίο δεσμεύεται ισχυρά και ειδικά με το αντιγόνο. Το δεύτερο αντίσωμα είναι συνδεδεμένο με ένα ένζυμο, το οποίο μπορεί να παράγει φως ή φθορισμό, όταν προστεθεί το κατάλληλο διάλυμα.
- Η πλάκα με τα βοθρία διαβάζεται από φωτόμετρο που μετράει την απορρόφηση σε μήκος κύματος 450 nm. Η ένταση του χρώματος εξαρτάται από την ποσότητα του αντιγόνου.

Στη μέθοδο αξιοποιούνται και δείγματα ελέγχου για να εξασφαλίσουμε την αξιοπιστία της μεθόδου.

Η ποσότητα του συμπλόκου αντιγόνου – αντισώματος που δημιουργείται από τη μέθοδο προσδιορίζεται μέσω της προσθήκης ενός κατάλληλου υποστρώματος, το οποίο παράγει ένα προϊόν, και με τη βοήθεια ενζύμου δίνει έγχρωμο προϊόν. Η μέτρηση της έντασης του χρώματος δίνεται από ειδικά φωτόμετρα, τα οποία δίνουν πληροφορίες για τον αριθμό των συμπλόκων και συνεπώς για την ποσότητα αντιγόνου ή αντισώματος που έχουμε στο αρχικό δείγμα. Στη συνέχεια, η ποσοτικοποίηση πραγματοποιείται με τη βοήθεια μίας πρότυπης καμπύλης.

2.3.2. Αντιδραστήρια – Όργανα

- Εξειδικευμένο Ανθρώπινο IL-17 & IL-22 ELISA kit της εταιρίας BOSTER (PicoKine™ ELISA)
- Φωτόμετρο ELISA
- Αυτόματες πιπέτες και pipette tips οι οποίες μπορούν να διανέμουν με ακρίβεια (1-10μL, 10-100μL, 100-1000μL)
- Πιπέτες πολλαπλών καναλιών για μεγάλη ποσότητα δειγμάτων
- Διάλυμα Vortex
- Απιονισμένο νερό
- Απορροφητικό χαρτί
- Βαθμονομημένους κυλίνδρους (500ml)
- Δοκιμαστικοί σωλήνες για αραίωση
- Παγοκύστες για τη διατήρηση της θερμοκρασίας των δειγμάτων

2.3.3. Πρωτόκολλο Elisa

Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της IL-17 είναι:

1. Επώαση όλων των αντιδραστηρίων στους 37°C, σε θερμοκρασία δωματίου πριν την πραγματοποίηση του πειράματος.
2. Προετοιμασία όλων των αντιδραστηρίων σύμφωνα με τις οδηγίες που καθορίζονται στο Kit.
3. Προσθήκη 100μl από το πρότυπο διάλυμα (standard), τα δείγματα των ασθενών (samples) και τα πρότυπα (control) ανά βοθρίο. Προσθήκη 100μl από το ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης στο βοθρίο ελέγχου (μηδενικό δοχείο). Δημιουργήθηκαν τουλάχιστον 2 δείγματα από το κάθε πρότυπο διάλυμα, τα δείγματα των ασθενών και τα πρότυπα.
4. Κάλυψη με ειδική μεμβράνη και παραμονή για 90 λεπτά στους 37°C για επώαση.
5. Προστέθηκαν 100μl από το έτοιμο 1x Biotinylated Anti-Human IL-17 αντιγόνο σε κάθε δοχείο.

6. Καλύφθηκαν με ειδική μεμβράνη και παρέμειναν για 60 λεπτά στους 37°C για επώαση.
7. Έκπλυση της βάσης πολυστυρενίου 3 φορές χρησιμοποιώντας απιονισμένο νερό σε κάθε βοθρίο. Σε κάθε δοχείο προστέθηκαν τουλάχιστον 300μl σε κάθε βοθρίο για 3 φορές με διαφορά 60 δευτερολέπτων σε κάθε πλύση. Απαλλαγή από τα υπολείμματα του απιονισμένου νερού, χτυπώντας ελαφρά τη βάση γυρισμένη ανάποδα σε απορροφητικό χαρτί. Όλες οι ακόλουθες εκπλύσεις γίνονται κατά τον ίδιο τρόπο.
8. Προσθήκη 100μl από το έτοιμο διάλυμα Avidin-Biotin-Peroxidase Complex σε κάθε βοθρίο.
9. Κάλυψη της βάσης με ειδική μεμβράνη και παραμονή για επώαση για 30 λεπτά στους 37°C.
10. Έκπλυση 5 φορές με απιονισμένο νερό, όπως στο βήμα 7.
11. Προστέθηκαν 90 μl από το ειδικό αντιδραστήριο ανάπτυξης χρώματος σε κάθε βοθρίο. Κάλυψη με ειδική μεμβράνη και παραμονή σε σκοτεινό μέρος για 15-25 λεπτά στους 37°C.
12. Διακοπή της αντίδρασης και προσθήκη 100μl από το διάλυμα που σταματάει την αντίδραση σε κάθε βοθρίο. Το μπλε χρώμα μετατρέπεται σε κίτρινο.
13. Εντός 30 λεπτών, τοποθέτηση της βάσης σε φωτόμετρο ELISA και καταγραφή της απορρόφησης στα 450nm.
14. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε pg/mL σύμφωνα με την καμπύλη αναφοράς.

Το παραπάνω πρωτόκολλο επαναλήφθηκε και για τη μέτρηση της IL-22 με τα αντίστοιχα αντιδραστήρια που προτείνονται στο Kit.

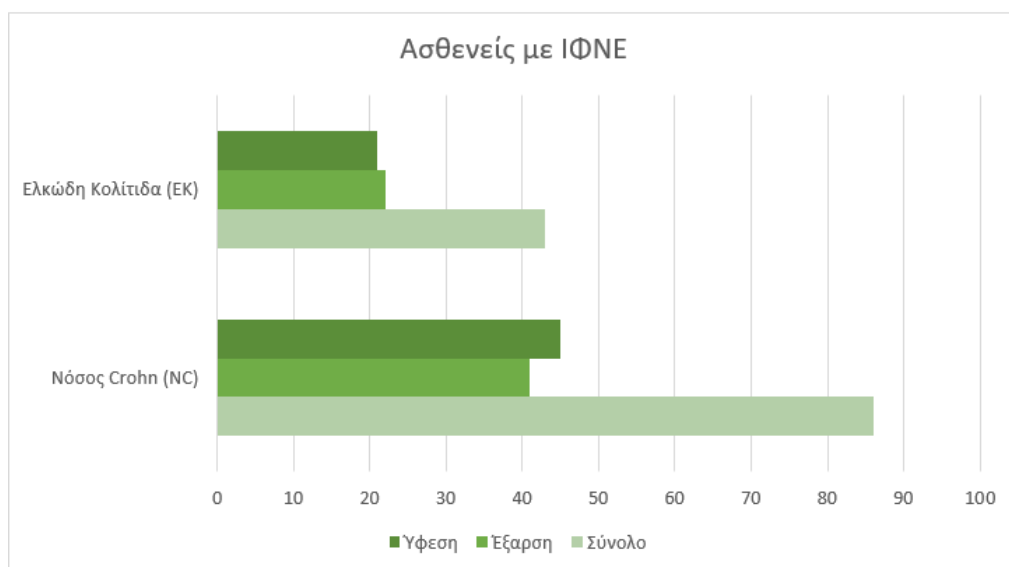
2.3.4. Στατιστική Επεξεργασία

Η στατιστική ανάλυση διεξήχθη μέσω του στατιστικού πακέτου SPSS Statistics, version 23 (IBM). Ο έλεγχος της κανονικότητας των μεταβλητών που μελετήθηκαν στην παρούσα μελέτη έγινε με τον έλεγχο κανονικότητας με βάση Kolmogorov-Smirnov. Για τον έλεγχο της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ δύο ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε έλεγχος κατά Spearman για τις μη παραμετρικές μεταβλητές. Χρησιμοποιήθηκε Kruskal- Wallis test για τη σύγκριση των επιπέδων περισσότερων από δύο ομάδων μίας ποσοτικής μεταβλητής και Mann – Whitney test για τη σύγκριση των επιπέδων δύο ποσοτικών μεταβλητών που δεν ακολουθούν

κανονική κατανομή. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως median (IQR), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p \text{ value} < 0.05$.

