



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ- ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

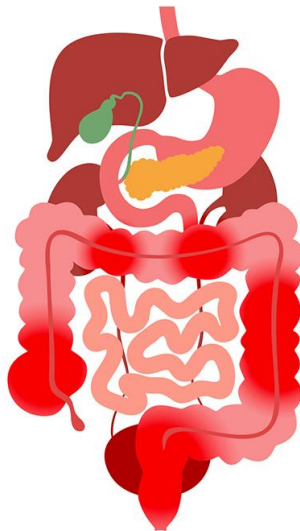
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ

ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ- ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Μελέτη παρέμβασης σε πρωτόκολλο μερικής εντερικής διατροφής και επίδραση στην ποιότητα ζωής σε άτομα με νόσο Crohn
Μεταπτυχιακή εργασία

Πανταζή Ιφιγένεια



Αθήνα, 2025



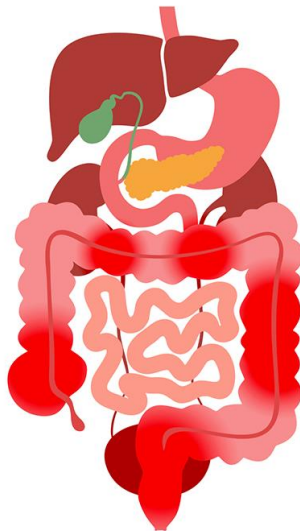
HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES & EDUCATION
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS
POSTGRADUATE PROGRAMME: APPLIED NUTRITION &
DIETETICS
COURSE: CLINICAL NUTRITION

**An intervention study with partial enteral nutrition and effect on
quality of life in people with Crohn's disease**

Master Thesis

Pantazi Ifigeneia



Athens, 2025



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ- ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ- ΔΙΑΤΡΟΦΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κοντογιάννη Μερόπη (Επιβλέπουσα)
Αναπληρώτρια καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-
Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γεώργιος Παπανικολάου
Επίκουρος καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ειρήνη Μπαθρέλλου
ΕΔΙΠ, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο

Η Ιφιγένεια Πανταζή 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.
- 3)** Όπου υφίστανται δικαιώματα άλλων δημιουργών έχουν διασφαλιστεί όλες οι αναγκαίες άδειες χρήσης ενώ το αντίστοιχο υλικό είναι ευδιάκριτο στην υποβληθείσα εργασία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής, δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω όσους/ες συνέβαλαν με τον τρόπο τους στην πραγματοποίησή της. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα μου, κα. Μερόπη Κοντογιάννη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, για την καθοδήγηση, την υποστήριξη, την άριστη συνεργασία και τις συμβουλές που μου προσέφερε, καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, τον κ. Γεώργιο Παπανικολάου, Επίκουρο Καθηγητή, και κα. Ειρήνη Μπαθρέλλου, ΕΔΙΠ, για τη συμβολή τους στην αξιολόγηση αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας.

Ξεχωριστές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στην κα. Αλεξάνδρα Καραχάλιου, επιστημονική συνεργάτιδα του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου, για την πολύτιμη βοήθεια, τη συνεχή υποστήριξη, καθώς και για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε.

Ολοκληρώνοντας, νιώθω ευγνωμοσύνη προς την οικογένειά μου για την αμέριστη υποστήριξη και αγάπη της σε κάθε μου βήμα, καθώς και προς τις φίλες μου, εντός και εκτός πανεπιστημίου, για την υπομονή και τη συμπαράστασή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	11
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	12
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
1.1 Νόσος Crohn	13
1.1.1 Ορισμός-κλινικές εκδηλώσεις	13
1.1.2 Επιδημιολογία	14
1.1.3 Αιτιοπαθογένεια	16
1.1.4 Παράγοντες κινδύνου	17
1.1.5 Διάγνωση και σταδιοποίηση	23
1.1.6 Αντιμετώπιση	27
1.2 Μερική εντερική διατροφή σε άτομα με νόσο Crohn	31
1.2.1 Μηχανισμός δράσης της μερικής εντερικής διατροφής	32
1.2.2 Μερική εντερική διατροφή για την επαγωγή της ύφεσης στην ενεργή νόσο Crohn	33
1.2.3 Μερική εντερική διατροφή για τη διατήρηση της ύφεσης στη νόσο Crohn	36
1.2.4. Μερική εντερική διατροφή και ποιότητα ζωής σε άτομα με νόσο Crohn	39
2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΚΕΝΑ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ	46
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	47
3.1 Πληθυσμός μελέτης	47
3.2 Σκέλη παρέμβασης	48
3.3 Αξιολόγηση	49
3.3.1 Ιατρικό ιστορικό και συλλογή δειγμάτων	49
3.3.2 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης	50
3.3.3 Αξιολόγηση ποιότητας ζωής	51
3.3.4 Ανθρωπομετρία	51
3.3.5 Αξιολόγηση μυϊκής δύναμης	52
3.4 Στατιστική ανάλυση	53
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	54
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	66

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Εισαγωγή: Η Νόσος Crohn (NC) είναι μια χρόνια ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου που υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής των ασθενών, λόγω της παρουσίας συμπτωμάτων και της ανάγκης για συνεχή θεραπευτική αγωγή. Η αποκλειστική εντερική διατροφή αποτελεί τυπική θεραπεία για την ενεργή NC, ωστόσο η χαμηλή ανοχή και συμμόρφωση περιορίζουν τη χρήση της. Αντίθετα, η μερική εντερική διατροφή (ΜΕΔ), επιτρέποντας την κατανάλωση κανονικής τροφής, αποτελεί μια πιο αποδεκτή προσέγγιση. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ΜΕΔ ενδέχεται να συμβάλλει στη διατήρηση της ύφεσης και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, ωστόσο τα διαθέσιμα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα.

Σκοπός: Η αξιολόγηση των διαφορών στην ποιότητα ζωής, στους δείκτες ενεργότητας της νόσου και σε ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά, μεταξύ δύο ομάδων: αυτής που ακολούθησε δίαιτα χωρίς περιορισμούς και αυτής που λαμβάνει μερική εντερική διατροφή (ΜΕΔ), παράλληλα με την τυπική θεραπεία αδαλιμουμάμπης (ΑΔΑ), σε χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων.

Μεθοδολογία: Στη μελέτη εντάχθηκαν άτομα με Νόσο Crohn, οι οποίοι/ες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα δίαιτας χωρίς περιορισμούς ή στην ομάδα 50% ΜΕΔ, παράλληλα με την τυπική θεραπεία ΑΔΑ, για 6 εβδομάδες. Οι κλινικές εκβάσεις (ανθρωπομετρικές μετρήσεις, μυϊκή δύναμη), η ενεργότητα της νόσου και η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκαν κατά την έναρξη, την εβδομάδα 6 και 12. Για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου χρησιμοποιήθηκαν: ο δείκτης Harvey-Bradshaw (HBI) και ο δείκτης δραστηριότητας της νόσου Crohn (CDAI), ενώ η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκε μέσω του σύντομου ερωτηματολογίου για τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (SIBDQ, εύρος 10-70, υψηλότερες τιμές υποδηλώνουν καλύτερη ποιότητα ζωής). Η διαιτητική πρόσληψη εκτιμήθηκε μέσω της τήρησης τριήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων, κατά 1^η, 3^η και 6^η εβδομάδα παρέμβασης.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 17 άτομα με ενεργή NC (ΜΕΔ: n=8, διάμεση ηλικία 38 έτη, διάμεσος δείκτης μάζας σώματος 25,3 kg/m², δίαιτα χωρίς περιορισμούς: n=9, διάμεση ηλικία 40,5 έτη, διάμεσος δείκτης μάζας σώματος 23,9 kg/m²). Η συμμόρφωση στην παρέμβαση ήταν ικανοποιητική με τα άτομα της ομάδας παρέμβασης να προσλαμβάνουν κατά μέσο όρο 41,41% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης από τη ΜΕΔ. Όσον αφορά τα καταληκτικά σημεία της μελέτης καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν καταγράφηκε ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου σε δείκτες ενεργότητας της νόσου, καθώς και στην ποιότητα ζωής. Όσον αφορά τις εντός των ομάδων διαφορές καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση στους δείκτες CDAI και HBI εντός της ομάδας ελέγχου την εβδομάδα 12 (p=0,009 και p=0,022 αντίστοιχα), καθώς και σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του SIBDQ στις 6 εβδομάδες (p=0,005), και στην υποκλίμακα των εντερικών και συναισθηματικών συμπτωμάτων (p=0,003 και p=0,001, αντίστοιχα), χωρίς σημαντική βελτίωση στις 12 εβδομάδες.

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε κάποιο πλεονέκτημα χορήγησης ΜΕΔ, παράλληλα με βιολογικό παράγοντα, σε δείκτες σχετιζόμενους με την πορεία

της νόσου και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο, τα ευρήματα πρέπει να επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες, σε μεγαλύτερα δείγματα.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Crohn, μερική εντερική διατροφή, ποιότητα ζωής, εντερική διατροφή, βιολογικός παράγοντας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

Introduction: Crohn's Disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease that significantly reduces the quality of life of patients due to the presence of symptoms and the need for continuous therapeutic treatment. Exclusive enteral nutrition is a standard treatment for active CD; however, low tolerance and compliance limit its use. In contrast, partial enteral nutrition (PEN), which allows the consumption of regular food, is a more acceptable approach. Studies have shown that PEN may contribute to the maintenance of remission and improvement in quality of life, although available data remain limited.

Objective: To evaluate differences in quality of life, disease activity indices, and specific clinical characteristics between two groups: one following an unrestricted diet and the other receiving partial enteral nutrition (PEN) alongside standard adalimumab (ADA) therapy over a 12-week period.

Methods: Patients with Crohn's disease were randomized to either the unrestricted diet group or the 50% PEN group, in addition to standard ADA therapy, for 6 weeks. Clinical outcomes (anthropometric measurements, muscle strength), disease activity, and quality of life were assessed at baseline, week 6, and week 12. Disease activity was evaluated using the Harvey-Bradshaw Index (HBI) and the Crohn's Disease Activity Index (CDAI), while quality of life was assessed through the Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ; range 10–70, with higher scores indicating better quality of life). Dietary intake was recorded using three-day food diaries during weeks 1, 3, and 6 of the intervention.

Results: The study included 17 patients with active CD (PEN: n=8, median age 38 years, median body mass index [BMI] 25.3 kg/m²; unrestricted diet: n=9, median age 40.5 years, median BMI 23.9 kg/m²). Adherence to the intervention was satisfactory, with the intervention group consuming an average of 41.41% of their daily energy intake from PEN. No statistically significant differences were observed between the intervention and control groups in disease activity indices or quality of life. However, within-group analysis revealed a significant decrease in CDAI and HBI scores in the control group at week 12 (p=0.009 and p=0.022, respectively), as well as a significant improvement in the overall SIBDQ score at week 6 (p=0.005) and in the intestinal and emotional symptom subscales (p=0.003 and p=0.001, respectively), with no significant improvement at week 12.

Conclusions: This study did not demonstrate any advantage of PEN administration alongside biological therapy in terms of disease progression and patient quality of life. However, the findings need to be confirmed by other studies in larger samples.

Keywords: Crohn's disease, partial enteral nutrition, quality of life, enteral nutrition, biological therapy

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

	Τίτλος	Σελίδα
Εικόνα 1	Χάρτης του παγκόσμιου επιπολασμού της νόσου Crohn	15
Εικόνα 2	Η εμπλοκή του εντερικού επιθηλιακού φραγμού στην παθογένεια της νόσου Crohn	17
Εικόνα 3	Διαγνωστική προσέγγιση της νόσου Crohn	24
Εικόνα 4	Παράγοντες που επηρεάζουν τους τομείς της ποιότητας ζωής στη νόσο Crohn.	41

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

	Τίτλος	Σελίδα
Πίνακας 1.1.	Ταξινόμηση κατά Montreal στη νόσο Crohn	25
Πίνακας 1.2	Ο δείκτης HBI	26
Πίνακας 2.1	Μελέτες που αξιολογούν την επίδραση της ΜΕΔ στην ποιότητα ζωής των ατόμων με νόσο Crohn	43
Πίνακας 4.1	Περιγραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού δείγματος	55
Πίνακας 4.2	Περιγραφικά χαρακτηριστικά ανά κατηγορία παρέμβασης	56
Πίνακας 4.3	Μέση ενεργειακή πρόσληψη και πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών βάσει τριήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων (1 ^η , 3 ^η και 6 ^η εβδομάδα παρέμβασης)	57
Πίνακας 4.4	Διαφορές σε κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων	59
Πίνακας 4.5	Ποιότητα ζωής και επιμέρους συνιστώσες	60

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

5-ASA	5-Aminosalicylic Acid	5-Αμινοσαλικυλικό οξύ
ΑΕΔ	Exclusive Enteral Nutrition	Αποκλειστική Εντερική Διατροφή
ΔΕ	Confidence Interval	Διάστημα Εμπιστοσύνης
ΔΜΣ	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΕΚ	Ulcerative Colitis	Ελκώδης Κολίτιδα
ΙΦΝΕ	Inflammatory Bowel Disease	Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου
ΜΕΔ	Partial Enteral Nutrition	Μερική Εντερική Διατροφή
ΣΛ	Relative Risk	Σχετικός Λόγος
ΤΚΕ	Erythrocyte Sedimentation Rate	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων
ΑΔΑ	Adalimumab	Αδαλιμουμάμπη
ΑΓΑ	American Gastroenterological Association	Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία
CD	Crohn's Disease	Νόσος Crohn
CDED	Crohn's Disease Exclusion Diet	Δίαιτα Αποκλεισμού για τη Νόσο Crohn
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	Δείκτης Δραστηριότητας Νόσου Crohn
CRP	C-Reactive Protein	C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
CT	Computed Tomography	Αξονική Τομογραφία
CTE	Computed Tomography Enterography	Αξονική Τομογραφία Εντέρου
EPA	Eicosapentaenoic Acid	Εικοσιπεντανοϊκό οξύ
ESPEN	European Society of Enteral and Parenteral Nutrition	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής & Μεταβολισμού
GWAS	Genome-Wide Association Study	Μελέτη Συσχέτισης σε Επίπεδο Γονιδιώματος
HBI	Harvey Bradshaw Index	Δείκτης Harvey Bradshaw
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου
IFN-γ	Interferon-gamma	Ιντερφερόνη-γ
IL-6	Interleukin-6	Ιντερλευκίνη-6
IQR	Interquartile Range	Εύρος Διακύμανσης
JAK	Janus Kinase	Κινάση Janus
MRE	Magnetic Resonance Enterography	Μαγνητική Εντερογραφία
PRS	Polygenic Risk Score	Πολυγονιδιακή Βαθμολογία Κινδύνου
p	p-value	Στατιστική Σημασία
RCT	Randomized Control Trial	Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή
SCFA	Short Chain Fatty Acids	Λιπαρά Οξέα Βραχείας Αλύσου
SD	Standard Deviation	Τυπική Απόκλιση
SIBDQ	Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	Σύντομο Ερωτηματολόγιο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-alpha	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ) αντιπροσωπεύουν μια ομάδα φλεγμονωδών διαταραχών του γαστρεντερικού σωλήνα με δύο κύριες συνιστώσες τη νόσο Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα και μπορεί να σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των ατόμων.¹ Η νόσος Crohn και η Ελκώδης Κολίτιδα αποτελούν δύο διακριτές κλινικά διαταραχές, με τη φλεγμονή στην Ελκώδη Κολίτιδα να είναι συνεχής και να περιορίζεται αποκλειστικά στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου, εν αντιθέσει με τη νόσο Crohn που χαρακτηρίζεται από διατοιχωματική φλεγμονή, εστιακές βλάβες και μπορεί να εντοπιστεί σε οποιοδήποτε σημείο της γαστρεντερικής οδού.²

1.1 Νόσος Crohn

1.1.1 Ορισμός-κλινικές εκδηλώσεις

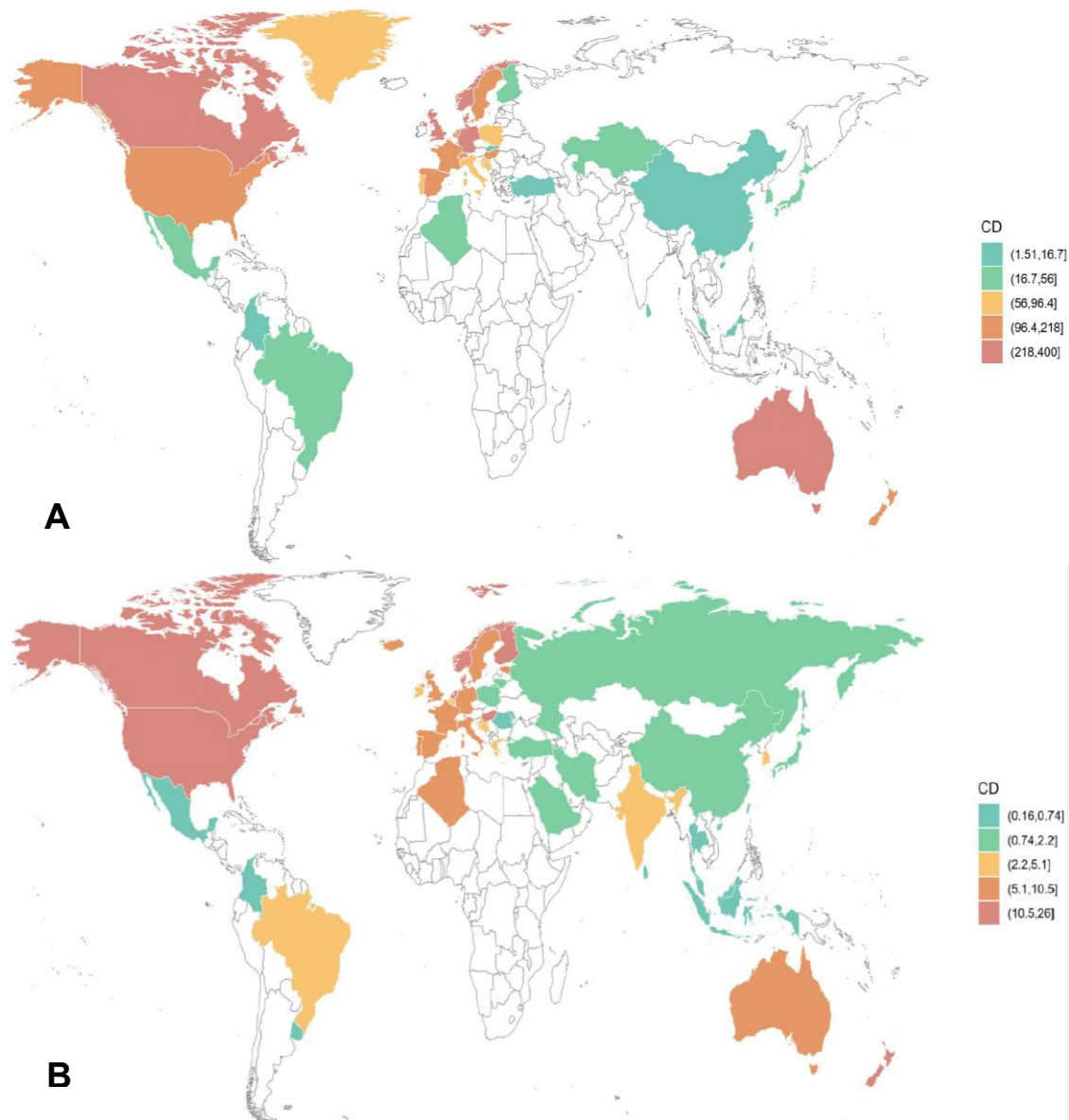
Η νόσος Crohn, είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος του γαστρεντερικού σωλήνα, που μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική βλάβη του εντέρου, και χαρακτηρίζεται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων.³ Όπως αναφέρθηκε, η νόσος Crohn χαρακτηρίζεται από εστιακή, ασύμμετρη και διατοιχωματική φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από ανάπτυξη κοκκιωμάτων, με αλλοιώσεις που παρατηρούνται σε οποιοδήποτε μήκος της γαστρεντερικής οδού, από το στόμα έως τον πρωκτό, με τον συχνότερο εντοπισμό της νόσου να είναι στην ειλεοκολική περιοχή. Στοιχεία για την ανατομική κατανομή της νόσου δείχνουν πως περίπου στο 25% των περιπτώσεων έχει προσβληθεί το κόλον, στο 25% ο τελικός ειλεός και στο 50% και οι δύο ανατομικές αυτές περιοχές, ενώ έως και το ένα τρίτο των περιπτώσεων έχει περι-πρωκτικές εκδηλώσεις και το 5-15% έχει προσβολή του ανώτερου πεπτικού.⁴ Επιπλέον, καταγράφεται ετερογένεια ως προς την συμπτωματολογία μεταξύ των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο, καθώς αυτά εξαρτώνται από το σημείο εντοπισμού, τον τύπο και τη βαρύτητα της φλεγμονής, γεγονός που δυσχεραίνει και τη διάγνωσή της.

Μερικά κοινά χαρακτηριστικά συμπτώματα της νόσου Crohn αποτελούν η χρόνια διάρροια, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος, η απώλεια σωματικού βάρους και η κόπωση. Ακόμη, εκτός από τις εκδηλώσεις του γαστρεντερικού συστήματος, παρατηρούνται και εξω-εντερικές εκδηλώσεις περίπου στο 50% των ατόμων που πάσχουν, με πιο συχνά εμφανιζόμενες τις εκδηλώσεις στις αρθρώσεις, στο δέρμα και στα μάτια.⁵ Η φυσική εξέλιξη της νόσου ποικίλλει επίσης, με περισσότερα από τα μισά άτομα με νόσο Crohn να αναπτύσσουν επιπλοκές, όπως στενώσεις, συρίγγια, αποφράξεις, περιτονίτιδα και περιπρωκτικές βλάβες.³

1.1.2 Επιδημιολογία

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν μια δυναμική αλλαγή στον επιπολασμό της νόσου Crohn σε παγκόσμιο επίπεδο. Μεταξύ του 1990 και του 2019 ο αριθμός των ατόμων που ζουν με ΙΦΝΕ αυξήθηκε από 3,32 εκατομμύρια περιπτώσεις σε 4,90 εκατομμύρια, που αντιστοιχεί σε αύξηση 47,45%.⁶ Αναφορικά με τη νόσο Crohn, παραδοσιακά θεωρείται μια νόσος των χωρών υψηλού εισοδήματος. Παρά ταύτα, τον 21^ο αιώνα έχει καταγραφεί μια πληθυσμιακή μετάβαση της νόσου Crohn.^{5,7} Συστηματικές ανασκοπήσεις πληθυσμιακών μελετών σχετικά με την επίπτωση και τον επιπολασμό της νόσου από το 1990 έως το 2021 αναφέρουν σταθερή ή φθίνουσα συχνότητα εμφάνισης νόσου Crohn σε ενήλικες στις περισσότερες χώρες υψηλού εισοδήματος. Ωστόσο, στην παιδιατρική νόσο Crohn αλλά και στην πρώιμη έναρξη ΙΦΝΕ (σε ηλικία μικρότερη των είκοσι ετών) η επίπτωση της νόσου συνεχίζει να αυξάνεται.^{7,8} Τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού, καταγράφονται στο Ηνωμένο Βασίλειο (26 περιστατικά ανά 100.000 άτομα), στη Γερμανία (322 περιστατικά ανά 100.000 άτομα) και στην Αυστραλία (306 περιστατικά ανά 100.000 άτομα), όπως παρουσιάζεται και στην **Εικόνα 1Α**. Επίσης, οι περιοχές όπου καταγράφονται τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου είναι η Βόρεια Αμερική, η Ευρώπη (ιδιαίτερα η Βόρεια Ευρώπη) και η Ωκεανία (**Εικόνα 1Β**), ενώ οι τρεις χώρες με την υψηλότερη επίπτωση είναι η Νέα Ζηλανδία (26 περιστατικά ανά 100.000 άτομα), ο Άγιος Μαρίνος (17,9 περιστατικά ανά 100.000 άτομα) και η Δανία (15,6 περιστατικά ανά 100.000 άτομα).⁸ Αξιοσημείωτο είναι ακόμη ότι περιοχές που παραδοσιακά δεν εμφανίζουν μεγάλη εκδήλωση της νόσου Crohn, όπως η Ασία, η Νότια Ευρώπη και η Νότια Αμερική, παρουσιάζουν μια

ανοδική τάση της συχνότητας εμφάνισης, πιθανώς λόγω αλλαγών στον τρόπο ζωής, στη διατροφή και στην έκθεση στη ρύπανση.^{8,9} Στον αντίποδα, οι χώρες της Βόρειας Αμερικής και της Βόρειας Ευρώπης παρουσιάζουν μια πτωτική τάση στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου.⁸

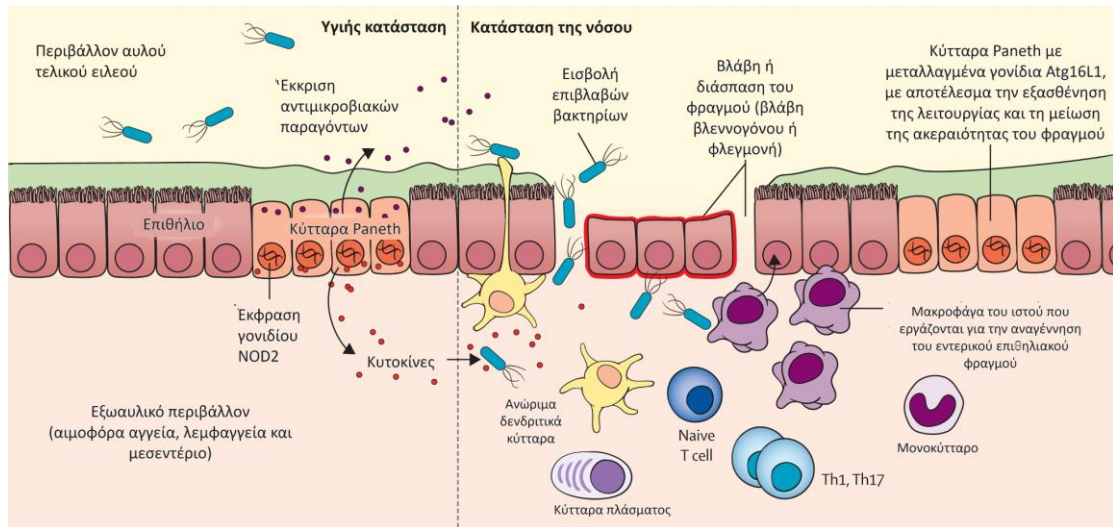


Εικόνα 1: Α) Χάρτης του παγκόσμιου επιπολασμού της νόσου Crohn χωρισμένος σε πέντε επίπεδα. Β) Χάρτης της παγκόσμιας επίπτωσης της νόσου Crohn χωρισμένος σε πέντε επίπεδα. CD: Νόσος Crohn.⁸

1.1.3 Αιτιοπαθογένεια

Παρά την εκτεταμένη έρευνα των τελευταίων δεκαετιών, η ακριβής αιτία της νόσου Crohn παραμένει αδιευκρίνιστη. Σήμερα θεωρείται ευρέως αποδεκτό ότι η νόσος Crohn είναι αποτέλεσμα ενός συνδυασμού περιβαλλοντικών παραγόντων, ανοσολογικών παραγόντων, γενετικής προδιάθεσης και αλλαγών του εντερικού μικροβιόκοσμου. Τα στοιχεία αυτά δρουν συνεργιστικά, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μη ενδεδειγμένης ανοσολογικής απόκρισης και λειτουργίας του εντερικού φραγμού, συμβάλλοντας τελικά στην ανάπτυξη της νόσου.⁵

Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι ο εντερικός επιθηλιακός φραγμός χρησιμεύει ως κρίσιμη γραμμή άμυνας, προστατεύοντας το έντερο από τα επιβλαβή βακτήρια, ρυθμίζοντας τις ανοσολογικές αντιδράσεις. Στη νόσο Crohn αυτός ο φραγμός διαταράσσεται, επιτρέποντας στα επιβλαβή βακτήρια να διεισδύσουν, πυροδοτώντας μια υπερδραστήρια ανοσολογική απόκριση στην οποία κυριαρχούν τα κύτταρα Th1/Th17 και η απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Κατά αυτόν τον τρόπο η ικανότητα του οργανισμού να ρυθμίζει τη φλεγμονή αποδυναμώνεται περαιτέρω, μέσα από τη μειωμένη δραστηριότητα των ρυθμιστικών T-κυττάρων.⁵ Επιπλέον, ο εντερικός μικροβιόκοσμος στα άτομα με νόσο Crohn παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές, με μείωση ωφέλιμων βακτηρίων όπως το *Faecalibacterium prausnitzii* και το *Roseburia spp.* και υπερανάπτυξη επιβλαβών όπως το *Escherichia coli*.⁵ Τέλος, τα κύτταρα Paneth που βοηθούν στον έλεγχο της βακτηριακής εισβολής στον τελικό ειλεό, βασίζονται στην αυτοφαγία για τη λειτουργία τους, και γενετικές μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με αυτή, όπως το Atg16L1, μειώνουν την ικανότητά τους να διατηρούν την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού.^{5,10} Ως αποτέλεσμα, το εντερικό επιθήλιο γίνεται πιο ευάλωτο στη φλεγμονή, με τα μακροφάγα που εδρεύουν στους ιστούς να «εργάζονται» για να επιδιορθώσουν τα κατεστραμμένα επιθηλιακά κύτταρα, συμβάλλοντας στην εδραίωση της χρονιότητας της νόσου.⁵ Όλες αυτές οι προσαρμογές του εντερικού επιθηλιακού φραγμού στα άτομα με νόσο Crohn συγκριτικά με τα υγιή απεικονίζονται στην **Εικόνα 2**.⁵



Εικόνα 2: Η εμπλοκή του εντερικού επιθηλιακού φραγμού στην παθογένεια της νόσου Crohn. (μετάφραση από Dolinger M. κ.ά., 2024)⁵

1.1.4 Παράγοντες κινδύνου

Γενετική προδιάθεση

Οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου Crohn, επιδρώνοντας σημαντικά στην πιθανότητα ενός ατόμου να εμφανίσει τη νόσο. Επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν σταθερά ότι τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό, ιδίως εκείνα που έχουν συγγενείς πρώτου βαθμού να πάσχουν, εμφανίζουν πολύ αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.⁵ Η επίπτωση της νόσου στους συγγενείς πρώτου βαθμού είναι 10-30% υψηλότερη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό¹¹, ενώ ο συντελεστής συμφωνίας για την εμφάνιση νόσου Crohn σε μονοζυγωτικούς διδύμους είναι 20-50% και για τους διζυγωτικούς διδύμους είναι 10%, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχει σημαντική, αλλά όχι πλήρης γενετική προδιάθεση.⁴ Μεταξύ των γονιδίων που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου είναι τα NOD2, IL23R και ATG16L1, που φαίνεται να κατέχουν βασικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση και τη φλεγμονή, που με τη σειρά τους κατέχουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου.^{4,12} Οι μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (Genome-wide association studies-GWAS) έχουν εντοπίσει πάνω από 130 γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο Crohn¹³, ενώ οι πολυγονιδιακές βαθμολογίες κινδύνου (Polygenic Risk Score-PRS)

προσφέρουν έναν τρόπο εκτίμησης του γενετικού κινδύνου ενός ατόμου, αν και επί του παρόντος εξηγούν μόνο το 8% της διακύμανσης.¹⁴ Ωστόσο, παρά τις εξελίξεις αυτές, η απουσία ενός ολοκληρωμένου καταλόγου γονιδίων περιπλέκει τη βαθύτερη λειτουργική ανάλυση, περιορίζοντας την πλήρη κατανόηση των γενετικών βάσεων της νόσου.¹³

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Καθώς μόνο το 13,1 % της κληρονομικότητας της νόσου Crohn ερμηνεύεται από γενετικούς παράγοντες, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να έχουν επίσης σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.¹⁵

Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί ίσως και τον καλύτερα μελετημένο περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου Crohn, καθώς έχει περιγραφεί ως παράγοντας κινδύνου ήδη από τη δεκαετία του 1980.^{15,16} Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα όχι μόνο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου κατά δύο φορές, αλλά συνδέεται και με τη σοβαρότητα της νόσου και την ένταση των επιπλοκών της.^{17,18} Πολλαπλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι καπνιστές/ριες εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα περιπρωκτικής (29,5% έναντι 26,2%, $p < 0,05$) και στενωτικής νόσου (22,5% έναντι 19,3%, $p < 0,05$), συγκριτικά με όσους/ες δεν καπνίζουν. Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και εμφάνισης της νόσου φαίνεται να επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες, όπως το φύλο (με μεγαλύτερη εμφάνιση στις γυναίκες) και η ηλικία.³ Μετα-αναλύσεις έχουν επίσης αναδείξει τη διαφορετική εκδήλωση της νόσου σε καπνιστές/ριες διαφορετικής εθνότητας.¹⁹ Μια μετα-ανάλυση έδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε καπνιστές/ριες μη-Εβραϊκής καταγωγής με λευκό χρώμα δέρματος (ΣΛ 1,95, 95% ΔΕ: 1,69-2,24, μέτρια τεκμηρίωση)¹⁷, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση της Ιαπωνίας, όπου και το παθητικό κάπνισμα σχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου²⁰.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το κάπνισμα επηρεάζει τα ΙΦΝΕ παραμένει ασαφής, καθώς έχει αναφερθεί και μια προστατευτική σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της Ελκώδους Κολίτιδας¹⁷. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 4.500 χημικά συστατικά, εκ των οποίων τα 150 είναι δυνητικά καρκινογόνα. Δεν έχει αποσαφηνιστεί ποιο συγκεκριμένο συστατικό είναι προστατευτικό στην Ελκώδη Κολίτιδα και επιβλαβές στη νόσο Crohn.¹⁶ Περαιτέρω, η αξιολόγηση του καπνίσματος δεν πρέπει να περιορίζεται στα παραδοσιακά προϊόντα καπνού, καθώς ενδέχεται να υπάρχουν επιδράσεις από τη χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων ή το άτμισμα. Συνεπώς, οποιαδήποτε μορφή καπνίσματος μπορεί να είναι επιβαρυντική για την εμφάνιση της νόσου Crohn, μολονότι ο ακριβής μηχανισμός εμπλοκής του καπνίσματος δεν έχει γίνει ακόμη κατανοητός.¹⁶

Διατροφή

Η διατροφή φαίνεται επίσης να συνδέεται στενά με την παθογένεια των ΙΦΝΕ, αν και η σχέση αυτή αποδεικνύεται πολύπλοκη και δύσκολο να αποκρυπτογραφηθεί.²¹ Αναδρομικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η υιοθέτηση μιας «Δυτικού τύπου» δίαιτας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn, σε αντίθεση με τη Μεσογειακή διαίτα που δείχνει προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης της.^{22,23} Η διάδοση των ΙΦΝΕ σε περιοχές που προηγουμένως είχαν χαμηλά ποσοστά εμφάνισης της νόσου θεωρείται ότι οφείλεται στην υιοθέτηση μιας «Δυτικού τύπου» δίαιτας, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων υδατανθράκων, κορεσμένων λιπαρών οξέων, σακχάρων, πρωτεϊνών και χαμηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών.^{15,16} Μεταξύ των διατροφικών παραγόντων που ενοχοποιούνται για την εκδήλωση νόσου Crohn τα τελευταία χρόνια, η κατανάλωση υπερ-επεξεργασμένων τροφίμων συγκεντρώνει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Σε μια προοπτική μελέτη που συμμετείχαν 116.087 ενήλικες ηλικίας 35-70 ετών, βρέθηκε ότι η υψηλότερη κατανάλωση υπερ-επεξεργασμένων τροφίμων συσχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn.²⁴ Ξεχωριστός λόγος αξίζει να γίνει και για τα πρόσθετα τροφίμων (γαλακτωματοποιητές, καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη, πολυσορβικό 80, μαλτοδεξτρίνη), τα οποία σε προκλινικό επίπεδο διαπιστώθηκε ότι όταν χορηγούνται σε ποντίκια μπορούν να αυξήσουν τον

κίνδυνο για την ανάπτυξη ΙΦΝΕ. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε μελέτες σε ανθρώπινο πληθυσμό και δεν προκύπτει οποιαδήποτε σύσταση προς αποφυγή κατανάλωσης αυτών των συστατικών.²⁵

Στο πλαίσιο των μικροθρεπτικών συστατικών, έχει καταγραφεί ότι τα άτομα που έχουν νόσο Crohn, εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, με μέση διαφορά -4,11 ng/mL στις ευρωπαϊκές μελέτες και -3,80 ng/mL στις μη ευρωπαϊκές μελέτες, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.^{16,19} Παρόλο που τα ΙΦΝΕ μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και σε ελλείψεις μετά τη διάγνωση, δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη τους.¹⁶ Τέλος, έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης βιταμίνης D στον ορό κατά την έναρξη, αλλά και την εξέλιξη της νόσου, με αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας ή/και χειρουργικής επέμβασης στα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα.¹⁵

Συνοψίζοντας, η διατροφή φαίνεται να συμβάλλει ποικιλοτρόπως στην εμφάνιση και εξέλιξη των ΙΦΝΕ. Η υιοθέτηση μιας Μεσογειακής διαίτας^{22,23} παρουσιάζει μια προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης νόσου Crohn, ενώ διατροφικές συνιστώσες όπως τα υπερ-επεξεργασμένα τρόφιμα²⁴ και η ανεπάρκεια βιταμίνης D¹⁵ δείχνουν να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και δυσμενέστερη εξέλιξη της νόσου Crohn.

Φαρμακευτική αγωγή

Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής έχει συνδεθεί στενά με την εμφάνιση νόσου Crohn, με τα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί να είναι τα αντιβιοτικά, τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά, η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).¹⁵

Η χρήση αντιβιοτικών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαταραγμένη λειτουργία του εντερικού μικροβιόκοσμου, η οποία μπορεί να συμβάλει σε

ανισορροπίες του ανοσοποιητικού συστήματος και ενδεχομένως να οδηγήσει σε ΙΦΝΕ, ιδίως στη νόσο Crohn. Σε μια μετα-ανάλυση στην οποία συμμετείχαν πάνω από 7.000 άτομα διαπιστώθηκε ότι όσοι/ες εκτέθηκαν σε αντιβιοτικά είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn (ΣΛ 1,74; 95% ΔΕ: 1,35–2,23) και η σχέση ήταν ισχυρότερη μεταξύ των παιδιών που διέθεταν και άλλους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Είναι ενδιαφέρον ότι σχεδόν όλοι οι τύποι αντιβιοτικών, εκτός από τις πενικιλίνες στενού φάσματος, συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ. Συγκεκριμένα, φάρμακα όπως η μετρονιδαζόλη και οι φθοριοκινολόνες ήταν τα πιο ισχυρά συνδεδεμένα με την πρόκληση νέων περιπτώσεων ΙΦΝΕ.^{16,26} Η χρονική περίοδος έκθεσης φαίνεται να κατέχει επίσης σημαντικό ρόλο, καθώς η χρήση αντιβιοτικών κατά το πρώτο έτος της ζωής, όταν το έντερο και το ανοσοποιητικό σύστημα ωριμάζουν ακόμη, φαίνεται να είναι πιο επιβλαβής.^{16,27} Η έκθεση σε αντιβιοτικά στην πρώιμη παιδική ηλικία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διαταραχή του εντερικού μικροβιόκοσμου σε αυτή την αναπτυξιακή περίοδο, μπορεί να προδιαθέτει τα άτομα στην ανάπτυξη νόσου Crohn στη μετέπειτα ζωή τους.^{16,28}

Επιπλέον, έχει ανακαλυφθεί μια σχέση μεταξύ της εμφάνισης νόσου Crohn και της λήψης από του στόματος αντισυλληπτικών, με τη χρήση τους να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου κατά 24%.^{16,29} Αυτή η σχέση αυτή φαίνεται επίσης να είναι δόσοεξαρτώμενη, καθώς με κάθε επιπλέον μήνα λήψης των αντισυλληπτικών, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου αυξάνεται κατά 6,4%.^{16,30,31} Όταν εξετάστηκε η επίδραση των δισκίων προγεστερόνης στη νόσο Crohn, δε βρέθηκε κάποια σχέση, ενώ τα ενδοφλέβια/υποδόρια αντισυλληπτικά συσχετίστηκαν με οριακό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (ΣΛ 1,15, 95% ΔΕ: 0,99–1,47).^{16,31} Ολοκληρώνοντας, η ασπιρίνη^{15,19,32} και τα ΜΣΑΦ^{15,19,33} καταγράφονται σε μελέτες ότι επίσης αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Χειρουργικές επεμβάσεις