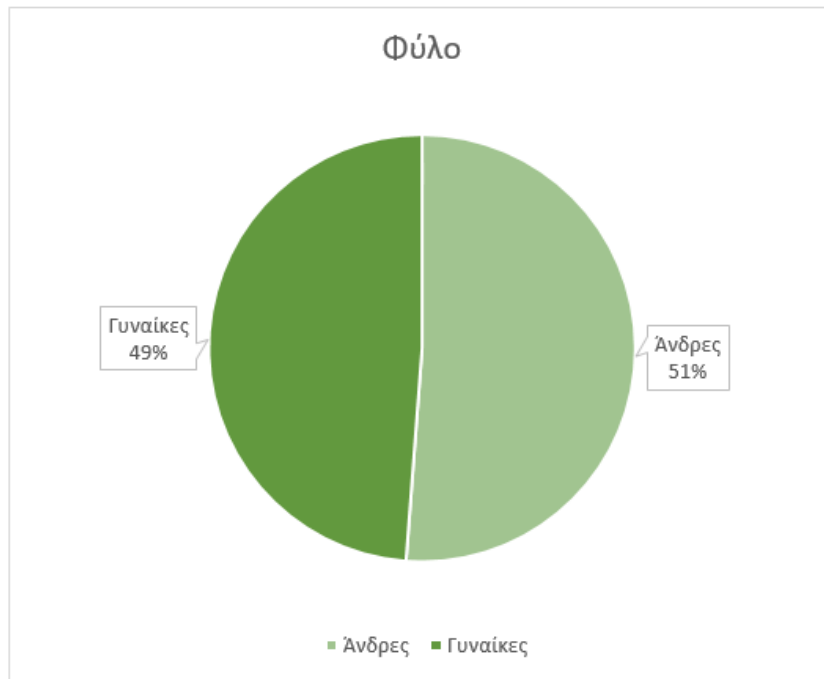
2.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά προσκλήθηκαν 150 άτομα, εκ των οποίων τα 129 συμμετείχαν τελικά στη μελέτη, καθώς τηρούσαν τα κριτήρια ένταξης και επιθυμούσαν να συμμετέχουν στη διεξαγωγή. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 8, από το σύνολο του δείγματος, οι 86 ήταν ασθενείς με νόσο του Crohn, εκ των οποίων οι 41 ήταν σε περίοδο έξαρσης και οι 45 σε περίοδο ύφεσης. Τα υπόλοιπα 43 άτομα ήταν ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, εκ των οποίων οι 22 ήταν σε έξαρση και οι 21 σε ύφεση.



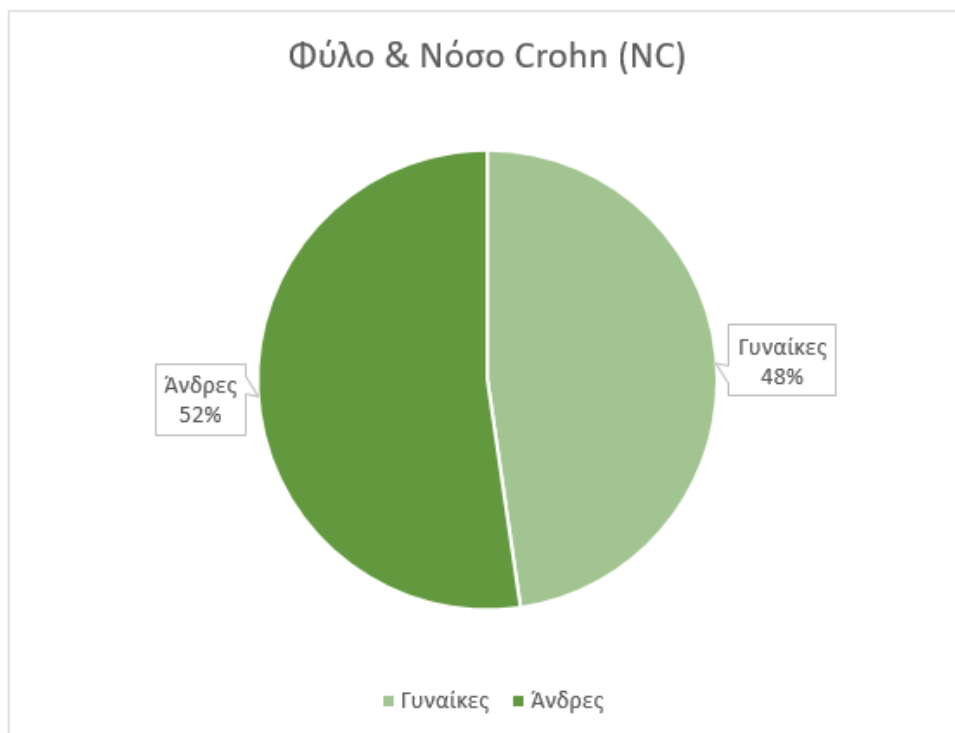
Εικόνα 8 Ασθενείς με ΙΦΝΕ σε έξαρση & ύφεση

Από το σύνολο του δείγματος, τα 63 άτομα ήταν γυναίκες και τα 66 ήταν άνδρες, όπως φαίνεται στην Εικόνα 9.

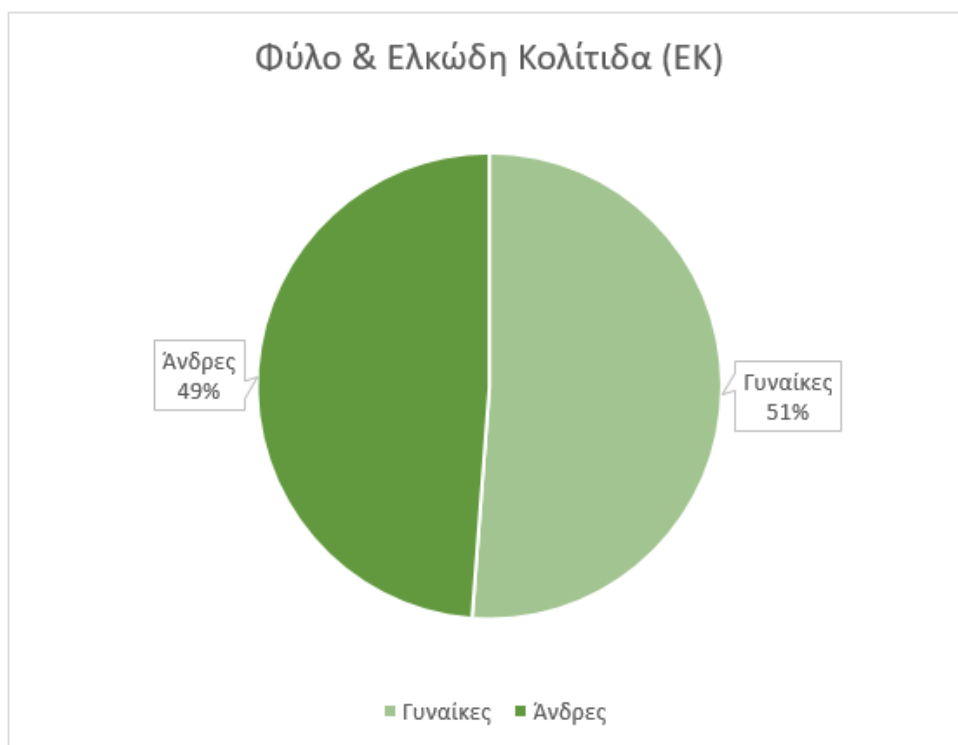


Εικόνα 9 Ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με το φύλο

Πιο συγκεκριμένα, στα άτομα με νόσο Crohn υπήρχαν 41 γυναίκες και 45 άνδρες, ενώ στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα ήταν 22 γυναίκες και 21 άνδρες, όπως φαίνονται στις Εικόνες 10 και 11, αντίστοιχα.

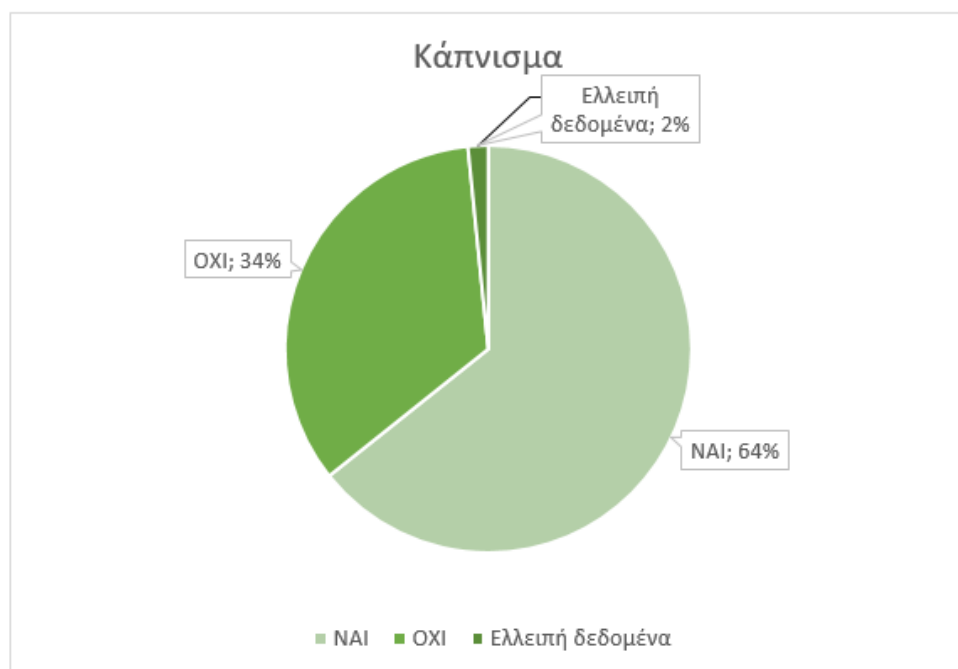


Εικόνα 10 Ασθενείς με Νόσο Crohn σε σχέση με το φύλο



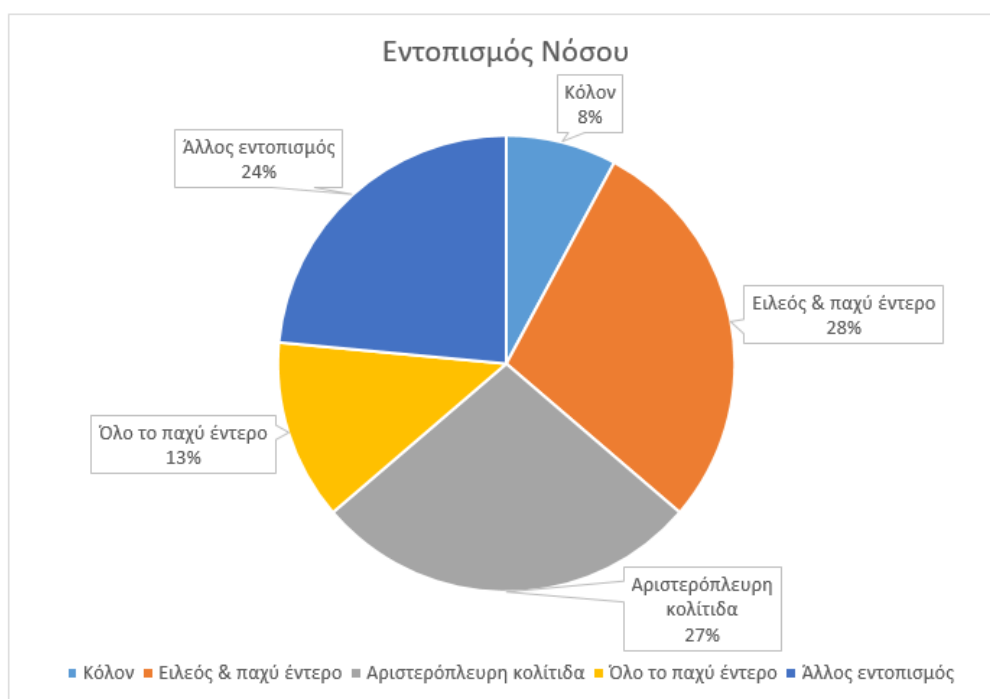
Εικόνα 11 Ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με το φύλο

Στο σύνολο του δείγματος, τα 83 άτομα ήταν καπνιστές, τα 44 ήταν μη καπνιστές, ενώ δεν υπήρχαν δεδομένα για 2 άτομα (Εικόνα 12).



Εικόνα 12 Ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με το κάπνισμα

Σχετικά με την περιοχή εντοπισμού της νόσου στο συνολικό δείγμα των ασθενών με ΙΦΝΕ, όπως φαίνεται στην Εικόνα 13, φάνηκε ότι σε 8 άτομα βρέθηκε η φλεγμονή στην περιοχή του ειλεού και του παχέος εντέρου (ειλεοκολίτιδα) , σε 29 άτομα στην περιοχή του ειλεού (ειλεΐτιδα), σε 13 άτομα στην αριστερή περιοχή ή το περιφερικό τμήμα του παχέος εντέρου (αριστερόπλευρη κολίτιδα), σε 24 άτομα σε ολόκληρη την περιοχή του παχέος εντέρου (πανκολίτιδα), ενώ σε 26 άτομα υπήρχε κάποια άλλη περιοχή εντοπισμού ή συνδυασμός αυτών.



Εικόνα 13 Ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με την περιοχή εντοπισμού της νόσου

Στον Πίνακα 3, παρουσιάζονται αναλυτικά τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που αξιοποιήθηκαν στην μελέτη.

Πίνακας 3 Δημογραφικά στοιχεία ασθενών ΙΦΝΕ

	Σύνολο (N = 129)	NK (N= 86)	EK (N=43)
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)
Ηλικία (έτη)	38 (30 , 48)	39,35 (27,75 , 48,25)	39 (32 , 48)
ΔΜΣ (kg/m ²)	23,10 (20,70 , 26,60)	22,95 (20,45 , 27,28)	23,4 (21,2 , 26)
Διάρκεια νόσου (έτη)	9 (3,25 , 15)	9 (4 , 16)	7,5 (2,75 , 14)
Φύλο (N%)			
Γυναίκες	63 (48,8%)	41 (47,7%)	22 (51,2%)
Άνδρες	66 (51,2%)	45 (52,3%)	21 (48,8%)
Κάπνισμα (N%)			
Ναι	83 (64,3%)	55 (64%)	28 (65,1%)
Όχι	44 (34,1%)	31 (36%)	13 (30,2%)
Ελλιπή δεδομένα	2 (1,6%)	-	2 (4,7%)
Ενεργότητα νόσου			
Έξαρση	63 (48,8%)	41 (47,7%)	22 (51,2%)
Υφέση	66 (51,2%)	45 (52,3%)	21 (48,8%)
Εντοπισμός νόσου			
Κόλον	8 (6,2%)	5 (5,8%)	-
Ειλεός και παχύ έντερο	29 (22,5%)	29 (33,7%)	3 (7%)
Αριστερόπλευρη κολίτιδα	28 (21,7%)	28 (32,6%)	-
Όλο το παχύ έντερο	13 (10,1%)	3 (3,5%)	10 (23,3%)
Άλλος εντοπισμός	24 (18,6%)	1 (1,2%)	23 (53,5%)

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση των μέσω τιμών διαιτητικής πρόσληψης των λιπαρών οξέων στα άτομα με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα, όπως φαίνεται στον παρακάτω Πίνακα 4. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η διαιτητική πρόσληψη των μονακόρεστων MUFA 18 (ελαϊκό οξύ), και MUFA 22 (ερουκικό οξύ), καθώς και η πρόσληψη του πολυακόρεστου PUFA 18:4 (στεαριδονικό οξύ - SDA) είναι μεγαλύτερη και στατιστικά σημαντική στα άτομα με νόσο Crohn, ενώ η πρόσληψη του πολυακόρεστου PUFA 22:6 (εικοσιδιεξανοϊκό οξύ - DHA) είναι μεγαλύτερη και στατιστικά σημαντική στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα. Δεν παρουσιάστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στη διαιτητική πρόσληψη των υπόλοιπων λιπαρών οξέων.

Πίνακας 4. Σύγκριση μέσων τιμών διαιτητικής πρόσληψης των λιπαρών οξέων για τα άτομα με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα

	Άτομα με Νόσο Crohn	Άτομα με Ελκώδη κολίτιδα	P- value
Χοληστερόλη (mg)	61,89	66,71	0,485
Κορεσμένα (g)	67,35	58,86	0,221
Μονοακόρεστα (g)	69,44	53,37	0,20
Πολυακόρεστα (g)	65,80	61,93	0,577
SFA 4 (g)	66,13	61,93	0,354
SFA 6 (g)	67,7	58,17	0,169
SFA 8 (g)	67,59	56,74	0,118
SFA 10 (g)	66,26	57,99	0,231
SFA 12 (g)	66,05	58,39	0,267
SFA 14 (g)	66,41	57,88	0,214
SFA 16 (g)	67,07	58	0,189
SFA 17 (g)	66,87	57	0,150
SFA 18 (g)	65,15	60,31	0,481
SFA 20 (g)	67,31	54,49	0,062
SFA 22 (g)	66,87	53,66	0,054
MUFA 14 (g)	62,49	62,51	0,998
MUFA 16 (g)	65,97	61,59	0,528
MUFA 18 (g)	69,64	52,98	0,016
MUFA 20 (g)	68,09	56,01	0,08
MUFA 22 (g)	70,13	50,71	0,004
PUFA 18:2 (g)	66,08	59,93	0,373
PUFA 18:3 (g)	66,15	57	0,180
PUFA 18:4 (g)	64,27	60,50	0,0496
PUFA 20:4 (g)	59,91	70,95	0,112
PUFA 20:5 (g)	63,16	62,68	0,944
PUFA 22:5 (g)	59,76	70,98	0,099
PUFA 22:6 (g)	58,17	72,54	0,036
Τρανς (g)	60,23	66,94	0,325

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε σύγκριση των μέσω τιμών των κυτταροκινών στα άτομα με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα, όπως φαίνεται στον παρακάτω Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Σύγκριση μέσων τιμών IL-17 και IL-22 για τα άτομα με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα

	Άτομα με Νόσο Crohn	Άτομα με Ελκώδη κολίτιδα	P- value
IL-17 (pg/mL)	19,3 (10,93 , 33,9)	19,42 (13,27 , 32, 61)	0,624
IL-22 (pg/mL)	16,86 (7,33 , 39,98)	13,03 (5,55 ,46,6)	0,675

Στους πίνακες που ακολουθούν, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τον έλεγχο συσχέτισης μεταξύ των δεικτών φλεγμονής IL-17 και IL-22 με το προσλαμβανόμενο λίπος, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα της διατροφής των ασθενών με ΙΦΝΕ, όπως αυτά προέκυψαν από την διατροφική τους αξιολόγηση και ανάλυση.

Πίνακας 6 Συσχέτιση δεικτών φλεγμονής με το λίπος, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών με ΙΦΝΕ.