Οι χειρουργικές επεμβάσεις έχει καταγραφεί στη βιβλιογραφία ότι έχουν σύνδεση με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί μια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νόσου Crohn έπειτα από σκωληκοειδεκτομή. Σε μια μεγάλη μελέτη 212.963 ατόμων που υποβλήθηκαν σε σκωληκοειδεκτομή πριν από την ηλικία των 50 ετών, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νόσου Crohn έως και 20 χρόνια μετά την επέμβαση. Ωστόσο, όταν τα άτομα είχαν χειρουργηθεί σε ηλικία μικρότερη των 10 ετών ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου μειωνόταν.³⁴ Η σχέση που αποτυπώνεται στις μελέτες μεταξύ της σκωληκοειδεκτομής και της νόσου Crohn είναι πολύπλοκη και επηρεάζεται εν μέρει από τις συνθήκες της επέμβασης. Πιο αναλυτικά, έχει αποδειχθεί ότι η σκωληκοειδεκτομή που πραγματοποιείται για διάτρητη σκωληκοειδίτιδα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για μελλοντικές εντερικές χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ οι επεμβάσεις για μη διάτρητες αιτίες μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn.^{35,36} Επιπλέον, ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι το ιστορικό σκωληκοειδεκτομής θα μπορούσε να καθυστερήσει τη διάγνωση της νόσου Crohn. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία της διερεύνησης της αιτίας σκωληκοειδεκτομής πριν τη συσχέτισή της με την εμφάνιση της νόσου μεταγενέστερα, καθώς φαίνεται ότι μπορεί να προκύψει ψευδή συσχέτιση αυξημένου κινδύνου.³⁶ Παρόμοια με τη σκωληκοειδεκτομή, μια μετα-ανάλυση 17 μελετών διαπίστωσε ότι υπήρχε θετική επίδραση της ανάπτυξης νόσου Crohn μετά από αμυγδαλεκτομή (ΣΛ 1,37; 95% ΔΕ: 1,16–1,62) και καμία συσχέτιση της ανάπτυξης Ελκώδους Κολίτιδας (OR 0,94, 95% CI: 0,84 –1,05). Ωστόσο, όταν τα αποτελέσματα προσαρμόστηκαν ως προς το κάπνισμα, ο κίνδυνος ανάπτυξης νόσου Crohn αυξήθηκε κατά 29 % (ΣΛ 1,66; 95% ΔΕ: 1,03–2,68).³⁷ Κοινό σημείο αναφοράς αποτελεί ότι οι αμυγδαλές, η σκωληκοειδής απόφυση και τα επιθήματα Peyer ανήκουν στους λεμφοειδείς ιστούς που σχετίζονται με το βλεννογόνο και μπορεί να σχετίζονται με τα ΙΦΝΕ. Από την άλλη, οι πιθανοί κίνδυνοι που συνδέονται με τη σκωληκοειδεκτομή ή την αμυγδαλεκτομή μπορεί να αφορούν περισσότερο τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, όπως η σκωληκοειδίτιδα ή η αμυγδαλίτιδα, παρά την αφαίρεση του ίδιου του ιστού. Αυτοί οι κίνδυνοι πιθανόν να προκύπτουν από την πολύπλοκη σχέση μεταξύ του γενετικού

προφίλ του ατόμου, του εντερικού μικροβιώματος και του ανοσοποιητικού συστήματος, ωστόσο η ακριβής αλληλεπίδραση δεν έχει αποσαφηνιστεί.^{16,37}

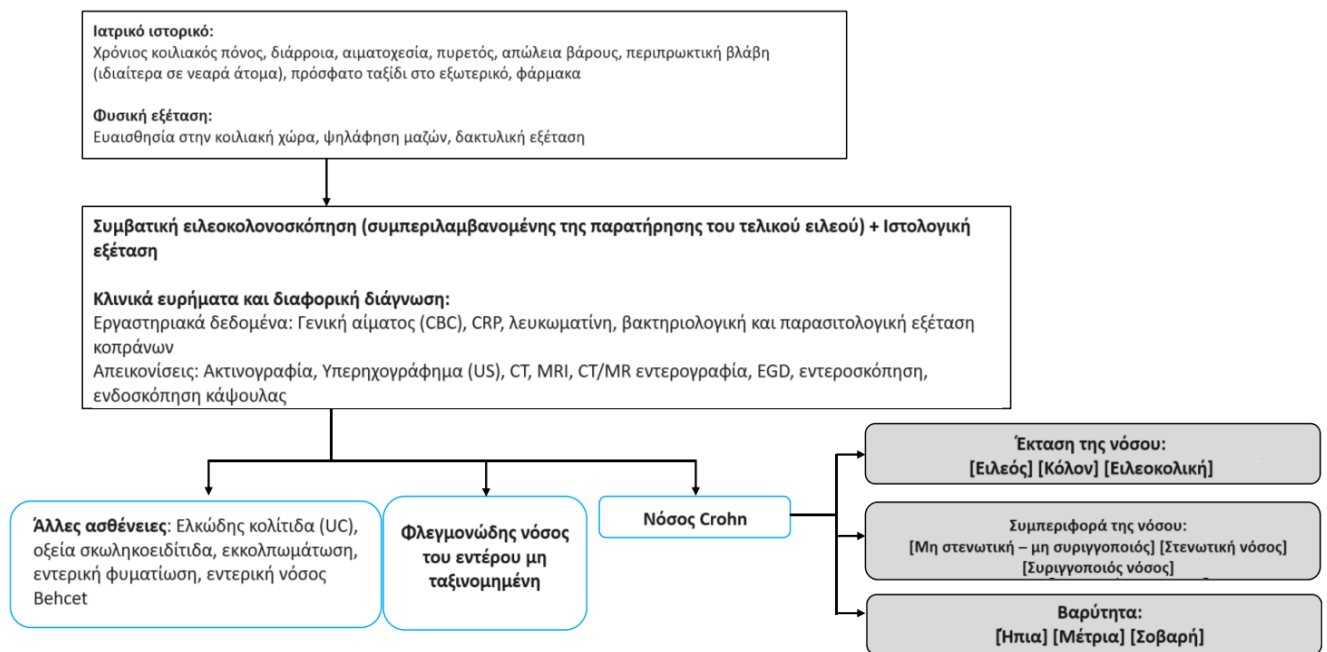
1.1.5 Διάγνωση και σταδιοποίηση

Η διάγνωση των ΙΦΝΕ αποτελεί πρόκληση λόγω της έλλειψης τυποποιημένων διαγνωστικών εργαλείων. Συνήθως, η υποψία για ΙΦΝΕ τίθεται όταν παρατηρούνται συμπτώματα και τυπικά ακτινολογικά ή ενδοσκοπικά ευρήματα. Ωστόσο, τα συμπτώματα μπορεί να μην είναι πάντα τυπικά και προσομοιάζουν άλλες καταστάσεις, όπως το Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου, οδηγώντας σε καθυστερήσεις στη διάγνωση.^{38,39} Στη βιβλιογραφία καταγράφεται ότι η χρονική καθυστέρηση της διάγνωσης των ΙΦΝΕ κυμαίνεται από 2 μήνες έως 8 έτη. Η διαγνωστική καθυστέρηση της Ελκώδους Κολίτιδας τείνει να είναι μικρότερη από της νόσου Crohn, καθώς η Ελκώδης Κολίτιδα περιορίζεται στο παχύ έντερο, με αποτέλεσμα τα άτομα να εμφανίζουν αιμορραγία από το ορθό, σε αντίθεση με τα συμπτώματα της νόσου Crohn που μπορεί να είναι ασαφή, οδηγώντας σε μεγαλύτερη διαγνωστική καθυστέρηση.³⁸⁻⁴¹

Η διάγνωση της νόσου Crohn βασίζεται σε μια σύνθετη διαγνωστική προσέγγιση που συνδυάζει τη φυσική εξέταση και τον ενδελεχή έλεγχο του ιστορικού του ατόμου με διάφορες εξετάσεις, όπως εξετάσεις αίματος, εξέταση κοπράνων, ενδοσκόπηση, βιοψίες και απεικονιστικές μελέτες που βοηθούν στον αποκλεισμό άλλων αιτιών και στην επιβεβαίωση της νόσου (όπως περιγράφεται και στην **Εικόνα 3**).⁴² Κατά τη διάγνωση όλοι/ες πρέπει να υποβάλλονται σε βιοχημική αξιολόγηση με πλήρη αιματολογικό έλεγχο, φλεγμονώδεις δείκτες (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ)), ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, και δείγμα κοπράνων για μικροβιολογική ανάλυση, συμπεριλαμβανομένου του *C.difficile*. Ο αιματολογικός έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει θρομβοκυττάρωση (λόγω φλεγμονώδους απόκρισης), αναιμία και λευκοκυττάρωση, ενώ τα αυξημένα επίπεδα CRP συσχετίζονται ευρέως με την κλινική βαρύτητα της νόσου Crohn και λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής της η CRP αντανakλά καλύτερα τα βραχυπρόθεσμα επίπεδα φλεγμονής, συγκριτικά με την ΤΚΕ.^{39,42} Παραταύτα, οι εργαστηριακοί δείκτες χρόνιας φλεγμονής μπορεί να είναι

φυσιολογικοί σε άτομα με ΙΦΝΕ, διότι η αυξημένη CRP, η λευκοκυττάρωση ή/και τα δύο, δεν είναι ειδικά για τα ΙΦΝΕ, και η παρουσία τους δεν μπορεί να διαφοροποιήσει τα ΙΦΝΕ από τη λοιμώδη ή άλλες αιτίες κολίτιδας.⁴²

Η καλπροτεκτίνη κοπράνων, μια πρωτεΐνη προερχόμενη από ουδετερόφιλα, φαίνεται να είναι ένας ευαίσθητος δείκτης της εντερικής φλεγμονής στις ΙΦΝΕ. Οι τιμές της καλπροτεκτίνης συσχετίζονται καλά με ενδοσκοπικούς δείκτες της δραστηριότητας της νόσου και συνεπώς είναι σημαντικές σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της αρχικής διάγνωσης, της υποτροπής και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.⁴² Συγκεντρώσεις καλπροτεκτίνης κοπράνων μεγαλύτερες ή ίσες με 1000 mg/g οδηγούν σε μέγιστη προγνωστική αξία 78% για τη δραστηριότητα της νόσου Crohn, συγκεντρώσεις μικρότερες από 250 μg/g συσχετίζονται με ενδοσκοπική ύφεση της νόσου, ενώ δύο επαναλαμβανόμενες τιμές μεγαλύτερες από 250 μg/g χωρίς συμπτώματα υποδηλώνουν πιθανότητα μεγαλύτερη από 50% για ανάπτυξη υποτροπής εντός τριών μηνών.^{5,43}



Εικόνα 3: Διαγνωστική προσέγγιση της νόσου Crohn (Μετάφραση από Nakase κ.ά.)⁴⁴ EGD: Οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση, CT: Αξονική Τομογραφία, MRI: Μαγνητική Τομογραφία, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Η ενδοσκόπηση παραμένει το βασικό διαγνωστικό εργαλείο για τη νόσο Crohn, αλλά η χρήση απεικονιστικών μεθόδων όπως το εντερικό υπερηχογράφημα νωρίς στη διαδικασία μπορούν να επιταχύνουν τη διάγνωση πριν από την ενδοσκόπηση.⁵ Η μαγνητική εντερογραφία (Magnetic Resonance Enterography-MRE) ή η αξονική τομογραφία εντέρου (Computed Tomography (CT) Enterography-CTE) συνιστώνται κατά τη διάγνωση για να αξιολογηθεί το σύνολο του εντέρου, με την MRE να προτιμάται λόγω της μικρότερης έκθεσης του ατόμου σε ακτινοβολία. Επιπλέον, το εντερικό υπερηχογράφημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην ανίχνευση της νόσου στον τελικό ειλέο και μπορεί να λειτουργήσει συμπληρωματικά με την MRE ή την CTE.^{5,45} Η ενδοσκοπική αξιολόγηση παραμένει απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου Crohn μέσω ιστοπαθολογικής ανάλυσης, αλλά και για τον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων.⁵ Σε περιπτώσεις αβεβαιότητας κατά τη διάγνωση, ειδικά σε παιδιά με καθυστέρηση στην ανάπτυξη, η κάψουλα ενδοσκόπησης μπορεί να βοηθήσει στην πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση του λεπτού εντέρου.^{5,46}

Αφού τεθεί η διάγνωση της νόσου Crohn τα άτομα ταξινομούνται με βάση τον φαινότυπο της νόσου, και εκτιμάται η ενεργότητα. Η ταξινόμηση κατά Montreal χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάκριση της νόσου με βάση την ηλικία κατά τη διάγνωση, το σημείο εντόπισης της νόσου και τη συμπεριφορά της, όπως περιγράφεται αναλυτικά στον **Πίνακα 1.1**.

Η αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου κρίνεται επίσης αναγκαία, καθώς μπορεί να συμβάλλει στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και στη στρωματοποίηση του κινδύνου για επιπλοκές ή χειρουργικές επεμβάσεις.⁵ Η ενεργότητα της νόσου αξιολογείται μέσω εργαλείων που μετρούν σημεία και συμπτώματα της νόσου, με τους κύριους δείκτες που χρησιμοποιούνται να είναι ο δείκτης Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ή ο Harvey Bradshaw Index (HBI).⁴⁷ Ο CDAI είναι έντονα προσανατολισμένος ως προς τα συμπτώματα της νόσου, με την κλινική ύφεση να ορίζεται ως βαθμολογία <150, ενώ η κλινική έξαρση διακρίνεται σε ήπια (βαθμολογία 150-220), μέτρια (220-450) και σοβαρή (βαθμολογία >450).⁴⁸ Ο HBI αποτελεί έναν πιο εύχρηστο δείκτη ενεργότητας της νόσου, ιδιαίτερα στην

κλινική πράξη, αφού παρέχει μια πιο απλοποιημένη βαθμολόγηση συγκριτικά με τον CDAI. Συνολική βαθμολογία στο HBI <5 συνεπάγεται κλινική ύφεση της νόσου, ενώ βαθμολογία ≥5 υποδεικνύει ενεργή νόσο, η οποία κατηγοριοποιείται επίσης σε ήπια (εύρος βαθμολογίας 5–7), μέτρια (εύρος βαθμολογίας 8–16) και σοβαρή νόσο (βαθμολογία >16).⁴⁹ Οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για τον υπολογισμό του δείκτη HBI, καθώς και η ταξινόμηση των ατόμων σύμφωνα με αυτόν τον δείκτη, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1.2**.

Πίνακας 1.1: Ταξινόμηση κατά Montreal στη νόσο Crohn (Μετάφραση από Satsangi J. κ.ά., 2006)⁵⁰

Ηλικία κατά τη διάγνωση	
A1	κάτω των 16 ετών
A2	μεταξύ 17 και 40 ετών
A3	άνω των 40 ετών
Σημείο εντοπισμού της νόσου	
L1	Τελικός ειλεός
L2	Παχύ έντερο
L3	Ειλεοκολική νόσος
L4	Μεμονωμένη εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό *
Φαινότυπος της νόσου	
B1	Μη στενωτική – μη συριγγοποιός
B2	Στενωτική νόσος
B3	Συριγγοποιός νόσος
p παρουσία περιπρωκτικής νόσου†	

* Το L4 μπορεί να συνυπάρχει με τα L1-L3.

† "p" προστίθεται στο B1-B3 όταν υπάρχει ταυτόχρονη περιπρωκτική νόσος.

Πίνακας 1.2 : Ο δείκτης HBI (Μετάφραση από Harvey κ.ά.,1980)⁴⁹

Παράμετρος	Βαθμολογία
Γενική κατάσταση υγείας (0-4)	0 = Άριστη, 1 = Καλή, 2 = Μέτρια, 3 = Άσχημη, 4 = Πολύ κακή
Κοιλιακό άλγος (0-3)	0= Καθόλου, 1= Λίγο, 2= Αρκετό, 3= Πολύ
Υδαρείς κενώσεις (προηγούμενη μέρα)	+1 για κάθε μια
Κοιλιακή μάζα (0-3)	0= Όχι, 1=Αμφίβολη παρουσία, 2=Σίγουρη παρουσία, 3=Σίγουρη παρουσία και τοπική ευαισθησία
Επιπλοκές	+1 βαθμός για κάθε επιπλοκή (αρθραλγία, στοματικά έλκη, ραγοειδίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα)

1.1.6 Αντιμετώπιση

Η διαχείριση της νόσου Crohn τα τελευταία χρόνια έχει μεταβληθεί σημαντικά παράλληλα με τις νέες διαθέσιμες θεραπείες και την εξέλιξη της θεραπευτικής στρατηγικής. Είναι γνωστό ότι δεν υπάρχει μια ολιστική θεραπεία για τη νόσο, και ο στόχος της παρέμβασης είναι η επαγωγή και διατήρηση της κλινικής ύφεσης. Κεντρικό ρόλο στις θεραπευτικές στρατηγικές διαδραματίζει η έγκαιρη έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας, σε συνδυασμό με συχνό έλεγχο της φλεγμονώδους δραστηριότητας και την προσαρμογή της θεραπείας βάσει αυτής της αξιολόγησης (στρατηγική treat-to-target).⁵

Η φαρμακευτική αγωγή που δίνεται για τη διαχείριση της νόσου εξαρτάται από τη δραστηριότητα της νόσου, την ανατομική της θέση, το φαινότυπο, τον/την ασθενή (συννοσηρότητες, τρόπος ζωής, επιθυμία εγκυμοσύνης, κτλ.) και παράγοντες που σχετίζονται με το φάρμακο (ασφάλεια, κόστος, ταχύτητα δράσης κτλ).⁵ Στα άτομα με νόσο Crohn χορηγούνται 5-αμινοσαλικυλικά (σουλφασαλαζίνη, μεσαλαμίνη), αντιβιοτικά (μετρονιδαζόλη, κινολόνες), κορτικοστεροειδή (πρεζολόνη, βουδεζονίδη), ανοσοκατασταλτικά (θειοπουρίνες, μεθοτρεξάτη) και βιολογικοί παράγοντες [anti-TNF (infliximab, adalimumab και certoliziumab pegol), βιολογικά IgG1 (vedolizumab, ustekinumab), anti-IL-12 και IL-23 p40 (ustekinumab), anti-

ιντεγκρίνης (vedolizumab)]. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται και νέοι βιολογικοί από του στόματος παράγοντες, που στερούνται ανοσογονικότητας, έχουν σύντομο χρόνο ημιζωής και γρήγορη έναρξη δράσης, όπως οι αναστολείς της JAK κινάσης (Janus Kinase-JAK).^{5,51}

Η χειρουργική επέμβαση στη νόσο Crohn μπορεί να κριθεί απαραίτητη όταν υπάρχουν επιπλοκές, και διακρίνεται σε επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα και περιπρωκτικές. Οι επείγουσες επεμβάσεις στην κοιλιακή περιοχή συνήθως απαιτούνται για αποφράξεις του εντέρου ή εντερικές διατρήσεις, αντίθετα οι μη επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις εξετάζονται όταν η νόσος δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή.⁵ Για την περιπρωκτική νόσο, οι συνήθεις λόγοι για χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνουν σύνθετα συρίγγια και αποστήματα, ενώ οι πυελικές λοιμώξεις απαιτούν μερικές φορές επείγουσα αντιμετώπιση. Επίσης έρευνες έχουν αρχίσει να υποστηρίζουν την πρώιμη χειρουργική επέμβαση, όπως η αφαίρεση ενός τμήματος του εντέρου, για τη διαχείριση της νόσου. Η μελέτη IR!C έδειξε ότι η πρώιμη χειρουργική επέμβαση, μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με τις βιολογικές θεραπείες όπως η ινφλιξιμάμπη, με παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ποιότητα ζωής, αλλά διαφορετικούς κινδύνους υποτροπής. Συγκεκριμένα, η θεραπεία με ινφλιξιμάμπη σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής που απαιτεί χειρουργική επέμβαση (37%), σε σύγκριση με τον κίνδυνο έναρξης αντι-TNF θεραπείας μετά από λαπαροσκοπική ειλεοτυφλική εκτομή (26%).^{5,52}

Η διατροφή ως μέρος της διαχείρισης της νόσου

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν παρουσιάσει στοιχεία για τον ρόλο συγκεκριμένων διατροφικών συστατικών, προτύπων διατροφής και παραγόντων του τρόπου ζωής στην ανάπτυξη της νόσου Crohn. Ωστόσο, η διατροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέσο υποστήριξης της διαχείρισης της νόσου, τόσο για την επαγωγή της ύφεσης κατά τη διάρκεια εξάρσεων, όσο και για τη διατήρησή της. Αρχικά, αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως αναφέρεται στις τελευταίες κατευθυντήριες συστάσεις της ESPEN (European Society

of Enteral and Parenteral Nutrition) για τη διαχείριση των ΙΦΝΕ, οι ενεργειακές απαιτήσεις των ατόμων με νόσο Crohn δεν διαφοροποιούνται από αυτές του γενικού πληθυσμού και κυμαίνονται στα 30-35 kcal/ ημέρα/ κιλό σωματικού βάρους. Η επιλογή της κατάλληλης διατροφικής προσέγγισης στα άτομα με ΙΦΝΕ εξαρτάται από τη φάση της νόσου (έξαρση ή ύφεση), την ατομική κατάσταση του/της ασθενούς και την παρουσία επιπλοκών, όπως στενώσεις ή δυσθρεψία.⁵³