	IL -17 (pg/mL)		IL-22 (pg/mL)	
	Συντελεστής Συσχέτισης	P	Συντελεστής Συσχέτισης	P
Λίπος (g)	0,039	0,706	-0,092	0,450
Χοληστερόλη (mg)	-0,069	0,503	-0,024	0,845
Κορεσμένα λ.ο. (g)	0,016	0,878	-0,040	0,742
Μονοακόρεστα λ.ο. (g)	0,048	0,643	-0,147	0,226
Πολυακόρεστα λ.ο. (g)	-0,127	0,214	-0,125	0,301
SFA 4 (g)	0,090	0,386	0,069	0,572
SFA 6 (g)	0,090	0,382	0,066	0,586
SFA 8 (g)	0,069	0,504	0,084	0,487
SFA 10 (g)	0,101	0,331	0,087	0,472
SFA 12 (g)	0,104	0,314	0,127	0,296
SFA 14 (g)	0,054	0,602	0,024	0,842
SFA 16 (g)	0,043	0,676	-0,082	0,498
SFA 17 (g)	0,022	0,829	-0,164	0,178
SFA 18 (g)	0,092	0,374	-0,087	0,472
SFA 20 (g)	0,038	0,716	-0,110	0,368
SFA 22 (g)	0,031	0,762	-0,002	0,987
MUFA 14 (g)	0,039	0,708	-0,173	0,155
MUFA 16 (g)	0,010	0,925	-0,063	0,604
MUFA 18 (g)	0,072	0,484	-0,129	0,288
MUFA 20 (g)	-0,142	0,169	-0,053	0,661
MUFA 22 (g)	-0,091	0,380	-0,135	0,270
PUFA 18:2 (g)	-0,077	0,456	-0,162	0,180
PUFA 18:3 (g)	-0,014	0,892	-0,115	0,351
PUFA 18:4 (g)	-0,132	0,206	0,148	0,225
PUFA 20:4 (g)	-0,021	0,837	-0,138	0,259
PUFA 20:5 (g)	-0,166	0,109	-0,060	0,626
PUFA 22:5 (g)	-0,330*	0,001	-0,110	0,364
PUFA 22:6 (g)	-0,223*	0,030	0,028	0,818
Trans λ.ο. (g)	-0,192	0,064	-0,176	0,145

Αναφορικά με τον έλεγχο συσχέτισης που πραγματοποιήθηκε στο συνολικό δείγμα παρατηρήθηκαν κάποιες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Πιο συγκεκριμένα,

παρουσιάζεται μία μέτρια στατιστικά σημαντική και αρνητική σχέση μεταξύ των επιπέδων της IL-17 και του πολυακόρεστου PUFA 22:5 (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ - DPA), καθώς και μία ασθενής στατιστικά σημαντική και αρνητική σχέση μεταξύ της IL -17 και του πολυακόρεστου PUFA 22:6 (εικοσιδιεξανοεϊκό οξύ - DHA). Στην IL-22 δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε έλεγχος συσχέτισης ανά νόσο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 7. Συγκεκριμένα, τόσο στα άτομα με νόσο του Crohn, όσο και στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκε μία μέτρια στατιστικά σημαντική και αρνητική σχέση μεταξύ της IL-17 και του πολυακόρεστου PUFA 22:5 (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ - DPA). Επιπλέον, στα άτομα με νόσο του Crohn παρατηρήθηκε μία ασθενής στατιστικά σημαντική και αρνητική σχέση μεταξύ της IL-17 με τα Trans λιπαρά οξέα, ενώ για την IL-22 φάνηκε να υπάρχει μία μέτρια στατιστικά σημαντική και θετική σχέση αυτής με το πολυακόρεστο PUFA 18:4 (στεαριδονικό οξύ - SDA). Για τα άτομα με ελκώδη κολίτιδα φάνηκε μία μέτρια στατιστικά σημαντική και αρνητική σχέση μεταξύ της IL-17 και του πολυακόρεστου PUFA 22:5 (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ - DPA). Για την IL-22 δε φάνηκε καμία στατιστικά σημαντική σχέση στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα.

Πίνακας 7 Συσχέτιση δεικτών φλεγμονής με το λίπος, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών με νόσο του Crohn και Ελκώδη Κολίτιδα.

	Νόσος Crohn				Ελκώδη Κολίτιδα			
	IL -17 (pg/mL)		IL-22 (pg/mL)		IL – 17 (pg/mL)		IL – 22 (pg/mL)	
	Συντ. Συσχ.	P	Συντ. Συσχ.	P	Συντ. Συσχ.	P	Συντ. Συσχ.	P
Λιπαρά (g)	0,121	0,357	-0,006	0,967	-0,067	0,700	-0,256	0,216
Χοληστερόλη (mg)	0,006	0,962	0,038	0,802	-0,207	0,233	-0,130	0,543
Κορεσμένα (g)	0,089	0,497	0,076	0,615	-0,106	0,537	-0,265	0,201
Μονοακόρεστα (g)	0,141	0,284	-0,052	0,735	-0,038	0,825	-0,349	0,087
Πολυακόρεστα (g)	-0,042	0,750	-0,084	0,578	-0,261	0,124	-0,165	0,429
SFA 4 (g)	0,097	0,456	0,149	0,322	0,143	0,412	-0,108	0,615
SFA 6 (g)	0,126	0,333	0,161	0,284	0,060	0,727	-0,124	0,554
SFA 8 (g)	0,072	0,583	0,126	0,404	0,107	0,539	-0,023	0,916
SFA 10 (g)	0,068	0,607	0,129	0,391	0,172	0,323	-0,016	0,942
SFA 12 (g)	0,115	0,382	0,174	0,249	0,110	0,531	0,010	0,963
SFA 14 (g)	0,077	0,564	0,100	0,509	0,062	0,720	-0,153	0,464
SFA 16 (g)	0,128	0,328	0,024	0,874	-0,079	0,648	-0,218	0,295
SFA 17 (g)	0,003	0,983	-0,159	0,304	0,059	0,731	-0,135	0,520
SFA 18 (g)	0,159	0,225	-0,039	0,794	-0,014	0,936	-0,142	0,500
SFA 20 (g)	0,119	0,359	-0,037	0,808	-0,098	0,576	-0,265	0,212
SFA 22 (g)	0,057	0,662	0,016	0,917	0,008	0,963	-0,074	0,738
MUFA 14 (g)	-0,075	0,570	-0,288	0,055	0,194	0,272	0,068	0,751
MUFA 16 (g)	0,083	0,527	0,008	0,960	-0,153	0,372	-0,185	0,376
MUFA 18 (g)	0,165	0,208	-0,031	0,841	-0,033	0,849	-0,348	0,088
MUFA 20 (g)	-0,118	0,370	-0,081	0,596	-0,143	0,405	-0,022	0,916
MUFA 22 (g)	-0,036	0,787	-0,139	0,369	-0,168	0,326	-0,207	0,322
PUFA 18:2 (g)	0,023	0,859	-0,138	0,366	-0,303	0,072	-0,142	0,497
PUFA 18:3 (g)	0,048	0,721	-0,077	0,625	-0,153	0,373	-0,226	0,278
PUFA 18:4 (g)	-0,099	0,457	0,350*	0,020	-0,191	0,272	-0,264	0,203
PUFA 20:4 (g)	-0,004	0,975	-0,203	0,176	-0,101	0,568	0,076	0,732
PUFA 20:5 (g)	-0,083	0,531	-0,037	0,810	-0,281	0,102	-0,108	0,608
PUFA 22:5 (g)	-0,336*	0,009	-0,127	0,406	-0,344*	0,043	-0,033	0,874
PUFA 22:6 (g)	-0,187	0,157	0,151	0,329	-0,333	0,051	-0,145	0,489
Τρανς (g)	-0,263*	0,044	-0,238	0,112	-0,071	0,684	-0,031	0,884

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε έλεγχος συσχέτισης ανά ενεργότητα της νόσου, τόσο στη νόσο του Crohn , όσο και στην ελκώδη κολίτιδα, όπως φαίνεται στον Πίνακα 8 και 9, αντίστοιχα.

Πιο συγκεκριμένα, στα άτομα με νόσο του Crohn σε έξαρση δε φάνηκε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση. Όμως, όταν η νόσος είναι σε ύφεση, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει μέτρια

στατιστικά σημαντική και αρνητική σχέση μεταξύ της IL-17 και των πολυακόρεστων PUFA 22:5 (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ - DPA) και PUFA 22:6 (εικοσιδιεξανοεϊκό οξύ - DHA). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μία μέτρια, στατιστικά σημαντική και θετική σχέση μεταξύ της IL-22 και του πολυακόρεστου PUFA 18:4 (στεαριδονικό οξύ - SDA) , καθώς επίσης και μία αρνητική, στατιστικά σημαντική και μέτρια σχέση μεταξύ της IL – 22 και των Trans λιπαρών οξέων.

Στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο σε φάση έξαρσης, όπως φαίνεται στον πίνακα 9. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι υπάρχει μία μέτρια, στατιστικά σημαντική και αρνητική σχέση της IL- 22 και των κορεσμένων λιπαρών.

Πίνακας 8 Συσχέτιση δεικτών φλεγμονής με το λίπος, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών με βάση την ενεργότητα στη νόσο του Crohn.

	Νόσος Crohn σε Έξαρση				Νόσος Crohn σε Ύφεση			
	IL -17 (pg/mL)		IL-22 (pg/mL)		IL – 17 (pg/mL)		IL – 22 (pg/mL)	
	Συντ. Συσχ.	P	Συντ. Συσχ.	P	Συντ. Συσχ.	P	Συντ. Συσχ.	P
Λιπαρά (g)	0,009	0,964	-0,012	0,960	0,091	0,619	-0,094	0,664
Χοληστερόλη (mg)	0,129	0,506	0,055	0,809	-0,137	0,455	0,012	0,955
Κορεσμένα (g)	0,057	0,768	0,069	0,761	-0,019	0,917	0,026	0,905
Μονοακόρεστα (g)	-0,033	0,869	0,012	0,960	0,149	0,417	-0,194	0,365
Πολυακόρεστα (g)	-0,187	0,330	-0,142	0,527	0,015	0,934	-0,057	0,793
SFA 4 (g)	-0,009	0,963	0,018	0,936	0,077	0,676	0,217	0,307
SFA 6 (g)	0,026	0,892	0,015	0,946	0,068	0,710	0,219	0,303
SFA 8 (g)	-0,022	0,911	-0,040	0,859	0,056	0,759	0,187	0,383
SFA 10 (g)	-0,082	0,674	0,065	0,774	0,113	0,545	0,128	0,551
SFA 12 (g)	0,007	0,973	-0,027	0,905	0,070	0,708	0,264	0,213
SFA 14 (g)	-0,037	0,849	-0,026	0,909	0,004	0,983	0,167	0,435
SFA 16 (g)	-0,027	0,890	-0,111	0,622	0,131	0,483	0,063	0,770
SFA 17 (g)	-0,076	0,694	0,021	0,924	0,128	0,501	-0,368	0,092
SFA 18 (g)	0,208	0,279	-0,124	0,582	0,056	0,765	-0,047	0,829
SFA 20 (g)	0,052	0,787	0,289	0,192	0,124	0,498	-0,298	0,167
SFA 22 (g)	0,034	0,862	0,343	0,118	0,066	0,719	-0,284	0,189
MUFA 14 (g)	-0,167	0,396	-0,162	0,473	-0,020	0,917	-0,411	0,052
MUFA 16 (g)	0,028	0,887	-0,174	0,439	0,015	0,935	0,038	0,859
MUFA 18 (g)	0,016	0,936	0,060	0,795	0,189	0,300	-0,209	0,327
MUFA 20 (g)	-0,151	0,443	-0,072	0,756	-0,100	0,584	-0,072	0,738
MUFA 22 (g)	0,065	0,744	-0,089	0,703	-0,160	0,391	-0,195	0,373
PUFA 18:2 (g)	-0,097	0,624	-0,301	0,184	0,052	0,779	-0,033	0,880
PUFA 18:3 (g)	-0,127	0,519	-0,257	0,262	0,223	0,236	0,092	0,684
PUFA 18:4 (g)	-0,054	0,783	0,267	0,242	-0,171	0,357	0,448*	0,032
PUFA 20:4 (g)	0,123	0,291	-0,291	0,188	-0,029	0,875	-0,055	0,799
PUFA 20:5 (g)	0,180	0,359	-0,238	0,299	-0,312	0,088	0,076	0,729
PUFA 22:5 (g)	-0,256	0,188	-0,128	0,581	-0,423*	0,016	-0,122	0,571
PUFA 22:6 (g)	0,037	0,853	-0,004	0,985	-0,365*	0,043	0,279	0,198
Τρανς (g)	-0,322	0,095	0,069	0,761	-0,157	0,398	-0,546*	0,006

Πίνακας 9 Συσχέτιση δεικτών φλεγμονής με το λίπος, τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών με βάση την ενεργότητα στην ελκώδη κολίτιδα.

	Ελκώδη Κολίτιδα σε Έξαρση				Ελκώδη Κολίτιδα σε Ύφεση			
	IL -17 (pg/mL)		IL-22 (pg/mL)		IL – 17 (pg/mL)		IL – 22 (pg/mL)	
	Συντ. Συσχ.	P	Συντ. Συσχ.	P	Συντ. Συσχ.	P	Συντ. Συσχ.	P
Λιπαρά (g)	0,024	0,925	-0,457	0,117	-0,065	0,798	-0,091	0,779
Χοληστερόλη (mg)	-0,301	0,224	-0,143	0,641	0,032	0,903	0,364	0,272
Κορεσμένα (g)	-0,074	0,769	-0,575*	0,040	0,034	0,893	0,189	0,557
Μονοακόρεστα (g)	0,116	0,648	-0,525	0,065	-0,121	0,633	-0,217	0,499
Πολυακόρεστα (g)	-0,315	0,203	-0,201	0,511	-0,174	0,489	-0,203	0,527
SFA 4 (g)	0,167	0,522	-0,179	0,579	0,153	0,545	-0,014	0,966
SFA 6 (g)	0,029	0,909	-0,279	0,355	0,191	0,447	0,190	0,554
SFA 8 (g)	0,158	0,544	-0,151	0,640	0,152	0,548	0,161	0,618
SFA 10 (g)	0,168	0,519	-0,112	0,729	0,240	0,336	0,238	0,457
SFA 12 (g)	0,188	0,471	-0,032	0,923	0,236	0,345	0,210	0,513
SFA 14 (g)	-0,022	0,932	-0,360	0,226	0,230	0,358	0,147	0,649
SFA 16 (g)	-0,096	0,705	-0,393	0,184	0,054	0,829	0,231	0,471
SFA 17 (g)	0,124	0,624	-0,420	0,153	-0,023	0,929	0,182	0,572
SFA 18 (g)	-0,019	0,942	-0,512	0,074	0,121	0,633	0,448	0,145
SFA 20 (g)	0,158	0,546	-0,196	0,540	-0,366	0,136	-0,207	0,519
SFA 22 (g)	0,152	0,560	-0,323	0,332	-0,193	0,443	0,056	0,863
MUFA 14 (g)	0,017	0,951	-0,016	0,960	0,265	0,288	0,258	0,419
MUFA 16 (g)	-0,203	0,418	-0,264	0,383	-0,003	0,990	0,154	0,633
MUFA 18 (g)	0,096	0,705	-0,462	0,112	-0,137	0,587	-0,217	0,499
MUFA 20 (g)	-0,120	0,636	-0,050	0,872	-0,261	0,295	-0,049	0,880
MUFA 22 (g)	-0,016	0,950	-0,285	0,345	-0,181	0,472	-0,150	0,642
PUFA 18:2 (g)	-0,309	0,213	-0,206	0,499	-0,288	0,247	-0,133	0,681
PUFA 18:3 (g)	-0,129	0,610	-0,490	0,089	-0,179	0,478	-0,168	0,602
PUFA 18:4 (g)	-0,082	0,753	-0,152	0,620	-0,110	0,665	-0,569	0,053
PUFA 20:4 (g)	-0,084	0,748	0,105	0,745	-0,054	0,837	0,255	0,450
PUFA 20:5 (g)	-0,210	0,418	0,153	0,618	-0,238	0,341	-0,291	0,358
PUFA 22:5 (g)	-0,284	0,268	0,129	0,674	-0,256	0,305	0	1
PUFA 22:6 (g)	-0,291	0,256	0,080	0,796	-0,186	0,460	-0,173	0,491
Τρανς (g)	-0,251	0,330	-0,308	0,330	0,211	0,401	0,357	0,255

Έπειτα σε όσες σχέσεις αναδείχθηκαν ως στατιστικά σημαντικές στους ελέγχους συσχέτισης πραγματοποιήθηκε έλεγχος πολλαπλής παλινδρόμησης, λαμβάνοντας υπόψιν τυχόν συγχυτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους πίνακες που ακολουθούν.

Πίνακας 10 Έλεγχος της επίδρασης των λιπαρών οξέων της διατροφής στα επίπεδα της IL-17 των ασθενών με ΙΦΝΕ με γραμμική παλινδρόμηση.

	Μη προσαρμοσμένο ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες		Προσαρμοσμένο μοντέλο ως προς ηλικία, φύλο, ΔΜΣ		Προσαρμοσμένο μοντέλο ως προς ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, κάπνισμα, νόσο, ενεργότητα και διάρκεια νόσου	
	Beta	P	Beta	P	Beta	P
IL-17						
PUFA 22:5 (g)	-91,9	0,223	-102	0,165	-109,1	0,165
PUFA 22:6 (g)	6,6	0,612	8,7	0,492	10,3	0,443

Πίνακας 11 Έλεγχος της επίδρασης των λιπαρών οξέων της διατροφής σε δείκτες φλεγμονής των ασθενών με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα με γραμμική παλινδρόμηση.

	Μη προσαρμοσμένο ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες		Προσαρμοσμένο μοντέλο ως προς ηλικία, φύλο, ΔΜΣ		Προσαρμοσμένο μοντέλο ως προς ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, κάπνισμα και ενεργότητα	
	Beta	P	Beta	P	Beta	P
Νόσο Crohn						
IL-17						
PUFA 22:5 (g)	-54,1	0,028	-52,3	0,018	-55,4	0,012
Trans	-4,3	0,195	-5,8	0,059	-5,2	0,083
IL - 22						
PUFA 18:4 (g)	146,5	0,470	195,7	0,346	150,7	0,464
Ελκώδη Κολίτιδα						
IL-17						
PUFA 22:5 (g)	-71,7	0,133	-58,3	0,255	-63,7	0,291

Σύμφωνα με τον Πίνακα 11, και έπειτα από το διαχωρισμό με βάση τη νόσο, φάνηκε ότι η αύξηση του πολυακόρεστου ω-3 λιπαρού PUFA 22:5 (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ - DPA) κατά μία μονάδα, μειώνει τα επίπεδα της IL-17 κατά 54,1 μονάδες με στατιστικά σημαντική επίδραση, στα άτομα με νόσο Crohn. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η σχέση παραμένει στατιστικά σημαντική και μετά από διόρθωση με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Πίνακας 12 Έλεγχος της επίδρασης των λιπαρών οξέων της διατροφής σε δείκτες φλεγμονής με βάση την ενεργότητα των ασθενών με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα με γραμμική παλινδρόμηση.