Η αποκλειστική εντερική διατροφή (ΑΕΔ) αποτελεί μια από τις πιο καθιερωμένες στρατηγικές για τη διαχείριση της νόσου και την επαγωγή της ύφεσης, ιδίως στον παιδιατρικό πληθυσμό όπου αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπείας για τη νόσο και προτείνεται και από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESPEN.⁵³ Η χρήση της ΑΕΔ σε ενήλικες με νόσο Crohn τα τελευταία χρόνια γίνεται πιο δημοφιλής επιλογή, αν και οι ενδείξεις της αποτελεσματικότητας δεν είναι τόσο ισχυρές συγκριτικά με τα κορτικοστεροειδή για κλινική ύφεση.^{54,55} Ωστόσο, τα ποσοστά επαγωγής ύφεσης κυμαίνονται από 45 έως 81% και οι μελέτες με υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης καταγράφουν ίση αποτελεσματικότητα με τους παιδιατρικούς ασθενείς.⁵⁴ Οι κατευθυντήριες συστάσεις για τη νόσο Crohn, έχουν συμπεριλάβει την ΑΕΔ και στη θεραπεία των ενηλίκων με ήπια ενεργή νόσο, κυρίως όταν είναι επιθυμητή η αποφυγή των κορτικοστεροειδών, αλλά όχι ως πρώτη γραμμή θεραπείας.^{44,53,56}

Μια άλλη προσέγγιση στο πλαίσιο της τεχνητής διατροφής, αποτελεί η μερική εντερική διατροφή (ΜΕΔ). Η ΜΕΔ περιγράφει μια διαιτητική προσέγγιση στην οποία μόνο ένα μέρος της τροφής αντικαθίσταται από εντερική διατροφή και η υπόλοιπη διατροφή είναι ελεύθερη. Υπάρχουν λιγότερα στοιχεία για τη ΜΕΔ, συγκριτικά με την ΑΕΔ ως θεραπεία επαγωγής της ύφεσης στη νόσο Crohn. Ωστόσο, το ποσοστό των θερμιδικών απαιτήσεων που παρέχει η εντερική διατροφή είναι πιθανό να έχει σημασία για τα ποσοστά ύφεσης. Οι περισσότερες δοκιμές έχουν αξιολογήσει το 50% της θερμιδικής πρόσληψης από τη ΜΕΔ, με τα ποσοστά ύφεσης που καταγράφονται στα παιδιά να είναι μεταξύ 15% και 50%.⁵⁴ Αναλυτικότερα τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την πιθανή επιλογή της ΜΕΔ ως μέρος της διαχείρισης της νόσου Crohn σε ενήλικες, θα αναφερθούν στην **Ενότητα 1.2**.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνουν οι περιοριστικές δίαιτες που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση ή διατήρηση της ύφεσης της νόσου Crohn. Για πολλά χρόνια δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία (βασισμένα σε λίγες μόνο μη ελεγχόμενες μελέτες) για να γίνουν συστάσεις για τη χρήση διαιτών αποκλεισμού ως επαγωγική θεραπεία στα ΙΦΝΕ. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η Δίαιτα Αποκλεισμού για τη Νόσο Crohn (Crohn's Disease Exclusion Diet-CDED), με ή χωρίς συνδυασμό ΜΕΔ, έχει προταθεί με βάση ορισμένα ενθαρρυντικά αποτελέσματα από μελέτες κυρίως σε παιδιατρικό πληθυσμό με νόσο Crohn.⁵³ Η CDED είναι ένα διατροφικό σχήμα που αποκλείει τα διατροφικά συστατικά που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη νόσου Crohn με βάση την επιδημιολογία και τα ζωικά μοντέλα. Αποκλείονται τα πρόσθετα τροφίμων, η γλουτένη, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και το κόκκινο κρέας, ενώ η δίαιτα προωθεί την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, με στόχο την αύξηση της παραγωγής των πιθανώς ευεργετικών λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (Short Chain Fatty Acids-SCFA) και την αποκατάσταση της εντερικής δυσβίωσης. Εκτός από αυτούς τους διατροφικούς αποκλεισμούς, η CDED συνδυάζεται με 50% ΜΕΔ και την καθημερινή υποχρεωτική πρόσληψη πέντε τροφίμων (κοτόπουλο, αυγά, πατάτα, μήλο και μπανάνα). Τα δεδομένα δείχνουν ότι η CDED συνδυαστικά με ΜΕΔ βελτιώνει τη δραστηριότητα της νόσου και τους βιοδείκτες φλεγμονής.⁵⁶⁻⁵⁸ Σύμφωνα λοιπόν με τις τελευταίες κατευθυντήριες συστάσεις, μια δίαιτα CDED μπορεί να εξετάζεται ως επιλογή σε άτομα με ήπια έως μέτρια ενεργή νόσο Crohn, με ή χωρίς ΜΕΔ.^{53,56} Υπάρχουν και άλλες περιοριστικές δίαιτες που έχουν διερευνηθεί για τη διαχείριση της νόσου Crohn, χωρίς ωστόσο να προτείνονται στις υπάρχουσες συστάσεις, διότι η αποτελεσματικότητά τους χρήζει διερεύνησης περαιτέρω. Όπως επισημαίνουν οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESPEN, συγκεντρωτικά δεδομένα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σχετικά με τις επιδράσεις των διαιτών που έχουν μελετηθεί για τα ΙΦΝΕ, όπως οι δίαιτες ειδικών υδατανθράκων, οι παλαιολιθικές δίαιτες, οι δίαιτες χωρίς γλουτένη, οι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε ζυμώσιμους ολιγο-, δι- και μονοσακχαρίτες και πολυόλες (FODMAP), οι αντιφλεγμονώδεις δίαιτες, οι δίαιτες χωρίς καραγενάνη, οι δίαιτες χωρίς γάλα, οι δίαιτες χαμηλής ή υψηλής περιεκτικότητας σε κόκκινο κρέας, οι χορτοφαγικές δίαιτες και οι δίαιτες εμπλουτισμένες με ω-3 λιπαρά οξέα, στην εντερική φλεγμονή ή στην επαγωγή της ύφεσης εξακολουθούν να λείπουν ή να

δίνουν αβέβαια αποτελέσματα προς το παρόν.⁵³ Ολοκληρώνοντας στις τελευταίες οδηγίες για την κλινική πρακτική του American Gastroenterological Association (AGA), προτείνεται, εκτός αν υπάρχει αντένδειξη, όλα τα άτομα με ΙΦΝΕ να συμβουλεύονται να ακολουθούν μια Μεσογειακή δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε ποικιλία φρέσκων φρούτων και λαχανικών, μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, σύνθετων υδατανθράκων και άπαχων πρωτεϊνών και χαμηλή περιεκτικότητα σε υπερ-επεξεργασμένα τρόφιμα, πρόσθετη ζάχαρη και αλάτι για τη συνολική υγεία και ευεξία τους.⁵⁶

1.2 Μερική εντερική διατροφή σε άτομα με νόσο Crohn

Ενώ όπως αναφέρθηκε επί του παρόντος δεν υπάρχει θεραπεία για τη νόσο Crohn, χρησιμοποιούνται διάφορες θεραπείες για την πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Οι βιολογικοί παράγοντες αναγνωρίζονται ολοένα και περισσότερο ως οι πλέον επιτυχημένες διαθέσιμες θεραπείες με ένα ευνοϊκό πλεονέκτημα ως προς το ασφαλές προφίλ τους και τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητά τους.⁵⁹ Ωστόσο, τα πρωτογενή ποσοστά ανταπόκρισης στους βιολογικούς παράγοντες κυμαίνονται στο 40-50%, με πιθανή επακόλουθη μείωση της αποτελεσματικότητας 10-20% ανά έτος θεραπείας.⁵⁹ Τα άτομα που βιώνουν μη επαρκή ή μερική ανταπόκριση στους βιολογικούς παράγοντες μπορεί να χρειαστούν κλιμάκωση της δοσολογίας ή συνδυαστική θεραπεία με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες για την επίτευξη καλύτερου ελέγχου της νόσου. Μολονότι ο συνδυασμός με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες μπορεί να βελτιώνει την ανταπόκριση, φαίνεται να επιβαρύνει ζητήματα ασφάλειας της θεραπείας και ανεπιθύμητων παρενεργειών.^{60,61}

Οι καθιερωμένες διαιτητικές θεραπείες, ιδίως η ΑΕΔ και η ΜΕΔ, τυγχάνουν ολοένα και μεγαλύτερης αναγνώρισης στη διαχείριση της νόσου, λόγω της υψηλής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους. Η θεραπεία της ενεργού νόσου Crohn με ΑΕΔ έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή, ανώτερο προφίλ ασφάλειας, και επιπλέον προάγει την επούλωση του εντερικού βλεννογόνου και βελτιώνει τη διατροφική κατάσταση σε παιδιά και

νεαρούς ενήλικες.⁶² Παρά την επικρατούσα χρήση της ως θεραπεία πρώτης γραμμής στον παιδιατρικό πληθυσμό, η χρήση της ΑΕΔ είναι λιγότερο συχνή στους ενήλικες, κυρίως λόγω των προκλήσεων που σχετίζονται με την κακή συμμόρφωση, την κόπωση από την απουσία γευστικής ποικιλίας, τα θέματα γευστικότητας του διαλύματος και τους περιορισμένους διαιτολογικούς πόρους στα γαστρεντερολογικά τμήματα ενηλίκων. Αντίθετα, η ΜΕΔ, η οποία αντικαθιστά μόνο ένα μέρος της συνήθους διατροφής με σκεύασμα, μπορεί να είναι πιο εύκολο να τηρηθεί και έχει καλό ιστορικό αποτελεσματικότητας ως αυτόνομη θεραπεία διατήρησης της ύφεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς- κυρίως όταν αντικαθιστά ένα μεγάλο μέρος της συνήθους διατροφής ενός ατόμου.⁶²

1.2.1 Μηχανισμός δράσης της μερικής εντερικής διατροφής

Ο μηχανισμός που διέπει την κλινική αποτελεσματικότητα της εντερικής διατροφής, ΑΕΔ και ΜΕΔ, στα άτομα με ΙΦΝΕ παραμένει ασαφής. Παρόλα αυτά, πιστεύεται ότι αλληλεπιδρά με βασικές πτυχές της παθοφυσιολογίας της νόσου Crohn μέσω (α) της διαμόρφωσης της προφλεγμονώδους κατάστασης και (β) της μεταβολής του εντερικού μικροβιώματος. Μελέτες έχουν αναδείξει ότι η εντερική διατροφή μπορεί να καταστείλει διάφορους παράγοντες που εμπλέκονται στη φλεγμονή της νόσου Crohn. Κλινικές δοκιμές στις οποίες συμπεριλήφθηκαν άτομα με ενεργή νόσο Crohn, στα οποία χορηγήθηκε ΑΕΔ, φάνηκε μια σημαντική μείωση της φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου τόσο μακροσκοπικά όσο και ιστολογικά. Τα ευρήματα αυτά συσχετίστηκαν με μείωση των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-1β, IL-1ra, IL-6, IL-8 και TNF-α.⁶³⁻⁶⁵ Επίσης, σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος παρατηρούνται σε άτομα με νόσο Crohn μετά από θεραπεία με εντερική διατροφή, με μείωση των *Firmicutes*, *Bacteroides/Prevotella* και *Proteobacteria*, αλλά αύξηση των *Bacteroidetes*.⁶³ Παρόλο που αυτό φαίνεται να οδηγεί σε μικροβιακή ανισορροπία και μείωση της βιοποικιλότητας, έχει προταθεί ότι η εντερική διατροφή εξαλείφει τα επιβλαβή βακτήρια, επιτρέποντας τον επαναποικισμό. Επιπλέον, η λειτουργική ποικιλομορφία, η οποία αυξάνεται στη νόσο Crohn, επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα με τη χρήση της εντερικής διατροφής.^{63,66,67} Η εντερική διατροφή φαίνεται

επίσης να επηρεάζει τον βακτηριακό μεταβολισμό, ο οποίος μεταβάλλεται στη νόσο Crohn, μειώνοντας μεταβολίτες όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου και το βουτυρικό οξύ. Επιπλέον, η εντερική διατροφή δείχνει να μπορεί να ενισχύσει την ακεραιότητα των στενών συνδέσεων στο εντερικό επιθήλιο με την καταστολή της οδού NF-κΒ, μειώνοντας έτσι την εντερική διαπερατότητα, περιορίζοντας την προσκόλληση βακτηρίων και σπάζοντας τον κύκλο φλεγμονής της νόσου.⁶³

1.2.2 Μερική εντερική διατροφή για την επαγωγή της ύφεσης στην ενεργή νόσο Crohn

Μελέτες έχουν διερευνήσει τη θέση της ΜΕΔ στην επαγωγή της ύφεσης της νόσου Crohn, είτε ως αποκλειστική παρέμβαση είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες. Οι Sigall-Boneh και συν. στη μελέτη τους χορήγησαν ΜΕΔ (έως και 50% των θερμίδων από πολυμερή φόρμουλα) με μια ειδική δίαιτα CDED, προκαλώντας αποτελεσματική ύφεση της νόσου στο 70% των παιδιών και στο 69% των νεαρών ενηλίκων από το σύνολο των 47 ατόμων με πρώιμη ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νόσο Crohn που συμπεριλήφθηκαν. Παράλληλα, βελτίωση των φλεγμονωδών δεικτών παρατηρήθηκε στο 70% των ατόμων που ήταν σε ύφεση, ενώ όταν η δίαιτα αποκλεισμού χρησιμοποιήθηκε μόνη της και όχι σε συνδυασμό με ΜΕΔ, η ύφεση επιτεύχθηκε σε έξι από τους επτά ασθενείς. Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν μπορεί να εξάγει ασφαλή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα της ΜΕΔ, καθώς η ύφεση που επιτεύχθηκε μόνο με τη δίαιτα αποκλεισμού υποδηλώνει ότι μπορεί να έχει ρόλο μόνη της και όχι αναγκαστικά σε συνδυασμό με τη ΜΕΔ.⁶⁸

Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη, οι Zhou και συν., διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα του βιολογικού παράγοντα adalimumab συνδυαστικά με ΜΕΔ στην επαγωγή της ύφεσης σε άτομα με ενεργή νόσο Crohn (ηλικίας 14-75 ετών). Συνολικά, συγκεντρώθηκαν 56 άτομα με ενεργή νόσο Crohn (πρωτοδιάγνωση και άτομα με εξάρσεις), και κατόπιν διακρίθηκαν σε όσους/ες έλαβαν adalimumab+ΑΕΔ (n=16), adalimumab+ΜΕΔ (n=21) και adalimumab χωρίς εντερική διατροφή (n=19) και παρακολουθήθηκαν για 12 εβδομάδες. Οι κλινικοί εργαστηριακοί δείκτες που αξιολογήθηκαν, όπως η καλπροτεκτίνη κοπράνων, η CRP, η αλβουμίνη, η

αιμοσφαιρίνη, η TKE, ο CDAI, η απλή ενδοσκοπική βαθμολογία (SES-CD) και ο ΔΜΣ, καταγράφηκαν και συγκρίθηκαν κατά την έναρξη στη μελέτη και στην εβδομάδα 12. Τα αποτελέσματα σχετικά με την ενεργότητα της νόσου έδειξαν ότι η χορήγηση adalimumab σε συνδυασμό με εντερική διατροφή είναι πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία με adalimumab, όσον αφορά την ενδοσκόπηση και την κλινική ύφεση. Οι διαφορές σε όλους τους κλινικούς παράγοντες πριν και μετά τη θεραπεία μεταξύ της ομάδας ADA+ΜΕΔ και της ομάδας ADA+ΑΕΔ ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$), ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων την εβδομάδα 12 ($p > 0,05$).⁶⁹ Οι Hisamatsu και συν., σε μια ανοικτή προοπτική μελέτη διερεύνησαν τις επιδράσεις της ΜΕΔ, η οποία παρείχε 900-1200 kcal/ημέρα, στην ενεργότητα της νόσου 20 ασθενών (μέσης ηλικίας 35,20 ±10.11 έτη) με ενεργή μη κολική νόσο Crohn, οι οποίες/οι είχαν αναπτύξει δευτερογενή απώλεια ανταπόκρισης στο infliximab, και είχαν υποστεί ενίσχυση της δοσολογίας του βιολογικού παράγοντα. Η παρέμβαση είχε σχεδιαστεί για να διαρκέσει 56 εβδομάδες, αλλά η μελέτη διακόπηκε νωρίτερα, καθώς η ενδιάμεση ανάλυση των δεδομένων έδειξε σημαντικό όφελος από τη συνδυαστική θεραπεία της ΜΕΔ με το infliximab σε 8 από τους 11 (73%) ασθενείς, σε σύγκριση με 0 από τους 4 (0%) που λάμβαναν μόνο τον βιολογικό παράγοντα. Παρόλο που τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης είναι ελπιδοφόρα, η περιγραφή του σχεδιασμού της μελέτης ήταν πολύ περιορισμένη, η συμμόρφωση στη θεραπεία δεν αναφέρθηκε, και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας βασίστηκε αποκλειστικά σε δείκτες της νόσου και δεν συμπληρώθηκε από πιο αντικειμενικούς βιοδείκτες ή από αξιολόγηση του βαθμού επούλωσης του βλεννογόνου.⁷⁰ Μια άλλη αναδρομική πιλοτική μελέτη παρατήρησης αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της ΜΕΔ σε ενήλικες με νόσο Crohn που είχαν δευτερογενή απώλεια ανταπόκρισης στον βιολογικό παράγοντα. Αναλύθηκαν δεδομένα από ασθενείς που παρακολούθηθηκαν μεταξύ Ιανουάριο 2019 και Μαΐο 2022. Τα άτομα διακρίθηκαν σε όσους/ες έλαβαν ΜΕΔ σε συνδυασμό με ενισχυμένη θεραπεία βιολογικού παράγοντα και μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε διαιτητικές ίνες, και εκείνους/ες που έλαβαν μόνο ενισχυμένη θεραπεία και μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε διαιτητικές ίνες. Στην ομάδα που έλαβε ΜΕΔ, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά κλινικής ύφεσης στις 24 εβδομάδες χωρίς στεροειδή (64,3% έναντι 25%, $p=0,03$) και βελτίωση στη

διατοιχωματική ανταπόκριση και στα επίπεδα αλβουμίνης, ενώ οι διαφορές στις τιμές καλπροτεκτίνης κοπράνων και της CRP δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.⁷¹ Ωστόσο και η παρούσα μελέτη έχει περιορισμούς, κυρίως ο αναδρομικός σχεδιασμός της, αλλά και το μικρό μέγεθος δείγματος, το οποίο πιθανόν επηρέασε και τα αποτελέσματα που δεν έφτασαν σε στατιστική σημαντικότητα. Με βάση τα παραπάνω προκύπτει το συμπέρασμα ότι η ΜΕΔ θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη ως μέσο διαχείρισης της νόσου, κυρίως για άτομα με δυσκολίες ανταπόκρισης στη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα, ωστόσο χρειάζεται τα αποτελέσματα να επιβεβαιωθούν και από μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες και κλινικές δοκιμές.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σχετικά με την εφαρμογή ΜΕΔ ως μέσο επαγωγής της ύφεσης σε ενεργή νόσο Crohn, επιλέχθηκαν συνολικά 5 ΤΚΔ από το 2011 έως το 2021. Οι μελέτες συμπεριέλαβαν άτομα όλων των ηλικιών που είχαν ενεργή νόσο, όπως αυτή ορίστηκε από σχετικό δείκτη ενεργότητας. Όλες οι μελέτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της ΜΕΔ (από 25-75% των ημερήσιων θερμίδων) με μια άλλη διαιτητική θεραπεία (CDED ή ΑΕΔ). Αξίζει να αναφερθεί ότι σε τρεις μελέτες η ΜΕΔ συνδυάστηκε με CDED και μία μελέτη με μία δίαιτα αντιφλεγμονώδη και σε μία με ένα δωρεάν γεύμα κάθε μέρα. Ο χρόνος για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων κυμαινόταν από 6 έως 24 εβδομάδες. Ως μέτρα έκβασης ορίστηκαν η κλινική ανταπόκριση ή ύφεση (δείκτες CDAI, HBI, η βαθμολογία Lehmann για ενήλικες ή ο PCDAI ή ο wPCDAI σε παιδιατρικούς ασθενείς), η ενδοσκοπική ύφεση ή επούλωση του βλεννογόνου, η εργαστηριακή ανταπόκριση στην ύφεση (CRP, ΤΚΕ ή καλπροτεκτίνη κοπράνων), η ανθρωπομετρική αξιολόγηση και διατροφική κατάσταση και η συμμόρφωση και ανοχή στη θεραπεία. Στις πέντε επιλεγμένες μελέτες, παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά κλινικής βελτίωσης τόσο στην ΑΕΔ όσο και στην ΜΕΔ, χωρίς στατιστικά σημαντική υπεροχή της μιας θεραπείας έναντι της άλλης. Αναφορικά με την καλπροτεκτίνη κοπράνων οι μελέτες έδειξαν μικτά αποτελέσματα, με ορισμένες μελέτες να παρατηρούν αρχικές μειώσεις και στις δύο ομάδες θεραπείας (ΜΕΔ και ΑΕΔ), οι οποίες δεν διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, άλλες μελέτες διαπίστωσαν μειώσεις στην καλπροτεκτίνη και ενδοσκοπικές βελτιώσεις, αν και οι διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας (ΜΕΔ και ΑΕΔ) δεν ήταν στατιστικά

σημαντικές. Συμπερασματικά, βάση των μελετών που επιλέχθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση φάνηκε πως η ΜΕΔ μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με την ΑΕΔ για τη διαχείριση της ενεργού νόσου Crohn, χωρίς να διαφαίνεται κάποια υπεροχή της.⁷²

1.2.3 Μερική εντερική διατροφή για τη διατήρηση της ύφεσης στη νόσο Crohn

Η ΜΕΔ έχει μελετηθεί επίσης ως ένα μέσο τήρησης της ύφεσης τόσο σε παιδιατρικό όσο και σε ενήλικο πληθυσμό. Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, συλλέχθηκαν δεδομένα για τη διατήρηση της ύφεσης με ΜΕΔ στη νόσο Crohn έως το 2019, συμπεριλήφθηκαν οκτώ μελέτες, εκ των οποίων οι τρεις ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, και ο συνολικός αριθμός των ατόμων που συμμετείχαν ήταν 429. Από αυτά, 224 έλαβαν ΜΕΔ και 205 ανήκαν σε ομάδα ελέγχου χωρίς εντερική διατροφή. Η διάρκεια παρακολούθησης κυμαινόταν από 6 μήνες έως και 2 χρόνια. Ο πληθυσμός περιλάμβανε τόσο άνδρες όσο και γυναίκες με νόσο Crohn σε κλινική ύφεση, και η ηλικία των συμμετεχόντων κυμαινόταν από εφήβους έως ενήλικες, με μέση ηλικία γύρω στα 30 έτη. Τα βασικά μέτρα έκβασης που αξιολογήθηκαν ήταν η κλινική υποτροπή και ύφεση, η ενδοσκοπική βελτίωση και η διατροφική κατάσταση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, το ποσοστό κλινικής υποτροπής σε διάστημα παρακολούθησης 6 μήνες έως 2 χρόνια ήταν κατά 20% χαμηλότερο στην ομάδα ΜΕΔ, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (RR:0,67, 95% ΔΕ:0,54-0,82, $p < 0,01$), με την ομοιογένεια των δεδομένων να παραμένει υψηλή ($I^2=0\%$). Ακόμη, όταν αναλύθηκαν τα ευρήματα των πέντε μελετών που κατέγραψαν τον ίδιο ορισμό της κλινικής ύφεσης (CDAI <150) φάνηκε ότι, στη διάρκεια 6 μηνών έως 1 έτος, η κλινική ύφεση διατηρήθηκε σε 67% των ατόμων που έλαβαν ΜΕΔ, συγκριτικά με 48% στην ομάδα ελέγχου (RR: 1,32, 95% ΔΕ:1,07–1,64, $p=0,01$). Παράλληλα, δύο μελέτες κατέγραψαν ενδοσκοπική βελτίωση και μειωμένη φλεγμονή του βλεννογόνου σε άτομα που έλαβαν ΜΕΔ, με τη σοβαρότητα της νόσου να είναι σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της ΜΕΔ. Τρεις μελέτες ανέφεραν επίσης βελτιώσεις στη διατροφική κατάσταση, όπως αύξηση σωματικού βάρους, βελτιωμένο ΔΜΣ και αυξημένα επίπεδα αλβουμίνης ορού. Συμπερασματικά, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι η ΜΕΔ μπορεί να

είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για τη διατήρηση της ύφεσης σε άτομα με νόσο Crohn, συγκριτικά με όσους/ες δεν λαμβάνουν εντερική διατροφή.⁷³

Σε μια άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση των Jatkowska και συν., διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της ΜΕΔ ως μέσο διατήρησης της ύφεσης στη νόσο Crohn. Συνολικά, συλλέχθηκαν δεδομένα από 16 μελέτες, οι οποίες αφορούσαν παιδιατρικό και ενήλικο πληθυσμό, που είχαν ως μέτρο αξιολόγησης τα ποσοστά κλινικής υποτροπής κατά το 1 έτος παρακολούθησης. Οι μελέτες σύγκριναν τη ΜΕΔ με μια δίαιτα χωρίς περιορισμούς, με ή χωρίς άλλες θεραπείες υποβάθρου, ενώ από τις 16 μελέτες, σε δύο περιπτώσεις η ΜΕΔ συνδυάστηκε με μια δίαιτα χαμηλή σε λίπος και σε μία μελέτη με anti-TNFα παράγοντες. Οι μελέτες διακρίθηκαν ανάλογα με τη δοσολογία της ΜΕΔ ως προς τις συνολικές ενεργειακές απαιτήσεις, σε τρεις κατηγορίες δοσολογίας: 20-35%, 35-50%, και >50% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Η μετα-ανάλυση κατέδειξε μια δοσοεξαρτώμενη επίδραση της ΜΕΔ στην πρόληψη της υποτροπής της νόσου, με ανιχνεύσιμα οφέλη σε δόσεις τουλάχιστον 35% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Αντίθετα η ΜΕΔ σε δόσεις <35% δεν παρουσίασε παρόμοια οφέλη, καθώς καμία από τις 6 μελέτες δεν κατέγραψε στατιστικά σημαντικές επιδράσεις. Συγκεντρωτικά, στοιχεία από μελέτες χαμηλής ποιότητας υποδεικνύουν ότι η ΜΕΔ σε δόσεις >35% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης μπορεί να αποτρέψει υποτροπές της νόσου (35-50% ΜΕΔ: ΣΛ (95% ΔΕ):0,42 (0,27-0,65), $p=0,0001$, 50% ΜΕΔ: ΣΛ (95% ΔΕ): 0,27 (0,08-0,88), $p=0,03$). Συνεπώς, η μετα-ανάλυση αυτή αποκάλυψε ότι η αποτελεσματικότητα της ΜΕΔ ως προς τη διατήρηση της ύφεσης στη νόσο Crohn είναι άμεσα συνυφασμένη με τη δοσολογία της και απαιτείται δοσολογία σε τουλάχιστον 35% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης για να επιτευχθεί αποτελεσματικότητα.⁷⁴

Σε μια άλλη μελέτη, χορηγήθηκε σε άτομα με νόσο Crohn για τη διατήρηση της ύφεσης μονοθεραπεία με infliximab (IFX) και στην άλλη ομάδα IFX με εντερική διατροφή. Στη μελέτη συνολικά συμπεριλήφθηκαν 102 ενήλικες με νόσο Crohn, από τους οποίους/ες, 45 άτομα ανήκαν στην ομάδα εντερικής διατροφής (που λάμβανε περισσότερες από 900 kcal/ημέρα μέσω εντερικής διατροφής), ενώ 57 άτομα ήταν στην ομάδα χωρίς εντερική διατροφή (που λάμβαναν λιγότερες από 900 kcal/ημέρα

ή καθόλου εντερική διατροφή). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το αθροιστικό ποσοστό ύφεσης έτεινε να είναι βελτιωμένο στην ομάδα που έλαβε μερική εντερική διατροφή, χωρίς ωστόσο να φτάνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,09$). Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, δεν πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστές αναλύσεις ανάλογα με το ποσοστό της εντερικής διατροφής που έλαβαν τα άτομα (πλήρης ή μερική).⁷⁵ Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη των Kamata και συν., που περιλάμβανε 125 ενήλικες με νόσο Crohn.⁷⁶ Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: την ομάδα που λάμβανε ΜΕΔ (≥ 900 kcal/ημέρα, 28 άτομα) και την ομάδα χωρίς ΜΕΔ (< 900 kcal/ημέρα ή καθόλου εντερική διατροφή, 97 άτομα). Το κύριο μέτρο έκβασης ήταν ο ρυθμός απώλειας ανταπόκρισης (Loss of Response - LOR) κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης με IFX, όπως αυτός καταγράφηκε μέσω του ρυθμού διακοπής της θεραπείας λόγω συμπτωμάτων υποτροπής ή ανάγκης αύξησης της δόσης ή μείωσης του διαστήματος χορήγησης. Διαπίστωσαν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΕΔ (≥ 900 kcal ημερησίως) κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με IFX μείωσε σημαντικά το αθροιστικό ποσοστό LOR, σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε συνδυασμένη θεραπεία ($p = 0,049$).⁷⁶ Τέλος, σε μια μετα-ανάλυση των Nguyen και συν, αξιολογήθηκε η επίδραση της ταυτόχρονης θεραπείας ΜΕΔ με IFX σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία IFX για τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου Crohn. Το βασικό μέτρο αξιολόγησης ήταν η κλινική ύφεση, όπως αυτή ορίστηκε με $CDAI < 150$ και την απουσία συμπτωμάτων που απαιτούσαν αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε τέσσερις μελέτες, με συνολικό αριθμό 342 ενήλικων με νόσο Crohn. Οι συμμετέχοντες/ουσες συγκρίθηκαν σε δύο ομάδες: την ομάδα που έλαβε συνδυαστική θεραπεία με ΜΕΔ και IFX, και την ομάδα μονοθεραπείας με IFX. Βρέθηκε ότι τα άτομα που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία ΜΕΔ και IFX παρέμειναν σε κλινική ύφεση μακροπρόθεσμα σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό (74,5%) συγκριτικά με την ομάδα μονοθεραπείας με IFX (49,2%) μετά από 1 έτος περιόδου παρακολούθησης ($p < 0,01$).⁷⁷

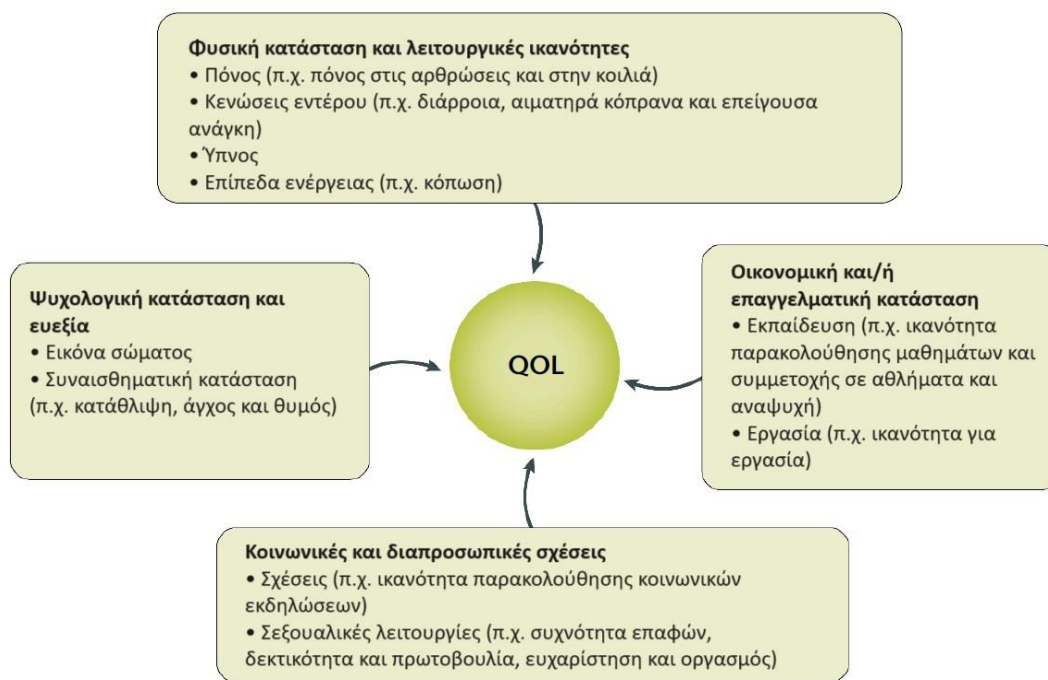
1.2.4. Μερική εντερική διατροφή και ποιότητα ζωής σε άτομα με νόσο Crohn

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (Health-Related Quality of Life (HRQOL)) είναι μια πολυδιάστατη έννοια που περιλαμβάνει σωματικά, συναισθηματικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά της αντίληψης της υγείας και της λειτουργικότητας του ατόμου. Στη νόσο Crohn, η ανάλυση της HRQOL είναι εξαιρετικά σημαντική για την κατανόηση της συνολικής επίδρασης της νόσου στη ζωή των ατόμων και την επιλογή κατάλληλων θεραπευτικών σχημάτων.⁷⁸ Η νόσος Crohn είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα νόσος με πρώιμη ηλικία εμφάνισης, χωρίς όμως αυξημένη θνησιμότητα, αλλά επηρεάζει μέσω της συμπτωματολογίας της την καθημερινότητα των ατόμων καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Τα άτομα καλούνται να εξισορροπήσουν τις επιπτώσεις της νόσου με τις επαγγελματικές, κοινωνικές και προσωπικές τους υποχρεώσεις.⁷⁸ Παράλληλα, οι δείκτες που αξιολογούν την ενεργότητα της νόσου, όπως οι HBI και CDAI, δεν αντικατοπτρίζουν επαρκώς την αντίληψη των ατόμων για την υγεία τους⁷⁹, γεγονός που αναδεικνύει τη σημασία χρήσης εργαλείων αξιολόγησης της HRQOL για μια ακριβέστερη εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας στην καθημερινότητα των ατόμων.⁷⁸

Η ποιότητα ζωής των ατόμων με νόσο Crohn έχει αξιολογηθεί στη βιβλιογραφία με διάφορα ερωτηματολόγια. Το πλέον χρησιμοποιούμενο είναι το Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Το ερωτηματολόγιο IBDQ αναπτύχθηκε από τους Guyatt et al. το 1989 για την αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας των ασθενών με ΙΦΝΕ. Περιλαμβάνει 32 ερωτήσεις σε τέσσερις διαστάσεις: εντερικά συμπτώματα, συστηματικά συμπτώματα, συναισθηματική λειτουργία και κοινωνική λειτουργία. Κάθε ερώτηση απαντάται σε κλίμακα επτά σημείων και η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 32 έως 224, όπου οι υψηλότερες βαθμολογίες αντανακλούν καλύτερη κατάσταση υγείας. Το ερωτηματολόγιο IBDQ παρέχει ακριβείς και περιεκτικές πληροφορίες αξιολόγησης για την κλινική δραστηριότητα της νόσου από τη σκοπιά των ασθενών για την κατανόηση των συμπτωμάτων, της ψυχολογικής επιβάρυνσης, των συναισθημάτων και της ποιότητας ζωής τους.⁸⁰ Συχνότερα χρησιμοποιούμενη είναι ωστόσο η σύντομη μορφή του παραπάνω ερωτηματολογίου (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – SIBDQ), η

οποία περιλαμβάνει 10 ερωτήσεις που αποτελούν μέρος του IBDQ και είναι σταθμισμένη για τον ελληνικό πληθυσμό.⁸¹ Ακόμη, έχουν χρησιμοποιηθεί στις μελέτες και το Short Form 36 (SF-36)⁸², η κλίμακα “Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease Health Status Scales”⁸³, τα ερωτηματολόγια Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns (RFIPC)⁸⁴, καθώς και των Farmer κ.ά.⁸⁵ και των Martin κ.ά.⁸⁶ Ωστόσο, τα αυτά τα εργαλεία δεν είναι ειδικά σχεδιασμένα για άτομα με ΙΦΝΕ.

Έχει αποδειχθεί ότι η HRQOL επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως περιγράφεται και στην **Εικόνα 4**. Το αυξημένο αντιλαμβανόμενο στρες, η μειωμένη κοινωνική υποστήριξη, ο μεγαλύτερος αριθμός υποτροπών και, ενδεχομένως, το γυναικείο φύλο έχει φανεί ότι μπορεί να σχετίζονται με χειρότερη HRQOL σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.¹⁵ Μάλιστα η υψηλή ενεργότητα της νόσου, φαίνεται να συνδέεται με χαμηλότερη HRQOL, ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με νόσο Crohn παρουσιάζουν χαμηλότερες βαθμολογίες HRQOL, σε σχέση με τα άτομα χωρίς νόσο.⁷⁸ Η φαρμακευτική αγωγή έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τη HRQOL, με ελεγχόμενες μελέτες να έχουν δείξει στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις HRQOL βαθμολογίες των ατόμων που έλαβαν μεσαλαζίνη, ινφλιξιμάμπη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη και βουδεσονίδη, συγκριτικά με όσους/ες έλαβαν εικονικό φάρμακο.⁷⁸ Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι το το είδος της θεραπείας που ακολουθούν τα άτομα φαίνεται πως είναι ένας ακόμη καθοριστικός παράγοντας που επιδρά στην HRQOL. Ειδικότερα, σε μια μελέτη που συμμετείχαν συνολικά 169 άτομα με νόσο Crohn, η HRQOL ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε εκείνες/ους που λάμβαναν κορτικοστεροειδή ή αζαθειοπρίνη σε σύγκριση με εκείνους που δεν λάμβαναν θεραπεία.^{15,87}



Εικόνα 4: Παράγοντες που επηρεάζουν τους τομείς της ποιότητας ζωής στη νόσο Crohn. (Μετάφραση από: Roda G., κ.ά. 2020¹⁵) QOL= *Quality Of Life* (Ποιότητα ζωής)

Συνεπώς, δεδομένου ότι η επιλογή της θεραπείας μεταξύ άλλων παραγόντων επιδρά σημαντικά στην HRQOL, εξετάζεται το κατά πόσο συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις θα μπορούσαν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής αυτών των ατόμων σε περιόδους εξάρσεων, αλλά και υφέσεων.^{15,87} Η υποστήριξη μέσω εντερικής διατροφής αναδεικνύεται ως μια σημαντική εναλλακτική θεραπεία και για τη βελτίωση της HRQOL. Συγκεκριμένα, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υποστήριξη των ατόμων με νόσο Crohn μέσω εντερικής διατροφής, όχι μόνο βελτιώνει τους διατροφικούς δείκτες, όπως τα επίπεδα αλβουμίνης, προαλβουμίνης και της αιμοσφαιρίνης στον ορό, αλλά επίσης μειώνει σημαντικά τους δείκτες φλεγμονής, όπως CRP, και τα επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων.⁸⁸ Παράλληλα, καταγράφεται βελτίωση στον δείκτη ενεργότητας της νόσου CDAI, ενώ παρατηρούνται και θετικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα, με σημαντική αύξηση ωφέλιμων βακτηρίων, όπως *Firmicutes*, *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae* και *Faecalibacterium prausnitzii*, και σημαντική μείωση των επιβλαβών, όπως *Escherichia/Shigella*, *Dialister invisus*, *Haemophilus* και *Streptococcus*.⁸⁸ Συμπερασματικά, η εντερική διατροφή ως θεραπεία στη νόσο Crohn, στοχεύει στη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης, τη

μείωση της φλεγμονής, την επούλωση των εντερικών ιστών και τη βελτίωση της εντερικής δυσβίωσης, συμβάλλοντας τελικά στη βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ατόμου .

Όσον αφορά τον τομέα της ποιότητας ζωής, τα οφέλη της εντερικής διατροφής φαίνεται ότι επεκτείνονται πέρα από τις φυσιολογικές βελτιώσεις, επηρεάζοντας σημαντικά την ψυχολογική ευεξία και τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη διαχείριση των χρόνιων ασθενειών. Η διατροφική σταθερότητα που επιτυγχάνεται μέσω της εντερικής διατροφής, ανακουφίζει από το άγχος και την κατάθλιψη που συχνά βιώνουν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, ενισχύοντας έτσι την προσήλωσή τους στη θεραπεία και τη συνολική ψυχική τους υγεία. Επιπλέον, η χρήση της εντερικής διατροφής έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το κόστος υγειονομικής περίθαλψης, συντομεύοντας τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, μειώνοντας την εξάρτηση από ακριβά φάρμακα και αποτρέποντας επιπλοκές που απαιτούν εντατικές παρεμβάσεις.⁸⁸ Ειδικότερα για τη νόσο Crohn, η εντερική διατροφή έχει επιδείξει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τα κορτικοστεροειδή στην επαγωγή ύφεσης, ενώ μειώνει την εξάρτηση των ατόμων από τα φάρμακα.^{55,88,89}

Πιο ειδικά, η ΜΕΔ προσφέρει μια πιο πρακτική προσέγγιση της εντερικής διατροφής, σε σύγκριση με την ΑΕΔ, λόγω της ευελιξίας της, καθώς επιτρέπει τη διατήρηση μέρους της κανονικής διατροφής των ατόμων. Η ΜΕΔ έχει φανεί ότι μπορεί να συμβάλλει στη διατροφική αποκατάσταση, στη βελτίωση της ψυχικής ευεξίας και στη μείωση των παρενεργειών από φαρμακευτικές θεραπείες, ενώ ενδέχεται να ενισχύσει και την κλινική έκβαση.⁷⁴ Οι τρέχουσες μελέτες λοιπόν, δεν αξιολογούν μόνο την εφαρμογή της ΜΕΔ στο θεραπευτικό σχήμα των ατόμων με νόσο Crohn με σκοπό την επαγωγή ή διατήρηση της ύφεσης, αλλά και ως μέσο βελτίωσης της ποιότητας ζωής τους. Στον παρακάτω **Πίνακα 2.1** παρατίθενται τα αποτελέσματα μελετών που έχουν χρησιμοποιήσει τη ΜΕΔ ως μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου Crohn σε ενήλικο πληθυσμό και αξιολόγησαν παράλληλα την επίδρασή της στην ποιότητα ζωής τους. Συνολικά, η πλειονότητα των μελετών (3 στις 5, 60%) κατέγραψε σημαντικές βελτιώσεις στην

ποιότητα ζωής των ατόμων με νόσο Crohn και η διάρκεια εφαρμογής της ΜΕΔ κυμάνθηκε από 12 εβδομάδες έως και 13 μήνες. Η ΜΕΔ δόθηκε στα άτομα ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με βιολογικό παράγοντα (ADA, 5-ASA), και με μια δίαιτα ελεύθερη περιορισμών ή με CDED. Ακόμη και στις μελέτες που δεν καταγράφηκε σημαντική υπεροχή της ΜΕΔ, φάνηκε πως αυτή συνέβαλε στη βελτίωση της βαθμολογίας του IBDQ, δείχνοντας ότι μπορεί να αποτελεί έναν τρόπο βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ατόμων με νόσο Crohn^{69,90}. Παρόλα αυτά, οι υπάρχουσες μελέτες διακρίνονται από ορισμένους περιορισμούς, όπως ο μεθοδολογικός σχεδιασμός (αναδρομικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης, πιλοτικές μελέτες), το μικρό μέγεθος δείγματος, η απουσία ομάδας ελέγχου και η έλλειψη αξιολόγησης του εντερικού βλεννογόνου με ενδοσκόπηση.