Μη προσαρμοσμένο ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες			Προσαρμοσμένο μοντέλο ως προς ηλικία, φύλο, ΔΜΣ		Προσαρμοσμένο μοντέλο ως προς ηλικία, φύλο, ΔΜΣ και κάπνισμα	
	Beta	P	Beta	P	Beta	P
Νόσο Crohn σε Ύφεση						
IL-17						
PUFA 22:5	-255,9	0,129	-230,2	0,133	-198,1	0,211
PUFA 22:6	34,1	0,240	29,4	0,263	25,4	0,346
IL-22						
PUFA 18:4	374,7	0,261	296,1	0,453	341,8	0,436
Trans	-18	0,305	-21,3	0,300	-19	0,403
Ελκώδη Κολίτιδα σε Έξαρση						
IL-22						
Κορεσμένα λ.ο.	-1,6	0,122	-1,9	0,268	-1,9	0,589

2.5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα συμπεριλαμβάνονται στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) και χαρακτηρίζονται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων. Χαρακτηρίζονται από μία χρόνια φλεγμονή στον εντερικό βλεννογόνο και μοιράζονται ορισμένα κοινά συμπτώματα. Τα τελευταία χρόνια, τα δεδομένα παρουσιάζουν ότι η επικράτηση των ΙΦΝΕ φαίνεται να αυξάνεται σταθερά την επόμενη δεκαετία στον δυτικό κόσμο και έως το 2025, τα περιστατικά των ατόμων με ΙΦΝΕ θα έχουν αυξηθεί εκθετικά, το οποίο θα οδηγήσει σε ένα σημαντικό κόστος στο σύστημα υγείας παγκοσμίως. Η ακριβής αιτιολογία της νόσου παραμένει ακόμα άγνωστη. Μέχρι στιγμής έχει φανεί ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες σε συνδυασμό με συγκεκριμένο γενετικό υπόβαθρο, καθώς και η μικροβιακή κατάσταση και η ανοσολογική απόκριση στο έντερο φαίνεται να συμμετέχουν στην εμφάνιση της νόσου.

Ο ρόλος της διατροφής αποτελεί σημαντικό παράγοντα εμφάνισης στα άτομα με ΙΦΝΕ και αρκετοί είναι οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για τον τρόπο με τον οποίο η διατροφή συμμετέχει στην πρόκληση ή τη μείωση της φλεγμονής. Η κατάλληλη διατροφή μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου, την επαγωγή της ύφεσης, καθώς επίσης και να βοηθήσει στην ανακούφιση από τα συμπτώματα. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό οι ασθενείς να δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στη διατήρηση μιας όσο το δυνατόν καλύτερης διατροφικής κατάστασης.

Στο πλαίσιο της παρούσας μεταπτυχιακής μελέτης εξετάσθηκε η διαιτητική πρόσληψη των λιπαρών οξέων ατόμων με ΙΦΝΕ σε σχέση με τα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17 και IL-22.

Ειδικότερα, φάνηκε ότι τα άτομα με νόσο Crohn έχουν μεγαλύτερη διαιτητική πρόσληψη των ω- 9 μονακόρεστων ελαϊκό οξύ (MUFA 18) και ερουκικό οξύ (MUFA 22), καθώς και του πολυακόρεστου στεαριδονικού οξέος – SDA (PUFA 18:4), ενώ η πρόσληψη του πολυακόρεστου DHA (εικοσιδιεξανοϊκό οξύ, PUFA 22:6) είναι μεγαλύτερη και στατιστικά σημαντική στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα. Επιπλέον, δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσω τιμών της IL-17 και IL-22 σε άτομα με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, φάνηκε να υπάρχει μία αρνητική σχέση και στατιστικά σημαντική μεταξύ της IL-17 και των πολυακόρεστων DPA (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ, PUFA 22:5) και DHA (εικοσιδιεξανοϊκό οξύ, PUFA 22:6), τα οποία

είναι ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Τόσο στα άτομα με νόσο του Crohn, όσο και στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα, φάνηκε ότι τα πολυακόρεστα DPA (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ, PUFA 22:5) φαίνεται να συνεχίζουν να έχουν αρνητική σχέση και στατιστικά σημαντική με την IL-17. Επιπλέον, στα άτομα με νόσο του Crohn παρατηρήθηκε μία στατιστικά αρνητική σχέση μεταξύ της IL-17 και των Trans λιπαρών οξέων, ενώ για την IL-22 φάνηκε να υπάρχει μία θετική στατιστικά σημαντική σχέση με το πολυακόρεστο στεαριδονικό οξύ (PUFA 18:4). Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν φανεί ότι έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Ωστόσο, αν και η πηγή των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι κυρίως η διατροφή, ενδιαφέρον παρουσιάζει το ότι ορισμένοι μικροοργανισμοί στο έντερο μπορούν να έχουν άμεση επίδραση στη διαθεσιμότητα των λιπαρών αυτών στον οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, στα άτομα με νόσο Crohn, αν και σε έξαρση δε φάνηκε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση, όταν η νόσος είναι σε ύφεση, φαίνεται ότι όσο αυξάνονται τα ω-3 πολυακόρεστα DPA (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ, PUFA 22:5) και DHA (εικοσιδιεξανοϊκό οξύ, PUFA 22:6) μειώνεται η IL-17. Αυτό ταυτίζεται με το γεγονός ότι τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν φανεί ότι έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, βοηθώντας στη μείωση της φλεγμονής στην ΙΦΝΕ. Επιπλέον, όσο αυξάνεται το πολυακόρεστο στεαριδονικό οξύ (PUFA 18:4) τόσο αυξάνεται η IL -22, καθώς επίσης όσο αυξάνονται τα τρανς λιπαρά τόσο μειώνεται η IL-22. Στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο σε φάση έξαρσης και πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι όσο αυξάνονται τα κορεσμένα λιπαρά τόσο μειώνεται η IL-22.

Στη συνέχεια, φάνηκε ότι η αύξηση του πολυακόρεστου ω-3 λιπαρού οξέος DPA (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ, PUFA 22:5) σχετίζεται με μείωση στα επίπεδα της IL-17, στα άτομα με νόσο Crohn. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η σχέση αυτή παραμένει στατιστικά σημαντική μετά την εφαρμογή μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης και μετά από διόρθωση με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται να επιβεβαιώσει την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία. Σε μία από τις μελέτες αναφέρεται ότι τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αναστέλλουν την έκκριση της IL-17A, μέσω μειωμένης έκφρασης της πρωτεΐνης ICAM-1, γνωστή και ως CD54 σε T- κύτταρα που συλλέχθηκαν από το λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή αποδεικνύεται ότι το α-λινολενικό οξύ (ALA), το οποίο αποτελεί πρόδρομο μόριο στην παραγωγή των πολυακόρεστων ω-3 λιπαρών οξέων, αναστέλλει την παραγωγή των Th-17 στο λιπώδη ιστών ατόμων με παχυσαρκία και αυτός ο νέος μηχανισμός φαίνεται να μπορεί να συμβάλει στην επεξήγηση του ευεργετικού μηχανισμού που έχουν τα πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα σε φλεγμονώδεις παθολογίες που σχετίζονται με την IL-17A, όπως είναι και η νόσος του Crohn.

Επιπλέον, στα άτομα με νόσο Crohn, τα τρανς λιπαρά φάνηκαν να μην παρουσιάζουν καμία στατιστικά σημαντική επίδραση στην IL-17 και το πολυακόρεστο στεαριδονικό οξύ (PUFA 18:4) στην IL-22, ακόμα και μετά από διόρθωση με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Μετά από εφαρμογή μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με βάση την ενεργότητα της νόσου, φάνηκε να μην υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική επίδραση των πολυακόρεστων DPA (εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ, PUFA 22:5) και DHA (εικοσιδιεξανοεϊκό οξύ, PUFA 22:6) στα επίπεδα της IL-17 και το στεαριδονικό οξύ (PUFA 18:4) και τρανς λιπαρά στα επίπεδα της IL-22 στα άτομα με νόσο του Crohn σε ύφεση, καθώς επίσης και στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα σε έξαρση, των κορεσμένων λιπαρών στην IL-22, ακόμα και μετά από διόρθωση με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Στην παρούσα μελέτη αξιοποιήθηκαν έγκυρα ερωτηματολόγια, των οποίων η καταγραφή έγινε υπό την επίβλεψη επιστημόνων υγείας που γνώριζαν το αντικείμενο της μελέτης. Τα διαφορετικά ερωτηματολόγια, καλύπτοντας το ευρύ φάσμα του ιστορικού του κάθε ασθενή ήταν ένα από τα δυνατά χαρακτηριστικά της μελέτης. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που αξιοποιήθηκαν θεωρείται μέτριος και αυτό ενδεχομένως, να αποτελεί έναν περιορισμό της παρούσας μελέτης.