Συμπερασματικά, η υποστήριξη των ασθενών με ΜΕΔ, λόγω ότι είναι ευκολότερη στην εφαρμογή από την ΑΕΔ, φαίνεται ότι θα μπορούσε να είναι μια ικανή εναλλακτική προσέγγιση για τη βελτίωση της HRQOL των ατόμων με νόσο Crohn. Η ΜΕΔ, έχει καταγραφεί στις μελέτες ότι μπορεί να συμβάλει στην επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης, καθώς και στη βελτίωση συμπτωμάτων, που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ατόμων. Επιπλέον, η θεραπεία με ΜΕΔ ενδέχεται να μειώσει τις πιο επιθετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως τα κορτικοστεροειδή, που έχουν συνδεθεί με χαμηλότερη HRQOL. Όλα τα παραπάνω χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, καθώς ο μικρός αριθμός μελετών, αλλά και οι σημαντικοί μεθοδολογικοί περιορισμοί τους, δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ισχυρών συμπερασμάτων. Ωστόσο, παρά τα περιορισμένα δεδομένα, τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της ΜΕΔ υποδεικνύουν ότι αποτελεί πολλά υποσχόμενη επιλογή για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με νόσο Crohn, αν και η ανάγκη για μελέτες υψηλής ποιότητας παραμένει επιτακτική.

Πίνακας 2.1: Μελέτες που αξιολογούν την επίδραση της ΜΕΔ στην ποιότητα ζωής των ατόμων με νόσο Crohn

Μελέτη	Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου	Διάρκεια	Εργαλείο αξιολόγησης QoL	Αποτελέσματα
Zhou S. κ.ά., 2024 ⁶⁹ , προοπτική μελέτη	21 άτομα με ενεργή CD, ηλικίας 33,67 ± 14,67, που έλαβαν ADA + ΜΕΔ	19 άτομα με ενεργή CD, ηλικίας 29,89 ± 13,15 ετών, που έλαβαν μονοθεραπεία με ADA και 16 άτομα, ηλικίας 25,94 ± 9,52 ετών, που έλαβαν ADA + ΑΕΔ	12 εβδ.	IBDQ	<ul style="list-style-type: none"> Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες μεταξύ των δύο ομάδων κατά την έναρξη (baseline) και την 12η εβδομάδα ($p > 0,05$). Σε αναλύσεις εντός των ομάδων, η ομάδα ΑΕΔ + ADA εμφάνισε βελτίωση στη βαθμολογία του IBDQ σε εντερικά συμπτώματα, συναισθηματική και κοινωνική λειτουργία ($p < 0,01$). Στις ομάδες εντερικής διατροφής (συνολικά ΑΕΔ + ΜΕΔ) + ADA παρατηρήθηκε ανοδική τάση στις τέσσερις διαστάσεις και στη συνολική βαθμολογία του IBDQ κατά τη διάρκεια της παρέμβασης.
Szczubeltek M. κ.ά., 2021 ⁹¹ , μελέτη παρατήρησης	32 άτομα με ενεργή CD, 31,42 ± 9,01 ετών, έλαβαν θεραπεία με ΜΕΔ 50% συνδυαστικά με CDED	Χωρίς ομάδα ελέγχου	12 εβδ.	IBDQ	<ul style="list-style-type: none"> Μέσος όρος συνολικής βαθμολογίας IBDQ (SD): ↑ από 125,4 (36,6) σε 172,3 (35,0) μετά από 6 εβδομάδες ($P < 0,001$), σε 177,6 (31,2) μετά από 12 εβδομάδες (σε σχέση με την αρχική τιμή, $p < 0,001$). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση μεταξύ 6ης και 12ης εβδομάδας.
Wiese D.M. κ.ά., 2011 ⁹² , ανοιχτή πιλοτική μελέτη	20 άτομα με ενεργή CD, ηλικίας 45,70 ± 18 ετών, έλαβαν 25% ΜΕΔ εμπλουτισμένη με μείγμα ελαίων, προβιοτικών και αντιοξειδωτικών	Χωρίς ομάδα ελέγχου	4 μήνες	IBDQ	<ul style="list-style-type: none"> Το 50% (10/20) των ασθενών είχαν EPA ορού $> 2,0\%$ που υποδηλώνει συμμόρφωση (ομάδα συμμόρφωσης) και το 50% (10/20) είχαν EPA $< 2,0\%$ που υποδηλώνει κακή συμμόρφωση (ομάδα μη συμμόρφωσης). Συνολική βαθμολογία IBDQ μέση (IQR): ↑ κατά 23 (-1-47) σε όλους τους ασθενείς ($P = 0,016$), ↑ κατά 41,4 (23,1-47) στην ομάδα με συμμόρφωση ($P = 0,002$), ↓ κατά 1 (-9,9-9) στην ομάδα χωρίς συμμόρφωση.

Kuriyama M. κ.ά., 2009 ⁹³ , cross-sectional	95 ενήλικες με CD (ενεργή και σε ύφεση)(ηλικίας 51-75 ετών) έλαβαν ΜΕΔ : 900 (300-2,700) kcal/ ημέρα	35 ενήλικες με CD (ενεργή και σε ύφεση) (ηλικίας 51-75 ετών) έλαβαν δίαιτα χωρίς περιορισμούς	-	IBDQ	<ul style="list-style-type: none"> • Συνολική βαθμολογία IBDQ: Υψηλότερη στην ομάδα ΜΕΔ σε ασθενείς με διάρκεια νόσου ≥10 έτη (p=0,009). Χωρίς διαφορά για διάρκεια <10 έτη. • Βαθμολογία συμπτωμάτων εντέρου IBDQ: Υψηλότερη στην ομάδα ΜΕΔ σε ασθενείς με διάρκεια νόσου ≥10 έτη (p=0,0033). Χωρίς διαφορά για διάρκεια <10 έτη. • Χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων για τη συναισθηματική, κοινωνική λειτουργία και τα συστημικά συμπτώματα.
Takagi S. κ.ά., 2008 ⁹⁰ , RCT	26 άτομα με CD σε ύφεση (30,8 ± 11,1 ετών) που έλαβαν 50% ΜΕΔ + 5-ASA (2250-3000 mg/ημέρα)	25 άτομα με CD σε ύφεση (28,9 ± 8,1 ετών) που δεν έλαβαν κανένα διατροφικό περιορισμό + 5-ASA (2250-3000 mg/ημέρα)	13 μήνες	IBDQ	<ul style="list-style-type: none"> • Η διαφορά στη βαθμολογία IBDQ δεν ήταν σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων στους 1 και 13 μήνες, ούτε εντός της ομάδας. • Η συνολική βαθμολογία IBDQ (95% ΔΕ) παρουσίασε άνοδο: από 164,5 (151,5-177,5) σε 178,5 (162,5-194,5) στην ομάδα ΜΕΔ, από 171,5 (159,7-183,3) σε 171,9 (158,2-185,6) στην ομάδα ελέγχου.
<p>Το επίπεδο στατιστική σημαντικότητας ορίζεται ως p-value <0,05, τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή και διάμεση τιμή (1^ο-3^ο τεταρτημόριο) για τις υπόλοιπες. Συντομογραφίες: CD: Crohn's Disease (Νόσος Crohn), ADA: Adalimumab (Αδαλιμουμάμπη), ΜΕΔ: Μερική Εντερική Διατροφή, ΑΕΔ: Αποκλειστική Εντερική Διατροφή, IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, CDED: Crohn's Disease Exclusion Diet, EPA: Εικοσιπεντανοϊκό οξύ (Eicosapentaenoic acid), 5-ASA: 5-Aminosalicylic Acid (5-αμινοσαλικυλικό οξύ), RCT: Randomized Control Trial- Τυχαίοποιημένη Κλινική Δοκιμή, IQR: Εύρος Διακύμανσης (Interquartile Range), p: Στατιστική Σημασία (p-value), 95% ΔΕ: 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης. SD: Standard Deviation (Τυπική Απόκλιση)</p>					

2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΚΕΝΑ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ

Οι σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές για τις/τους ενήλικες/ους με νόσο Crohn είναι απαιτητικές ως προς τη συμμόρφωση (π.χ. ΑΕΔ), έχουν σημαντικές ανεπιθύμητες επιδράσεις (π.χ. θεραπεία με κορτικοστεροειδή) ή παρουσιάζουν μέτρια ποσοστά πρωτογενούς ανταπόκρισης, και σημαντική δευτερογενή απώλεια της ανταπόκρισης (θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες). Παράλληλα, το θεραπευτικό σχήμα επηρεάζει άμεσα την ποιότητα ζωής των ατόμων, καθώς όσοι/ες λαμβάνουν θεραπείες με περισσότερες παρενέργειες, όπως τα κορτικοστεροειδή, εμφανίζουν χαμηλότερες βαθμολογίες HRQOL. Κρίνεται συνεπώς σημαντική η μελέτη εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων που όχι μόνο είναι αποτελεσματικές, αλλά και βελτιώνουν τη συνολική ποιότητα ζωής. Παρεμβάσεις με ΜΕΔ που επιτρέπουν τη διατήρηση κατά το ήμισυ (50%) της κανονικής δίαιτας θεωρούνται ευκολότερες ως προς τη συμμόρφωση. Δεδομένης της έλλειψης καλής ποιότητας τεκμηρίωσης ως προς την πιθανή αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ΜΕΔ στην ενίσχυση της αρχικής αποτελεσματικότητας και διάρκειας της αποτελεσματικότητας της πρώτης γραμμής θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες για την επαγωγή ύφεσης σε ενήλικα άτομα με νόσο Crohn, καθώς και την επίδραση αυτής στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, έγινε η υπόθεση ότι μία συνδυαστική θεραπεία με βιολογικό παράγοντα (adalimumab) και ΜΕΔ θα είναι καλώς ανεκτή, θα ενισχύσει τη θεραπεία πρώτης γραμμής και θα βελτιώσει πιο αποτελεσματικά την ποιότητα ζωής των ασθενών συγκριτικά με την αποκλειστική χορήγηση βιολογικού παράγοντα.

Πιο συγκεκριμένα, η παρούσα μελέτη σκοπεύει στο να διερευνήσει κατά πόσο αντικατάσταση του 50% της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης από ΜΕΔ για 6 εβδομάδες θα βελτιώσει τα ποσοστά ύφεσης στις 12 εβδομάδες σε ενήλικες/κους με ενεργή νόσο Crohn που λαμβάνουν θεραπεία με ADA, ως τυπική θεραπεία της νόσου παράλληλα με ΜΕΔ συγκριτικά με άτομα που τηρούν ελεύθερη δίαιτα. Επίσης, στοχεύει στο να διερευνήσει κατά πόσο η ΜΕΔ επιδρά θετικά στην ποιότητα ζωής των ατόμων με νόσο Crohn.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Πληθυσμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη είναι μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, που πραγματοποιήθηκε με τη συνεργασία του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Γλασκώβης και τεσσάρων γαστρεντερολογικών τμημάτων στην Ελλάδα (Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν», Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» και Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιά «Ο Άγιος Παντελεήμων», Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»). Συλλέχθηκαν από τα παραπάνω τμήματα συνολικά 17 ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn και τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα χορήγησης 50% των ημερήσιων θερμίδων από ΜΕΔ ή σε ελεύθερη περιορισμών δίαιτα, παράλληλα με την τυπική θεραπεία τους με ADA. Ως κριτήρια ένταξης στη μελέτη ορίστηκαν τα ακόλουθα: ενήλικες/οι (≥ 16 ετών) με ενεργή, φλεγμονώδη, ειλεοκολική νόσο Crohn (δείκτης -HBI ≥ 5) οι οποίες/οι πρόκειται να ξεκινήσουν για πρώτη φορά θεραπεία με ADA (160 mg ημέρα 0,80 mg στις 2 εβδομάδες και κατόπιν 40 mg κάθε 2 εβδομάδες). Κριτήρια αποκλεισμού για τη μελέτη αποτέλεσαν η προηγούμενη χρήση αντι-TNF α αναστολέων, η παρουσία στομίας, η παρεντερική διατροφή, το σύνδρομο βραχέος εντέρου, η χρήση οποιασδήποτε άλλης βιολογικής θεραπείας ή από του στόματος θεραπεία με μικρά μόρια (τις τελευταίες 12 εβδομάδες), η παράλληλη χρήση υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών (>20 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης ή >9 mg βουδενοσίδης), η αλλαγή στη δόση ανοσοστροποιητικού παράγοντα (τελευταίες 8 εβδομάδες), η χρήση αντιβιοτικών (τελευταίες 4 εβδομάδες), η νόσος Crohn με μείζονα συριγγοποιό ή συμπτωματικό ινώδη/στενωτικό φαινότυπο, οι εγκυμονούσες ή θηλάζουσες γυναίκες, καθώς και ασθενείς που μπορεί να παρουσιάζουν αλλεργία σε κάποιο από τα συστατικά του σκευάσματος ΜΕΔ (π.χ. αλλεργία στο γάλα αγελάδας). Τα άτομα που συμμετείχαν έδωσαν έγγραφη συναίνεση κατόπιν σχετικής ενημέρωσης σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Οι συμμετέχουσες/οντες τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις δύο ομάδες παρέμβασης (ADA ή ADA+ΜΕΔ), μετά από διαστρωμάτωση,

εντός του κάθε κέντρου, ως προς τη σύγχρονη και παρελθούσα έκθεση σε στεροειδή, εντός των προηγούμενων δύο μηνών (τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση με κατανομή 1:1). Τέλος, η παρούσα μελέτη έχει εγκριθεί από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου, καθώς και από τα επιστημονικά συμβούλια των συνεργαζόμενων νοσοκομειακών κέντρων.

3.2 Σκέλη παρέμβασης

Τα άτομα στην ομάδα της ΜΕΔ αντικατέστησαν το 50% των ενεργειακών τους αναγκών με ολιγομερές σκεύασμα εντερικής διατροφής σε μορφή σκόνης, για τις 6 πρώτες εβδομάδες χορήγησης του ADA. Οι ενεργειακές απαιτήσεις υπολογίστηκαν πολλαπλασιάζοντας τον βασικό μεταβολικό ρυθμό με το επίπεδο αυτοδηλούμενης σωματικής δραστηριότητας στοχεύοντας σε διατήρηση του σωματικού βάρους. Οι συμμετέχουσες/οντες κατέγραφαν το σωματικό τους βάρος σε εβδομαδιαία βάση. Όσες/οι έχαναν ή έπαιρναν βάρος (>1 kg μετά από μία εβδομάδα), επικοινωνούσαν με την ερευνητική ομάδα για να διασφαλιστεί η επαρκής συμμόρφωση στη ΜΕΔ και η άμβλυση του κινδύνου υπερ- ή υπο-κατανάλωσης τροφής ή/και ΜΕΔ, αντιστοίχως. Επίσης διασφαλίστηκε ότι τα άτομα της ομάδας ΜΕΔ δεν υπερκατανάλωναν θερμίδες, μέσω ανάλυσης της διαιτητικής τους πρόσληψης και έμφασης στο ότι η 50% ΜΕΔ αποτελεί υποκατάστατο του 50% της συνήθους ενεργειακής πρόσληψης και δε λαμβάνεται επιπρόσθετα της συνήθους διαίτας. Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης με ΜΕΔ, η ερευνητική ομάδα βρισκόταν σε τηλεφωνική επαφή με τις/τους εθελόντριες/ντές σε εβδομαδιαία βάση προκειμένου να συζητά και πιθανώς να αναθεωρεί τον χρόνο και τρόπο χορήγησης της ΜΕΔ ώστε να διασφαλίσει ότι είναι συμβατή με τον τρόπο ζωής τους. Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της ελεύθερης διαίτας συνέχισαν να καταναλώνουν την κανονική τους διαίτα. Σε περίπτωση που εκείνες/οι που βρίσκονταν σε αυτή την ομάδα αναζητούσαν διαιτητική συμβουλή η ερευνητική ομάδα τους ενθάρρυνε να συναντήσουν μία/έναν κλινική/ό διαιτολόγο του αντίστοιχου νοσοκομείου ως μέρος της τυπικής θεραπείας.

Αξίζει ακόμη να σημειωθεί ότι, τα άτομα με εγκατεστημένη νόσο Crohn συνέχισαν τη φαρμακευτική τους αγωγή στη συνήθη δοσολογία και μόνο αν

κάποιος/α ανέπτυξε τοξικότητα σχετιζόμενη με τα φάρμακα, τροποποιήθηκε η δοσολογία. Επίσης, σε περίπτωση που η ενεργότητα της νόσου παρουσίασε επιδείνωση κατά τη διάρκεια της μελέτης αυτό καταγράφηκε ως αποτυχία της θεραπείας και τα βιολογικά δείγματα συλλέχθηκαν κατά την αποχώρηση από τη μελέτη.

3.3 Αξιολόγηση

Κατά την ένταξη των ατόμων που πληρούσαν τα κριτήρια στη μελέτη, και αφού παρέιχαν υπογεγραμμένο έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους, διενεργήθηκε μέτρηση βάρους και ύψους και χειροδυναμομέτρηση, ενώ καταγράφηκαν από τους ιατρικούς φακέλους δημογραφικά χαρακτηριστικά, ο φαινότυπος της νόσου, η φαρμακευτική αγωγή και η ενεργότητα της νόσου. Εκτός από το ιατρικό ιστορικό, πραγματοποιήθηκε και συλλογή δειγμάτων (ούρων, αίματος και κοπράνων). Οι ασθενείς με νόσο Crohn των δύο σκελών της παρέμβασης συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων προκειμένου να εκτιμηθούν οι συνήθειες διατροφικές συνήθειες κατά την ένταξη στη μελέτη. Επίσης εκτιμήθηκε η ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων/ουσών με κατάλληλο ερωτηματολόγιο. Όλες οι προαναφερθείσες αξιολογήσεις επαναλήφθηκαν κατά την αξιολόγηση στην 6^η και 12^η εβδομάδα από την ερευνήτρια διαιτολόγο και μέλη των ιατρικών ομάδων των συνεργαζόμενων νοσοκομειακών τμημάτων. Ακόμη, τα άτομα και των δύο ομάδων κατέγραφαν τριήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων για την 1^η, 3^η, και 6^η εβδομάδα της παρέμβασης (δύο καθημερινές και μία ημέρα Σαββατοκύριακου ανά εβδομάδα, συνολικά 9 ημέρες καταγραφής).

3.3.1 Ιατρικό ιστορικό και συλλογή δειγμάτων

Από τους ιατρικούς φακέλους και κατά τη διαδικασία της συνέντευξης συλλέχθηκαν τα ακόλουθα στοιχεία: βασικά κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά [εθνικότητα (ελληνική/άλλη), καπνιστικές συνήθειες (καπνιστές, μη καπνιστές, πρώην καπνιστές), συνοδά νοσήματα, φαρμακευτική αγωγή, ο φαινότυπος της

νόσου (ταξινόμηση κατά Montreal), η φαρμακευτική αγωγή, και η ενεργότητα της νόσου (δείκτες HBI/CDAI).