Συμπερασματικά, στην ιδιοπαθή νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) φαίνεται ότι η κατανάλωση ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων να διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην κατάσταση της φλεγμονής. Επιπροσθέτως, η διαθεσιμότητα των ω-3 λιπαρών οξέων στον οργανισμό με βάση τη μικροχλωρίδα του εντέρου φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς τόσο το περιβάλλον του εντέρου, όσο και τα θρεπτικά συστατικά που λαμβάνει ο ασθενής από τη διατροφή μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ποιότητα ζωής του ατόμου. Η Μεσογειακή διατροφή που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση σε ω-3 λιπαρά μπορεί να αποτελεί μία διατροφή που να ωφελήσει τα άτομα με ΙΦΝΕ, παρέχοντας τα θρεπτικά συστατικά στον οργανισμό και ταυτόχρονα, να μειώνουν τη φλεγμονή στον οργανισμό τους. Ωστόσο, χρειάζονται ακόμα περισσότερες μελέτες, οι οποίες να αποδεικνύουν τα οφέλη της διατροφής σε συνδυασμό με την επίδραση που μπορεί να έχει στο εντερικό μικροβίωμα των ατόμων, την ανοσολογική απόκριση και τα γονίδια – κινδύνου που διαθέτουν τα άτομα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Livia Lindoso, MD, Suresh Venkateswaran, PhD, and Subra Kugathasan, MD, (2017) PUFAs and IBD: Is There a Relationship?, *Inflamm Bowel Dis*, Volume 23, Number 11

Monounsaturated Fatty Acid, Available online www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/monounsaturated-fatty-acid

Principles of Nutritional Assessment, By Rosalind S. Gibson, 2^η έκδοση, Oxford University Press, 2005, σ. 71

Gibson PR (2017), Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease., *J Gastroenterol Hepatol*. 32 Suppl 1:40-42.

Rao SS, Yu S, Fedewa A. (2015), Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.*; 41:1256.

Kakodkar S, Farooqui AJ, Mikolaitis SL, Mutlu EA. (2015) The Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *J Acad Nutr Diet.*; 115(8):1226–32.

Kakodkar S, Mikolaitis S, Engen P, et al (2013), The bacterial microbiome of inflammatory bowel disease patients on the Specific Carbohydrate Diet (SCD). *Gastroenterology*. 144:S552

Forbes, A., Escher, J., Hebuterne, X., Klek, S., Krznaric, Z., Schneider, S., Shamir, R., Stardelova, K., Wierdsma, N., Wiskin, A. E. & Bischoff, S. C., (2017) Espen Guideline: Clinical Nutrition In Inflammatory Bowel Disease. , *Clin Nutr*; 36, 321-347.

Kakodkar S, Mutlu E (2017), Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease., *Gastroenterol Clin North Am.*;46(4):745-767.

Hundorfean G, Neurath MF, Mudter J. (2012), Functional relevance of T helper 17 (Th17) cells and the IL-17 cytokine family in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.*;18:180–186.

Latella G, Viscido A. (2020), Controversial Contribution of Th17/IL-17 Toward the Immune Response in Intestinal Fibrosis., *Dig Dis Sci.*;65(5):1299-1306.

Latella G, Di Gregorio J, Flati V, Rieder F, Lawrance IC. (2015), Mechanisms of initiation and progression of intestinal fibrosis in IBD. *Scand J Gastroenterol*;50:53–65.

Makoto Naganuma (2019), Treatment with indigo naturalis for inflammatory bowel disease and other immune diseases, Review Article, Immunological Medicine, Vol. 42, No. 1, 16–21

Atsushi Mizoguchi, Arisa Yano, Hidetomo Himuro, Yui Ezaki, Takayuki Sadanaga, Emiko Mizoguchi (2018), Clinical importance of IL-22 cascade in IBD, J Gastroenterol, 53:465–474

Thomas C. Fung, Nicholas J. Bessman, Matthew R. Hepworth, Nitin Kumar, Naoko Shibata, Dmytro Kobuley, Kelvin Wang, Carly G. K. Ziegler, Jeremy Goc, Tatsuichiro Shima, Yoshinori Umesaki, R. Balfour Sartor, Kaede V. Sullivan, Trevor D. Lawley, Jun Kunisawa, Hiroshi Kiyono, and Gregory F. Sonnenberg, (2016), Lymphoid tissue-resident commensal bacteria promote members of the IL-10 cytokine family to establish mutualism, Published in final edited form as: Immunity. 2016, Mar 15; 44(3): 634–646. Immunity.

Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA, Smith CL, Byrne FR, Fiorino M, Stevens E, Bigler J, Davis JA, Rottman JB, Budelsky AL, Symons A, Towne JE. (2015), Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation., Immunity.;43(4):739-50.

Liam Grenier, Pingzhao Hu, (2019) Computational drug repurposing for inflammatory bowel disease using genetic information, Comput Struct Biotechnol J.;17:127-135. eCollection 2019.

Harb, William J. , (2015) Crohn's Disease of the Colon, Rectum, and Anus. The Surgical Clinics of North America, vol. 95, no. 6, pp. 1195–210

Clayton M Spiceland, Nilesh Lodhia, (2018), Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment, World J Gastroenterol.; 24(35): 4014–4020.

Marc Dudley, Martin Kojinkov, Dusan Baraga, Xavier Donnet, Evelyn Groß, Σοφία Λαντζανάκη, Tineke Markus de Kwaadsteniet, Tricia McArdle, Malgorzata Mossakowska, Marko Perovic, Cornelia Sander, Helen Ludlow, Γεράσιμος Ι. Μάντζαρης, Axel Dignass, Francisca Murciano, (2017), Κατευθυντήριες οδηγίες ECCO-EFCCA για ασθενείς με νόσο του Crohn

Salvatore Leone, Alejandro Samhan-Arias, Itamar Ben-Shachar, Marc Derieppe, Filiz Dinc, Isabella Grosu, Charlotte Guinea, Jarkko Lignell, Gediminas Smailys, Sigurborg Sturludóttir, Seth Squires, Paolo Gionchetti, Rami Eliakim, Janette Gaarenstroom, (2017), Κατευθυντήριες οδηγίες ECCO-EFCCA για ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ)

Wall CL, Day AS, Gearry RB. (2013), Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. World J Gastroenterol;19:7652–60. 10.3748/wjg.v19.i43.7652

Choi M, Lim S, Choi MG, Shim KN, Lee SH, Gut Liver. (2017) Effectiveness of Capsule Endoscopy Compared with Other Diagnostic Modalities in Patients with Small Bowel Crohn's Disease: A Meta-Analysis.; 11(1):62-72.

Christopher Andrew Lamb, Nicholas A Kennedy, Tim Raine, Philip Anthony Hendy, Philip J Smith, Jimmy K Limdi, Bu'Hussain Hayee, Miranda C E Lomer, Gareth C Parkes, Christian Selinger, Kevin J Barrett, R Justin Davies, Cathy Bennett, Stuart Gittens, Malcolm G Dunlop, Omar Faiz, Aileen Fraser, Vikki Garrick, Paul D Johnston, Miles Parkes,5 Jeremy Sanderson, Helen Terry, IBD guidelines eDelphi consensus group, Daniel R Gaya, Tariq H Iqbal, Stuart A Taylor, Melissa Smith, Matthew Brookes, Richard Hansen, and A Barney Hawthorne, (2019), British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, Published online 2019 Sep 27. , Gut.; 68(Suppl 3): s1–s106.

Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. (2011), Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut;60:571–607. 10.1136/gut.2010.224154

Gomollón, Dignass, A., Anesse, V., Tilg, H., Assche, G., Lindsay, J.,Rizz. (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. Journal of Crohn's and Colitis, 11(1), 3-25.

Fakhoury, M., Negrulj, R., Mooranian, A. & Al-Salami, H. (2014), Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. J Inflamm Res, 7, 113-20.

Prosberg, M., Bendtsen, F., Vind, I., Petersen, A. M. & Gluud, L. L. (2016), The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. Scand J Gastroenterol, 51, 1407-1415.

Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, Lee JC, Goyette P, Imielinski M, Latiano A, Lagacé C, Scott R, Amininejad L, Bumpstead S, Baidoo L, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Colombel JF, Denson LA, De Vos M, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Fehrmann RS, Floyd JA, Florin T, Franchimont D, Franke L, Georges M, Glas J, Glazer NL, Guthery SL, Haritunians T, Hayward NK, Hugot JP, Jobin G, Laukens D, Lawrance I, Lémann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, McGovern DP, Milla M, Montgomery GW, Morley KI, Mowat C, Ng A, Newman W, Ophoff RA, Papi L, Palmieri O, Peyrin-Biroulet L, Panés J, Phillips A, Prescott NJ, Proctor DD, Roberts R, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Schumm P, Seibold F, Sharma Y, Simms LA, Seielstad M, Steinhart AH, Targan SR, van den Berg LH, Vatn M, Verspaget H, Walters T, Wijmenga C, Wilson DC, Westra HJ, Xavier RJ, Zhao ZZ,

Ponsioen CY, Andersen V, Torkvist L, Gazouli M, Anagnou NP, Karlsen TH, Kupcinskis L, Sventoraityte J, Mansfield JC, Kugathasan S, Silverberg MS, Halfvarson J, Rotter JI, Mathew CG, Griffiths AM, Gearry R, Ahmad T, Brant SR, Chamaillard M, Satsangi J, Cho JH, Schreiber S, Daly MJ, Barrett JC, Parkes M, Annese V, Hakonarson H, Radford-Smith G, Duerr RH, Vermeire S, Weersma RK, Rioux JD., (2011), Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.*;43(3):246-52. Epub 2011 Feb 6. Erratum in: *Nat Genet.* 2011 Sep;43(9):919

Chauhan S, Mandell MA, Deretic V. , (2016), Mechanism of action of the tuberculosis and Crohn disease risk factor IRGM in autophagy. *Autophagy.*;12(2):429-31. Epub 2015 Aug 27.