Αναφορικά με τη συλλογή δειγμάτων που πραγματοποιήθηκε, δείγματα κοπράνων και ούρων συλλέχθηκαν κατά την ένταξη στη μελέτη, στις 3, 6 και 12 εβδομάδες. Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν από τα νοσοκομεία κατά την ένταξη στη μελέτη, και στις 6 και 12 εβδομάδες παρακολούθησης. Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε στο χώρο του εκάστοτε νοσοκομειακού κέντρου έπειτα από νηστεία 12 ωρών, υπό την επίβλεψη του/της υπεύθυνου/ης ιατρού, με άμεση συλλογή και αποθήκευση ορού, πλάσματος και ερυθροκυττάρων σε βαθιά κατάψυξη στους -80°C . Από τις αιματολογικές εξετάσεις αντλήθηκαν δεδομένα σχετικά με βιοχημικές παραμέτρους στο αίμα (αλβουμίνης ορού), παραμέτρους της γενικής αίματος (αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, λευκά αιμοσφαίρια, μέσο όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, αιμοπετάλια, μέσο όγκο αιμοπεταλίων), καθώς και δείκτες φλεγμονής στο αίμα (CRP, ΤΚΕ).

3.3.2 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης

Τα άτομα και των δύο ομάδων κατέγραψαν τη δίαιτά τους μέσω τριήμερων ημερολογίων τροφίμων (δύο καθημερινές και μία μέρα από σαββατοκύριακο) την 1^η, 3^η, και 6^η εβδομάδα της παρέμβασης. Σε κάθε ημέρα καταγραφής τα άτομα κατέγραφαν όλα τα τρόφιμα και ποτά που καταλάωναν μέσα στην ημέρα, καθώς επίσης φωτογράφιζαν τα γεύματα και ροφήματα που καταλάωναν. Αυτό συνέβαλε: α) στην εκτίμηση της συμμόρφωσης στην εντερική διατροφή στην ομάδα ADA+MEΔ και β) στη διερεύνηση τυχόν διαμεσολαβητικής επίδρασης των προσλαμβανομένων θρεπτικών συστατικών και ομάδων τροφίμων στην ανταπόκριση στις δύο παρεμβάσεις. Οι συμμετέχουσες/οντες έλαβαν οδηγίες πώς να καταγράψουν προοπτικά την κατανάλωση τροφής προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υποκαταγραφής της διαιτητικής πρόσληψης. Επίσης, τα άτομα χρησιμοποίησαν τα κινητά του τηλέφωνα προκειμένου να φωτογραφίσουν τα γεύματα που καταλάωναν τις ημέρες που καταγράφουν την πρόσληψή τους και τα έστειλαν μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου στην ερευνητική ομάδα. Η φωτογράφιση των

τροφίμων είχε ως στόχο να βοηθήσει την ερευνητική ομάδα να εκτιμήσει την ποσότητα και το είδος της καταναλισκόμενης τροφής, αυξάνοντας συνεπώς την ακρίβεια της εκτίμησης της διαιτητικής πρόσληψη, όπως έχει και παλαιότερα αποδειχθεί.⁹⁵ Η ανάλυση της διαιτητικής πρόσληψης πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό Nutritionist Pro software (2007, Axxya Systems, Texas, USA).

3.3.3 Αξιολόγηση ποιότητας ζωής

Για την εκτίμηση της ποιότητας της ζωής των ατόμων κατά την ένταξη στη μελέτη, καθώς και στις επαναξιολογήσεις την 6^η και 12^η εβδομάδα χρησιμοποιήθηκε το Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-SIBDQ). Το ερωτηματολόγιο αυτό, όπως αναφέρθηκε, αποτελεί μια σύντομη εκδοχή του IBDQ, η εγκυρότητα του οποίου έχει ελεγχθεί και στον ελληνικό πληθυσμό. Το ερωτηματολόγιο SIBDQ αποτελείται από 10 ερωτήσεις, που ομαδοποιούνται σε τέσσερις διαφορετικές διαστάσεις για τη νόσο (κοινωνική, εντερική, συναισθηματική και συστημική) και αξιολογεί το χρονικό διάστημα των τελευταίων δύο εβδομάδων. Κάθε ερώτηση βαθμολογείται με μια κλίμακα τύπου Likert, που κυμαίνεται από 1 (σοβαρό πρόβλημα) έως 7 (καθόλου πρόβλημα), δίνοντας μια απόλυτη βαθμολογία SIBDQ που κυμαίνεται από 10 (κακή HRQOL) έως 70 (βέλτιστη HRQOL).⁸¹

3.3.4 Ανθρωπομετρία

Σε όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη πραγματοποιήθηκε ανθρωπομετρική αξιολόγηση κατά την ένταξη στη μελέτη, στο μέσο και στο τέλος της (6^η και 12^η εβδομάδα αντίστοιχα). Συγκεκριμένα, το σωματικό βάρος των εθελοντών/ριων μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (Seca Robusta 813, Hamburg, Germany), με ακρίβεια ± 100 γραμμάρια, φορώντας ελαφριά ρούχα, χωρίς υποδήματα, ενώ βρίσκονταν σε κατάσταση νηστείας. Για την εκτίμηση του ύψους των ατόμων χρησιμοποιήθηκε αναστημόμετρο (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,5$ εκατοστά. Η μέτρηση έγινε σε όρθια στάση, χωρίς υποδήματα, με τους ώμους να κρατούνται χαλαροί, τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα και το κεφάλι να είναι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο. Με βάση αυτές τις μετρήσεις υπολογίστηκε ο ΔΜΣ, ο οποίος

προκύπτει από το πηλίκο του βάρους των ατόμων (σε kg) προς το ύψος τους υψωμένο στο τετράγωνο (σε m²). Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση για τον ΔΜΣ του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι εθελόντριες/ες χαρακτηρίστηκαν ως λιποβαρείς για $\Delta\text{Μ}\Sigma < 18,5 \text{ kg/m}^2$, ως άτομα φυσιολογικού βάρους για $18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \Delta\text{Μ}\Sigma < 25 \text{ kg/m}^2$, ως άτομα με υπερβάλλον σωματικό βάρος για $25 \text{ kg/m}^2 \leq \Delta\text{Μ}\Sigma < 30 \text{ kg/m}^2$ και ως άτομα με παχυσαρκία για $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

3.3.5 Αξιολόγηση μυϊκής δύναμης

Η αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της χειροδυναμομέτρησης, με τη χρήση του χειροδυναμόμετρου Saehan.⁹⁶ Για την πραγματοποίηση των μετρήσεων τα άτομα κάθονταν σε σταθερή καρέκλα, με την πλάτη στηριγμένη και τα πόδια επίπεδα στο πάτωμα. Οι ώμοι του/της συμμετέχοντα/ουσας ήταν χαλαροί και ο αγκώνας του υπό εξέταση χεριού ήταν τοποθετημένος σε γωνία 90 μοιρών, με τον καρπό σε ουδέτερη θέση και τον αντίχειρα να δείχνει προς τα πάνω. Η ερευνήτρια πραγματοποίησε σύντομη επίδειξη του τρόπου χρήσης και εξήγησε τα βήματα πριν από την έναρξη. Οι μετρήσεις ξεκίνησαν από το κυρίαρχο χέρι του ατόμου, όπως δηλώθηκε, το οποίο ήταν τοποθετημένο με τον αντίχειρα στη μία πλευρά της λαβής του χειροδυναμόμετρου και τα υπόλοιπα δάχτυλα στην αντίθετη πλευρά. Η βάση του χειροδυναμόμετρου στηριζόταν είτε στην παλάμη της ερευνήτριας είτε στο μηρό του ατόμου, για να σταθεροποιηθεί το βάρος του χειροδυναμόμετρου και να μην επηρεαστεί η μέτρηση. Τα άτομα ενθαρρύνονταν να πιέζουν όσο πιο δυνατά μπορούσαν ή μέχρι να σταματήσει να κινείται η βελόνα. Στη συνέχεια, η ερευνήτρια κατέγραφε την ένδειξη που υπήρχε στο καντράν του χειροδυναμόμετρου, στρογγυλοποιώντας στον πλησιέστερο ακέραιο αριθμό. Αυτή η διαδικασία επαναλήφθηκε και στο αντίθετο χέρι, με τρεις μετρήσεις ανά χέρι, εναλλάσσοντας τις πλευρές μεταξύ κάθε προσπάθειας.⁹⁷

3.4 Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό STATA (statistical software for data science, StataCorp, College Station, TX, USA). Προκειμένου να αξιολογηθεί η κανονικότητα των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kolmogorov Smirnov και γραφήματα (Q-Q plots). Οι συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και παρουσιάζονται ως διάμεσος και 25^ο-75^ο εκατοστημόριο. Ακόμη, οι κατηγορικές μεταβλητές αναφέρονται ως συχνότητες. Για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων (παρέμβασης και ελέγχου) εφαρμόστηκε mixed anova test ή η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U test για τις συνεχείς μεταβλητές και η δοκιμασία Wilcoxon rank test για κατηγορικές μεταβλητές. Οι διαφορές εντός των ομάδων στα διάφορα χρονικά σημεία (αρχή, μέση, τέλος της παρέμβασης) εξετάστηκαν με τη δοκιμασία επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA ή Friedman Test, ανάλογα με τη φύση των δεδομένων. Σε όλες τις αναλύσεις ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν συνολικά 17 άτομα με νόσο Crohn. Τα βασικά περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4.1**. Το δείγμα αποτελούνταν κατά κύριο λόγο από άνδρες (58,8%), με διάμεση ηλικία τα 39,8 έτη, και η πλειοψηφία των ατόμων διαγνώστηκε με νόσο Crohn μεταξύ 16-40 ετών (64,7%). Το σημείο εντοπισμού της νόσου αφορούσε κυρίως τον ειλεό (52,9%) και την ειλεοκολική περιοχή (41,2%), με κυρίως μη-στενωτικό φαινότυπο (64,7%), χωρίς περιπρωκτικές εκδηλώσεις. Η διάμεση τιμή των δεικτών CDAI (207,0 (168,0-231,5)) και HBI (5 (4-7)) κατά την ένταξη στη μελέτη έδειξε μια μέτρια προς σοβαρή ενεργή νόσο. Επιπλέον, τα άτομα είχαν ένα διάμεσο φυσιολογικό ΔΜΣ (24,17 kg/m²) και μυϊκή δύναμη, ενώ το 47,1% είναι ενεργοί/ές καπνιστές/ριες.

Στον **Πίνακα 4.2** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των βασικών περιγραφικών χαρακτηριστικών των ατόμων, μεταξύ της ομάδας που έλαβε ΜΕΔ (n=8) και της ομάδας που έλαβε ελεύθερη δίαιτα (n=9), συνδυαστικά με ADA. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 4.2, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σε κανένα από τα χαρακτηριστικά που αναλύθηκαν, όπως το φύλο, η ηλικία, ο ΔΜΣ, η μυϊκή δύναμη, οι δείκτες ενεργότητας της νόσου (HBI, CDAI), το σημείο εντόπισης και ο φαινότυπος της νόσου.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων των ημερολογίων καταγραφής τροφίμων για κάθε ομάδα παρέμβασης παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4.3**. Η διάμεση τιμή της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης ανά κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων (p=0,279), και η ομάδα παρέμβασης έλαβε συνολικά 1001,55 (904,20-1250,70) kcal από τη μερική εντερική διατροφή. Ορισμένα μακροθρεπτικά συστατικά εμφάνισαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Πιο αναλυτικά, η ομάδα παρέμβασης, φάνηκε ότι κατανάλωνε περισσότερα γραμμάρια και ποσοστό ανά ημέρα από κορεσμένα (p=0,009 και p=0,001, αντίστοιχα) και λιγότερα trans λιπαρά (p=0,046) και συνολικά μονοακόρεστα λιπαρά (ως %) (p=0,021) από την ομάδα ελέγχου. Ακόμη καταγράφηκε και μια τάση τα άτομα της

ομάδας παρέμβασης να καταναλώνουν περισσότερα γραμμάρια υδατανθράκων ανά ημέρα ($p=0,074$), καθώς και συνολικά πολυακόρεστα λιπαρά (ως %) ($p=0,059$).

Πίνακας 4.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά στο σύνολο του δείγματος

	Σύνολο δείγματος (n=17)
Φύλο (άνδρες) (N, %)	10 (58,8)
Ηλικία (έτη)	39,8 (24,0-54,0)
Ηλικία διάγνωσης (N, %)	
<16 ετών (A1)	1 (5,9)
16-40 ετών (A2)	11 (64,7)
>40 ετών (A2)	5 (29,4)
Σημείο εντοπισμού της νόσου (N, %)	
Ειλεός (L1)	9 (52,9)
Κόλον (L2)	1 (5,9)
Ειλεοκολική (L3)	7 (41,2)
Φαινότυπος της νόσου (N, %)	
Μη-στενωτική (B1)	11 (64,7)
Στενωτική (B2)	5 (29,4)
Διεισδυτική/συριγγοποιός (B3)	1 (5,9)
Περιπρωκτική νόσος (N, %)	2 (11,8)
Κάπνισμα (καπνιστές/ριες) (N, %)	8 (47,1)
Βάρος κατά την ένταξη στη μελέτη (kg)	72,4 (62,6-77,3)
ΔΜΣ κατά την ένταξη στη μελέτη (kg/m²)	24,17 (20,9-28,6)
Μυϊκή δύναμη (μέση τιμή, κυρίαρχο χέρι) (kg)	32,0 (21,0-47,5)
Μυϊκή δύναμη (μέγιστη τιμή, κυρίαρχο χέρι) (kg)	36,0 (23,0-48,0)
CDAI κατά την ένταξη στη μελέτη	207,0 (168,0-231,5)
HBI κατά την ένταξη στη μελέτη	5 (4-7)

Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (25^ο-75^ο εκατοστημόριο).
Συντομογραφίες: ΔΜΣ= Δείκτης Μάζας Σώματος, CDAI= Crohn's Disease Activity Index, HBI= Harvey-Bradshaw Index.

Πίνακας 4.2: Περιγραφικά χαρακτηριστικά ανά κατηγορία παρέμβασης

	Μερική εντερική διατροφή (n=8)	Δίαιτα χωρίς περιορισμούς (n=9)	p-value
Φύλο (άνδρες) (N, %)	6 (75,0%)	4 (44,4%)	0,201
Ηλικία (έτη)	38,0 (26,0-54,0)	40,5 (23,5-51,5)	0,685
Ηλικία διάγνωσης (N, %)			0,374
<16 ετών (A1)	1 (12,5)	0 (0,0)	
16-40 ετών (A2)	4 (50,0)	7 (77,8)	
>40 ετών (A2)	3 (37,5)	2 (22,2)	
Σημείο εντοπισμού της νόσου (N, %)			0,549
Ειλεός (L1)	4 (50,0)	5 (55,6)	
Κόλον (L2)	0 (0,0)	1 (9,1)	
Ειλεοκολική (L3)	4 (50,0)	3 (33,3)	
Φαινότυπος της νόσου (N, %)			0,374
Μη-στενωτική (B1)	4 (50,0)	7 (77,8)	
Στενωτική (B2)	3 (37,5)	2 (22,2)	
Διεισδυτική (B3)	1 (12,5)	0 (0,0)	
Περιπρωκτική νόσος (N, %)	0 (0,0)	2 (22,2)	0,156
Κάπνισμα (καπνιστές/ριες) (N, %)	2 (25,0)	3 (33,3)	0,932
Βάρος κατά την έναρξη (kg)	66,95 (62,65-85,2)	74,80 (66,40-76,20)	0,923
ΔΜΣ κατά την έναρξη (kg/m²)	25,34 (19,27-26,88)	23,88 (22,58-29,77)	0,923
Μυϊκή δύναμη (μέγιστη τιμή, μη-κυρίαρχο χέρι) (kg)	41,17 (27,65-44,67)	25,00 (23,33- 35,33)	0,295
Μυϊκή (μέγιστη τιμή, κυρίαρχο χέρι) (kg)	43,0 (29,0-48,0)	28,0 (26,0-36,0)	0,386
CDAI κατά την ένταξη στη μελέτη	207,5 (162,0-261,5)	207,0 (187,0-230,0)	0,923
HBI κατά την ένταξη στη μελέτη	5,0 (4,0-6,5)	5,0 (5,0-7,0)	0,461

Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (25^ο-75^ο εκατοστημόριο).
Συντομογραφίες: ΔΜΣ= Δείκτης Μάζας Σώματος, CDAI= Crohn's Disease Activity Index, HBI= Harvey-Bradshaw Index. p: επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, η σχέση είναι στατιστικά σημαντική για p <0,05, με βάση το Τεστ Mann-Whitney ή Wilcoxon.

Πίνακας 4.3: Μέση ενεργειακή πρόσληψη και πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών βάσει τριήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων (1^η, 3^η και 6^η εβδομάδα παρέμβασης)

	Ομάδα παρέμβασης (n=8)	Ομάδα ελέγχου (n=9)	p-value
Συνολική ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ημέρα)	2434,13 (2009,92-2747,68)	2067,84 (1353,99-2570,08)	0,248
Ενεργειακή πρόσληψη ανά κιλό σωματικού βάρους (g/ημέρα)	35,15 (26,96-40,42)	28,64 (22,67-35,59)	0,279
Ενεργειακή πρόσληψη από τη ΜΕΔ(kcal/ημέρα)	1001,55 (904,20-1250,70)	0,00 (0,00-0,00)	<0,001
Ποσοστό ΜΕΔ ως προς την συνολική ενεργειακή πρόσληψη (%)	41,41 (36,24-50,97)	0,00 (0,00-0,00)	<0,001
Πρωτεΐνη (g/ημέρα)	94,2 (85,8-103,9)	85,0 (53,8-116,2)	0,345
Πρωτεΐνες ανά κιλό σωματικού βάρους(g/ημέρα)	1,46 (1,13-1,56)	1,20 (0,90-1,63)	0,505
Πρωτεΐνη (%)	16,41 (15,27-16,84)	15,95 (15,48-17,44)	<0,999
Υδατάνθρακες (g/ημέρα)	230,2 (219,0-290,3)	188,1 (151,8-242,8)	<u>0,074</u>
Υδατάνθρακες (%)	41,63 (37,83-46,03)	39,68 (34,00-43,52)	0,401
Σάκχαρα (g/ημέρα)	33,6 (24,9-75,2)	49,8 (33,0-73,0)	0,529
Σάκχαρα (%)	6,9 (4,1-9,5)	11,9 (9,2-13,2)	<u>0,093</u>
Φυτικές ίνες (g/ ημέρα)	10,5 (8,6-12,0)	16,9 (10,7-18,1)	0,141
Λιπίδια (g/ημέρα)	111,8 (90,2-126,8)	84,3 (66,9-115,7)	0,221
Λιπίδια (%)	40,45 (39,01-44,15)	42,04 (38,68-44,73)	0,208
Κορεσμένα λιπαρά (g/ημέρα)	44,2 (37,9-47,6)	20,6 (18,5-35,3)	0,001
Κορεσμένα λιπαρά (%)	16,8 (15,3-18,0)	12,3 (9,5-12,5)	0,009
Μονοακόρεστα λιπαρά (g/ημέρα)	33,8 (28,7-50,1)	42,2 (28,8-51,4)	0,600
Μονοακόρεστα λιπαρά (%)	14,1 (11,6-16,5)	18,9 (16,4-21,2)	0,021
Πολυακόρεστα λιπαρά (g/ημέρα)	16,8 (11,0-19,4)	13,9 (10,7-20,6)	0,834
Πολυακόρεστα λιπαρά (%)	5,4 (5,0-6,3)	7,1 (6,0-8,5)	<u>0,059</u>
Trans λιπαρά (g/ημέρα)	0,17 (0,03-0,46)	0,46 (0,33-1,05)	0,046
Αλκοόλ (g/ημέρα)	0,00 (0,00-0,72)	0,47 (0,00-8,08)	0,334

Οι μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (25^ο-75^ο εκατοστημόριο). p: επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, η σχέση είναι στατιστικά σημαντική για p <0,05, με βάση το Matt-Whitney Test. ΜΕΔ: Μερική εντερική διατροφή

Στη συνέχεια, ο **Πίνακας 4.4** συγκρίνει τις διαφορές στην εξέλιξη κλινικών παραμέτρων (ΔΜΣ, μυϊκή δύναμη, HBI, CDAI), μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου κατά την ένταξη στη μελέτη και στις επαναξιολογήσεις στις εβδομάδες 6 και 12. Παρόλο που οι διαφορές εντός κάθε ομάδας δεν ήταν ως επί το πλείστον στατιστικά σημαντικές, η μείωση των δεικτών CDAI και HBI εντός της ομάδας ελέγχου ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,009$ και $p=0,022$ αντίστοιχα). Ωστόσο, η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στις παραπάνω παραμέτρους δεν ήταν σημαντική, υποδεικνύοντας συγκρίσιμη πορεία κλινικής βελτίωσης και στις δύο ομάδες (όλα τα $p>0,05$).