Abdollahi E, Tavasolian F, Momtazi-Borojeni AA, Samadi M, Rafatpanah H. , (2016), Protective role of R381Q (rs11209026) polymorphism in IL-23R gene in immune-mediated diseases: A comprehensive review. *J Immunotoxicol.*;13(3):286-300. Epub 2016 Apr 4. Review.

Boada-Romero E, Serramito-Gómez I, Sacristán MP, Boone DL, Xavier RJ, Pimentel-Muiños FX. (2016), The T300A Crohn's disease risk polymorphism impairs function of the WD40 domain of ATG16L1. *Nat Commun.*;7:11821.

Al Nabhani Z, Dietrich G, Hugot JP, Barreau F., (2017), Nod2: The intestinal gate keeper. *PLoS Pathog.*;13(3):e1006177. eCollection 2017 Mar. Review.

M. Μπόσκου, Χημεία Τροφίμων, Εκδόσεις Γαρταγάνη, 5η έκδοση, Θεσσαλονίκη 2004, Κεφάλαιο 5. Λίπη έλαια και άλλα λιπίδια. Σελίδα 126

Loni Berkowitz, Bárbara M. Schultz, Geraldine A. Salazar, Catalina Pardo-Roa, Valentina P. Sebastián, Manuel M. Álvarez-Lobos and Susan M. Bueno, (2018), Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, *Front. Immunol.*, Review Article

Ayokunle T Abegunde, Bashir H Muhammad, Owais Bhatti, and Tauseef Ali, (2016), Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review, *World J Gastroenterol.*; 22(27): 6296–6317., Published online 2016 Jul 21.

George Mantzouranis , Eleftheria Fafliora , Maria Saridi , Athina Tatsioni , George Glantzounis , Eleni Albani, Konstantinos H. Katsanos , Dimitrios K. Christodoulou, (2018) Alcohol and narcotics use in inflammatory bowel disease, *Annals of Gastroenterology* 31, 1-10

Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. (2014), Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis*;8:1088-1096.

Sonnenberg GF, Artis D. (2015), Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med*;21:698-708.

Nie, Jia-Yan MD; Zhao, Qiu MD, (2017), Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies, *Medicine - Volume 96 - Issue 49 - p e9070*

Ευστράτιος Ρ. Κυρανάς (2011), Λειτουργικές Ιδιότητες Νερού, Πρωτεϊνών, Σακχάρων, Λιπιδίων & Φυσικών Χρωστικών, Εκδόσεις Τζιόλα

Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, et al. (2014), The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*.; 15:382–92.

Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. (2014) Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*; 13: 3-10

Sheehan D, Moran C, Shanahan F. (2015), The microbiota in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*; 50: 495-507

Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, et al. (2012) Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*.; 13:R79.

Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, et al. (2014), The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*.; 15:382–92.

Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, HigEKhi LM, et al. (2013), A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*.; 145:970–977.

Richman E, Rhodes JM. (2013), Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*.; 38:1156–71.

Costea I, Mack DR, Lemaitre RN, Israel D, et al. (2014), Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology*.; 146:929–931.

Racine A, Carbonnel F, Chan SSM, Hart AR, et al. (2016), Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe. *Inflamm Bowel Dis.*; 22:345–354.

Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, et al. (2014), Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.*; 39:834–842.

Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, HigEKhi LM, et al. (2014), Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.*; 63:776–784.

Racine A, Carbonnel F, Chan SSM, Hart AR, et al. (2016), Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe. *Inflamm Bowel Dis.*; 22:345–354.

Richman E, Rhodes JM. (2013), Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*; 38:1156–71.

Hou JK, Abraham B, El-Serag H. (2011), Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.*; 106:563–573.

Kyle T. Dolan, Eugene B. Chang, (2017), Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases, *Mol Nutr Food Res.*;61(1).

Leone VA, Cham CM, Chang EB. (2014), 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.

Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, et al. (2015), Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.*; 148:1087–1106.

Huang C, Haritunians T, Okou DT, Cutler DJ, et al. (2015), Characterization of genetic loci that affect susceptibility to inflammatory bowel diseases in African Americans. *Gastroenterology.*; 149:1575–1586.

Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, et al. (2015), Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015; 47:979–986.

Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. (2011), Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology.*; 140: 1713-1719

Hansen R, Russell RK, Reiff C, Louis P, McIntosh F, Berry SH, Mukhopadhyay I, Bisset WM, Barclay AR, Bishop J, Flynn DM, McGrogan P, Loganathan S, Mahdi G, Flint HJ, El-Omar EM, Hold GL. (2012), Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*; 107: 1913-1922

Davy CM Rapozo, Claudio Bernardazzi, Heitor Siffert Pereira de Souza, (2017), Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony, *World J Gastroenterol*; 23(12): 2124-2140

Nava GM, Stappenbeck TS. (2011), Diversity of the autochthonous colonic microbiota. *Gut Microbes*; 2: 99-104

Yu YR, Rodriguez JR. (2017), Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*;26(6):349-355. Epub 2017 Oct 5.

Knights, D., Lassen, K. G. & Xavier, R. J. (2013), Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 62, 1505–1510

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

Fiorino, G. & Danese, S. (2014), The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 28, 465–471

Benjamin, J. L. et al. (2012), Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm. Bowel Dis.* 18, 1092–1100

Frolkis, A. D. et al. (2013), Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and metaanalysis of population-based studies. *Gastroenterology* 145, 996–1006

Frolkis, A. D. et al. (2014), Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am. J. Gastroenterol.* 109, 1739–1748.

Frolkis, A. et al. (2013), Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can. J. Gastroenterol.* 27, e18–e24

Ng, S. C. et al. (2014), Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a populationbased case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 64, 1063–1071.

Ananthakrishnan, A. N. (2015), Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 205–217.

Ananthakrishnan, A. N. et al. (2013), A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 145, 970–977.

Coward, S. et al. (2015), Funding a smoking cessation program for Crohn's disease: an economic evaluation. *Am. J. Gastroenterol.* 110, 368–377

Marwa Chehimi, Robert Ward, Julien Pestel, Maud Robert, Sandra Pesenti, Nadia Bendridi, Marie-Caroline Michalski, Martine Laville, Hubert Vidal, Assia Eljaafari, (2019), Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Inhibit IL-17A Secretion Through Decreased ICAM-1 Expression in T Cells Co-Cultured With Adipose-Derived Stem Cells Harvested From Adipose Tissues of Obese Subjects, *Mol Nutr Food Res.* 2019 Jun;63(11):e1801148. Epub 2019 Mar 20.

Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων , (2008), Οδηγία 96/3/ΕΚ της Επιτροπής της 26ης Ιανουαρίου 1996 για την παρέκκλιση από ορισμένες διατάξεις της οδηγίας 93/43/ΕΟΚ του Συμβουλίου για την υγιεινή των τροφίμων, όσον αφορά τη θαλάσσια μεταφορά χύδην υγρών ελαίων και λιπών, σ.03-04

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



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

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	Τωρινός καπνιστής ΝΑΙ ΟΧΙ Αν ΝΑΙ, έτη καπνίσματος αριθμός σιγαρέτων ημερησίως Διακόψας ΝΑΙ.... ΟΧΙ..... Έτη διακοπής
Κατανάλωση αλκοόλ	Αποχή (< 3 μερίδες ετησίως): Κατανάλωση: Ελαφριά (<2 μερίδες/ημέρα) Μέτρια (2-4 μερίδες/ημέρα) Βαριά (>4 μερίδες/ημέρα) Κατανάλωση στο παρελθόν

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΙΦΕΝ

Σύντομο ιστορικό της ΙΦΕΝ	
<i>Ενεργότητα νόσου</i>	
<i>Εντόπιση νόσου</i>	
<i>Διάρκεια νόσου (έτη)</i>	
Ηλικία έναρξης 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 megacolon</i> <i>Πολύποδες</i> <i>Στενώσεις</i> <i>Συρίγγια</i> <i>Αποστήματα</i> <i>Καρκίνος</i>	

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΤΩΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ)

5-ASA			
Κορτικοειδή			

Αζαθειοπρίνη			
Μετρονιδαζόλη			
Σιπροφλοξασίνη			
Στοιχειακή διαίτα			
MODULEN IBD			
T. P. N.			
Βιολογικοί παράγοντες			
Άλλη			

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : ΝΑΙ ΟΧΙ

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΚΩΔΙΚΟΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

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

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

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

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

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 πυόδερμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα)

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

MAYO ACTIVITY INDEX FOR UC

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

1) Αριθμός κενώσεων (0-3)

Κανονικός για τον ασθενή

1-2 πάνω από το κανονικό

3-4 πάνω από το κανονικό

>5 πάνω από το κανονικό

2) Αιμορραγία από το ορθό (0-3)

Απουσία αίματος στα κόπρανα

Σταγόνες αίματος σε λιγότερες από τις μισές κενώσεις

Εμφανές αίμα στις περισσότερες κενώσεις

Αίμα σε όλες τις κενώσεις της ημέρας

3) Ενδοσκοπικά ευρήματα (0-3)

Κανονικός βλεννογόνος ή ανενεργός νόσος

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

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

Σοβαρή νόσος (περιστασιακή αιμορραγία, εξελκώσεις)

4) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

Σοβαρή νόσος

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

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

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

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

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

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

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

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

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

Πόσο δραστήριος ήσασταν τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

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