Ολοκληρώνοντας, στον **Πίνακα 4.5** παρουσιάζονται τα ευρήματα της ανάλυσης της σχέσης μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και του ερωτηματολογίου SIBDQ για την ποιότητα ζωής, καθώς και των επιμέρους συνιστωσών του. Η ανάλυση έδειξε ότι δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο συνολικό σκορ του SIBDQ αλλά ούτε και στα επιμέρους σκορ μεταξύ των δύο ομάδων ($p > 0,05$). Μολονότι καταγράφηκε αύξηση στις 12 εβδομάδες στο συνολικό SIBDQ, κατά διάμεση τιμή 14 μονάδες στην ομάδα παρέμβασης, η αύξηση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,251$). Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου υπήρχε σημαντική βελτίωση στο συνολικό SIBDQ μεταξύ αρχικής αξιολόγησης και στις 6 εβδομάδες [42,0 (27,0-45,0) έναντι 53,0 (43,5-56,0), $p=0,006$], ωστόσο δεν φάνηκε σημαντική βελτίωση στις 12 εβδομάδες ($p>0,005$). Επιπλέον, εντός των ομάδων, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ομάδα ελέγχου για τις επιμέρους συνιστώσες των εντερικών και συναισθηματικών συμπτωμάτων του SIBDQ. Ειδικότερα, τα άτομα στην ομάδα ελέγχου στην αρχή της μελέτης είχαν χαμηλότερο σκορ εντερικών συμπτωμάτων [6,0 (6,0, 8,0) έναντι 10,50 (9,50-12,50), $p=0,002$] και συναισθηματικών συμπτωμάτων έναντι των 6 εβδομάδων [12,0 (7,0-13,0) έναντι 16,0 (12,5-19,0), $p=0,001$].

Πίνακας 4.4: Διαφορές σε κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων

	Ομάδα παρέμβασης (n=8)				Ομάδα ελέγχου (n=9)				p-value	p-value *
	baseline	6 ^η εβδ.	12 ^η εβδ.	p-value	baseline	6 ^η εβδ.	12 ^η εβδ.	p-value		
ΔΜΣ (kg/m²)	25,34 (19,27-26,88)	25,99 (21,04-27,38)	25,66 (21,49-26,82)	0,982	23,88 (22,58-29,77)	23,16 (22,23-27,44)	24,13 (22,35-30,91)	0,267	0,931	
Μυϊκή δύναμη (κυρίαρχο χέρι, kg)	43,00 (29,00-48,00)	40,00 (23,00-48,00)	44,00 (26,00-46,00)	0,742	28,00 (26,00-36,00)	33,00 (18,00-42,00)	29,00 (21,00-47,00)	0,747	0,838	
Μυϊκή δύναμη (μη-κυρίαρχο χέρι, kg)	41,17 (27,65-44,67)	39,00 (20,30-44,00)	43,33 (23,00-44,67)	0,144	25,00 (23,33-35,33)	29,00 (15,67-41,34)	27,67 (18,67-45,00)	0,214	0,926	
CDAI	207,50 (162,00-261,50)	158,00 (91,00-206,00)	133,00 (88,00-190,00)	0,742	207,00 (187,00-223,00) †	122,00 (64,00-171,00)	145,00 (82,50-164,00) †	0,009	0,534	
HBI	5,00 (4,00-6,50)	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (2,00-6,00)	0,734	5,00 (5,00-7,00)††	3,00 (1,50-6,00)††	3,50 (2,00-5,50)	0,022	0,671	

*Διαφορές μεταξύ ομάδας παρέμβασης & ελέγχου. †: p=0,056 μεταξύ 0 και 12 εβδ., ††: p=0,076 μεταξύ 0 και 6 εβδ. Οι μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (25^ο-75^ο εκατοστημόριο). Συντομογραφίες: ΔΜΣ= Δείκτης Μάζας Σώματος, CDAI= Crohn's Disease Activity Index, HBI= Harvey-Bradshaw Index. p: επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, η σχέση είναι στατιστικά σημαντική για p <0,05, με βάση το repeated measured ANOVA για τις αναλύσεις εντός της ίδιας ομάδας και το mixed ANOVA, μεταξύ των ομάδων.

Πίνακας 4.5: Ποιότητα ζωής και επιμέρους συνιστώσες

	Ομάδα παρέμβασης (n=8)				Ομάδα ελέγχου (n=9)				
	baseline	6 ^η εβδ.	12 ^η εβδ.	p- value	baseline	6 ^η εβδ.	12 ^η εβδ.	p- value	p- value*
Εντερικά συμπτώματα SIBDQ	9,5 (6,0- 11,5)	12,0 (4,0- 13,0)	9,0 (8,0- 13,0)	0,745	6,0 (6,0- 8,0)†	10,50 (9,50- 12,50)†	8,0 (5,5- 10,0)	0,003	0,971
Συστημικό SIBDQ	7,00 (5,50- 7,50)	7,0 (6,0- 9,0)	10,00 (4,00- 12,00)	0,271	9,00 (4,00- 11,00)	10,0 (4,0- 11,5)	8,50 (7,50- 11,00)	0,491	0,396
Συναισθηματικό SIBDQ	11,5 (7,0- 17,0)	13,0 (11,0- 14,0)	16,0 (9,0- 21,0)	0,160	12,0 (7,0 - 13,0) ††	16,0 (12,5- 19,0) ††	15,50 (9,50- 17,00)	0,001	0,652
Κοινωνικό SIBDQ	18,5 (11,0- 20,5)	17,0 (12,0- 20,0)	18,0 (14,0- 21,0)	0,833	14,0 (7,0- 16,0)	16,5 (13,5- 20,0)	15,0 (11,5- 18,0)	0,150	0,748
Συνολικό SIBDQ	45,0 (34,0- 51,0)	49,0 (33,0- 55,0)	59,0 (33,0 - 64,0)	0,251	42,0 (27,0- 45,0)†††	53,0 (43,5- 56,0)†††	47,0 (37,5 - 57,0)	0,005	0,827

*Διαφορές μεταξύ ομάδας παρέμβασης & ελέγχου.†: p=0,002, ††: p=0,001, †††: p=0,006 μεταξύ 0 και 6 εβδομάδας. Οι μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (25^ο-75^ο εκατοστημόριο). Συντομογραφίες: SIBDQ= Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. p: επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, η σχέση είναι στατιστικά σημαντική για p <0,05, με βάση το repeated measured ANOVA για τις αναλύσεις εντός της ίδιας ομάδας και το mixed ANOVA, μεταξύ των ομάδων.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος Crohn αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διατοιχωματική φλεγμονή του εντέρου, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε τμήμα της γαστρεντερικής οδού και συχνά εκδηλώνεται με εναλλασσόμενες φάσεις κλινικής ύφεσης και έξαρσης.³ Η αιτιοπαθογένεια της παραμένει ασαφής, με την επικρατούσα θεωρία να υποστηρίζει ότι πρόκειται για μια πολυπαραγοντική πάθηση που εμπλέκει περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες, γενετική προδιάθεση, καθώς και την αλληλεπίδραση με τον εντερικό μικροβιόκοσμο.⁵ Επίσης, η νόσος Crohn έχει σημαντικές επιπτώσεις τόσο στην ποιότητα ζωής των ασθενών, όσο και στα συστήματα υγείας, λόγω του υψηλού κόστους φροντίδας και της χρόνιας φύσης της.¹⁵ Στη βιβλιογραφία αναδεικνύεται ότι τα άτομα με νόσο Crohn έχουν χαμηλότερη HRQOL, η οποία επηρεάζεται και από το θεραπευτικό σχήμα.^{15,87} Με βάση τα παραπάνω, δεδομένου ότι οι επιπτώσεις της νόσου Crohn, αλλά και το είδος θεραπειών που ακολουθούν τα άτομα, τα επηρεάζουν καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους, είναι επιτακτική ανάγκη η εύρεση συνδυασμού θεραπειών που θα προάγουν την επαγωγή της ύφεσης, χωρίς να υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ατόμων. Η ΜΕΔ έχει φανεί σε μελέτες ότι μπορεί να επιδράσει θετικά στην επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης σε ενήλικα άτομα με νόσο Crohn, αλλά και στην ποιότητα ζωής, καθώς είναι απλούστερη στην εφαρμογή από την ΑΕΔ. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν αξιολογήσει την επίδραση της ΜΕΔ στην ποιότητα ζωής, και οι υπάρχουσες μελέτες είναι περιορισμένες, πολλές προηγούμενων δεκαετιών, με μεθοδολογικούς περιορισμούς (αναδρομικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης, πιλοτικές μελέτες, μικρό μέγεθος, απουσία ομάδας ελέγχου). Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την επίδραση της διαιτητικής παρέμβασης με ΜΕΔ συνδυαστικά με θεραπεία με βιολογικό παράγοντα (adalimumab) στις κλινικές παραμέτρους (ενεργότητα νόσου, ΔΜΣ, μυϊκή δύναμη) και στην ποιότητα ζωής, σε άτομα με ενεργή νόσο Crohn, στις 6 και 12 εβδομάδες έπειτα από την αρχική αξιολόγηση. Διαπιστώθηκε ότι, παρά την παρατήρηση βελτιώσεων στους κλινικούς δείκτες και στην ποιότητα ζωής, τόσο στην ομάδα παρέμβασης, όσο και στην ομάδα ελέγχου,

δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Παρόλα αυτά, καταγράφηκε σημαντική βελτίωση στους δείκτες ενεργότητας της νόσου (CDAI, HBI) και σε υποκατηγορίες του SIBDQ στην ομάδα ελέγχου.

Σημαντικό σημείο της μελέτης αποτελεί ότι και οι δύο ομάδες παρουσίασαν βελτιώσεις στους δείκτες δραστηριότητας της νόσου κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων. Παρόλα αυτά, η μείωση αυτών των δεικτών (CDAI και HBI) ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στην ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρέμβασης ($p=0,009$ και $p=0,022$, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν κρίθηκαν στατιστικά σημαντικές ($p>0,05$), γεγονός που υποδηλώνει παρόμοιες πορείες κλινικής βελτίωσης. Η μελέτη των Zhou et al.⁶⁹ έδειξε ότι η συνδυαστική θεραπεία adalimumab και εντερικής διατροφής (ΜΕΔ ή ΑΕΔ) οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις των CDAI, SES-CD, CRP και καλπροτεκτίνης, σε αντίθεση με τη μονοθεραπεία adalimumab. Παρόλα αυτά, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο διατροφικών παρεμβάσεων. Αντίστοιχα, τρεις μελέτες σε ενήλικες που εξέτασαν τη ΜΕΔ σε συνδυασμό με IFX έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μία μελέτη 2 εβδομάδων με ΜΕΔ >1500 kcal/ημέρα⁹⁸, δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά έναντι της μονοθεραπείας IFX ή IFX+ολική παρεντερική διατροφή, ενώ μια RCT 16 εβδομάδων με ΜΕΔ 900-1200 kcal/ημέρα⁷⁰ και εντατικοποιημένο IFX έδειξε ύφεση 73% έναντι της μονοθεραπείας IFX. Ωστόσο, η τελευταία διακόπηκε πρόωρα για ηθικούς λόγους. Επιπλέον, άλλη μελέτη κατέγραψε υψηλότερη ανταπόκριση (68% έναντι 32%) με IFX+ΜΕΔ ≥ 900 kcal/ημέρα, κυρίως σε ασθενείς χωρίς συρίγγια.⁹⁹ Συνεπώς, η απουσία σημαντικών βελτιώσεων στην ομάδα ΜΕΔ+ΑΔΑ της παρούσας μελέτης αντιτίθεται σε ορισμένα βιβλιογραφικά ευρήματα, ενώ η μη-υπεροχή της ΜΕΔ έναντι μιας ελεύθερης διαίτας συνάδει με τη διφορούμενη βιβλιογραφία. Απαιτούνται μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές, για να διευκρινιστεί η πιθανή υπεροχή της ΜΕΔ συνδυαστικά με βιολογικούς παράγοντες στην επαγωγή ύφεσης της νόσου Crohn.

Όσον αφορά την ποιότητα ζωής των εθελοντών/τριων όπως αυτή αξιολογήθηκε σε τρία χρονικά σημεία (αρχή, μέση και τέλος της παρέμβασης), η σύγκριση μεταξύ των ομάδων δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, υποδεικνύοντας παρόμοια πορεία βελτίωσης. Τα ευρήματα της μελέτης βρίσκονται σε συμφωνία με

την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Στη μελέτη των Takagi S. και συν.⁹⁰, 26 ενήλικα άτομα με νόσο Crohn σε ύφεση που έλαβαν 50% ΜΕΔ συνδυαστικά με 5-ASA για 13 μήνες, παρουσίασαν μεγαλύτερη αύξηση στη βαθμολογία IBDQ (+14 μονάδες) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε μόνο 5-ASA (+0,4 μονάδες), χωρίς όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ή εντός των ομάδων. Αντίστοιχα, στη μελέτη των Zhou S. και συν.⁶⁹, συμπεριλήφθηκαν άτομα με ενεργή νόσο Crohn και διακρίθηκαν σε τρεις ομάδες για 12 εβδομάδες: μονοθεραπεία με ADA (n=16), ADA συνδυαστικά με ΜΕΔ (n=21) και ADA συνδυαστικά με ΑΕΔ (n=19). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες IBDQ μεταξύ των δύο ομάδων στο τέλος της παρέμβασης ($p>0,05$), αν και οι δύο ομάδες εντερικής διατροφής παρουσίασαν ανοδική τάση στις υποκατηγορίες και στο συνολικό IBDQ. Ωστόσο, η ομάδα ΑΕΔ συνδυαστικά με ADA εμφάνισε σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία του IBDQ σε εντερικά, συναισθηματικά και κοινωνικά συμπτώματα από την έναρξη στην εβδομάδα 12 ($p<0,01$). Από την άλλη, σε μια συγχρονική μελέτη, σε 95 ενήλικα άτομα με νόσο Crohn (ενεργή και σε ύφεση) καταγράφηκε ότι, όσοι/ες έλαβαν ΜΕΔ και είχαν διάρκεια νόσου ≥ 10 έτη εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στην συνολική βαθμολογία IBDQ και τα εντερικά συμπτώματα, συγκριτικά με όσους δεν έλαβαν μονοθεραπεία με ΜΕΔ. Ακόμη, σε άλλες μελέτες^{91,92} φάνηκε ότι εκείνοι/ες που έλαβαν ΜΕΔ για τουλάχιστον 12 εβδομάδες παρουσίασαν σημαντική αύξηση στο συνολικό IBDQ, χωρίς ωστόσο να περιλαμβάνουν ομάδα ελέγχου. Συνολικά, σε όλες τις έρευνες, όπως και στην παρούσα, η παρέμβαση με εντερική διατροφή δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής, ενώ καταγράφεται μια τάση ανοδικής βελτίωσης των βαθμολογιών IBDQ. Τα παραπάνω ευρήματα, υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες, με ικανό αριθμό συμμετεχόντων/ουσών και ομάδα ελέγχου, ώστε να αποσαφηνιστούν τα πιθανά οφέλη της ΜΕΔ ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με βιολογικό παράγοντα.

Η ανάλυση της ενεργειακής πρόσληψης και της πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών ανέδειξε διαφοροποιήσεις μεταξύ των ομάδων. Πιο ειδικά, η ομάδα ΜΕΔ παρουσίασε υψηλότερη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, ενώ η κατανάλωση trans λιπαρών οξέων και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων ήταν χαμηλότερη. Παράλληλα, παρατηρήθηκε τάση για αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων και

μειωμένη πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Αυτές οι διαφοροποιήσεις είναι αναμενόμενες, καθώς το διάλυμα ΜΕΔ που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα παρέμβασης διαφέρει στη σύνθεσή του από μια τυπική διατροφή, επηρεάζοντας έτσι τα ποιοτικά χαρακτηριστικά της διαιτητικής πρόσληψης των ατόμων. Αξιοσημείωτο είναι ακόμη ότι, η συμμόρφωση των ατόμων που συμμετείχαν στην ομάδα παρέμβασης με τη ΜΕΔ ήταν χαμηλότερη από την επιθυμητή. Συγκεκριμένα, η διάμεση πρόσληψη ΜΕΔ ανήλθε στο 41,41% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, ενώ ο στόχος ήταν να υπερβαίνει το 50%. Παρότι η συμμόρφωση των ατόμων στη ΜΕΔ ήταν ικανοποιητική, το γεγονός ότι δεν επιτεύχθηκε ο προκαθορισμένος στόχος (>50%) ενδέχεται να έχει επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης, καθώς υποδηλώνει ότι οι συμμετέχοντες/ουσες δεν ακολούθησαν πλήρως τις διατροφικές οδηγίες.

Στο σημείο αυτό αξίζει να γίνει ξεχωριστή αναφορά στα δυνατά σημεία της μελέτης. Η τρέχουσα μελέτη αποτελεί μια πρωτοποριακή προσπάθεια στον ελληνικό πληθυσμό αξιολόγησης της επίδρασης της ΜΕΔ στην ποιότητα ζωής των ενήλικων ατόμων με νόσο Crohn. Επιλέχθηκε να αξιολογηθούν πολλαπλές κλινικές και διατροφικές παράμετροι, καθώς και η ποιότητα ζωής, σε τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές: κατά την έναρξη και στις 6 και 12 εβδομάδες παρακολούθησης. Ένας τέτοιος σχεδιασμός επέτρεψε την εις βάθος κατανόηση των κλινικών μεταβολών στα αποτελέσματα των ασθενών. Επιπρόσθετα, ο προοπτικός χαρακτήρας της επιτρέπει την πραγματοποίηση συσχετίσεων και η παρουσία ομάδας ελέγχου αποτελεί σημαντικό μεθοδολογικό πλεονέκτημα της. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν καλά χαρακτηρισμένος, καθώς οι συμμετέχοντες/ουσες επιλέχθηκαν βάσει αυστηρών κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού, διασφαλίζοντας την ομοιογένεια ως προς τη διάγνωση και τη φάση της θεραπείας. Αυτό περιορίσε πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, ενισχύοντας την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Ολοκληρώνοντας, η χρήση του SIBDQ, ενός επικαιροποιημένου εργαλείου αξιολόγησης της ποιότητας ζωής για τα άτομα με νόσο Crohn, εξασφαλίζει την ακριβή εκτίμηση και συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων.

Παρόλα αυτά, στη μελέτη εντοπίζονται και ορισμένοι περιορισμοί. Αρχικά, το μικρό μέγεθος του δείγματος ενδεχομένως περιόρισε τη στατιστική της ισχύ, οδηγώντας στην απουσία σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων. Ακόμη, η χρονική περίοδος των 12 εβδομάδων ενδεχομένως να μην ήταν αρκετή για να καταγραφεί η αποτελεσματικότητα της ΜΕΔ και ως προς την ποιότητα ζωής, αλλά και στην διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Επιπρόσθετα, η συμμόρφωση με τη ΜΕΔ, αλλά και η ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη των ατόμων και στις δύο ομάδες ήταν αυτοαναφερόμενες, υποκύπτοντας έτσι σε σφάλματα καταγραφής από τους εθελοντές/ντριες, όπως σφάλματα λήθης και υπό- ή/και υπέρ- καταγραφής. Ωστόσο, τα σφάλματα αυτά περιορίστηκαν, ζητώντας από τους συμμετέχοντες/ουσες να τραβούν φωτογραφίες των γευμάτων τους παράλληλα με τις καταγραφές. Τέλος, ο περιορισμός της μελέτης στον ελληνικό πληθυσμό, και συγκεκριμένα η συμπερίληψη εθελοντών/ντριών αποκλειστικά από επιλεγμένα νοσοκομειακά κέντρα της περιφέρειας Αττικής, περιορίζουν την γενίκευση των ευρημάτων σε άλλους πληθυσμούς και γεωγραφικές τοποθεσίες.

Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να επικεντρωθούν στη διεξαγωγή μελετών μεγαλύτερης κλίμακας και πολυκεντρικού χαρακτήρα, ώστε να προκύψουν πιο ολοκληρωμένα συμπεράσματα. Η κατανόηση του πώς η ΜΕΔ συμβάλλει στη μακροχρόνια διατήρηση της ύφεσης και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της καθημερινότητας των ασθενών που ζουν με μία χρόνια νόσο, όπως η νόσος Crohn. Επιπλέον, η διερεύνηση των βιολογικών μηχανισμών που υποστηρίζουν τη δράση της ΜΕΔ, με έμφαση στον εντερικό μικροβιόκοσμο, θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντικές ανακαλύψεις. Ακόμη, πρέπει σε μελλοντικές μελέτες να αποσαφηνιστεί το χρονικό διάστημα που απαιτείται η χορήγηση της ΜΕΔ, προκειμένου να σημειωθούν σημαντικές κλινικές βελτιώσεις, όσον αφορά την ενεργότητα της νόσου, αλλά και τις παραμέτρους της ποιότητας ζωής.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε κάποιο πλεονέκτημα χορήγησης ΜΕΔ, παράλληλα με βιολογικό παράγοντα, σε δείκτες κλινικούς και σχετιζόμενους με την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο τα ευρήματα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kotlyar DS, Blonski WC, Lichtenstein GR. Chapter 338 - Advances in Understanding the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. In: Bradshaw RA, Dennis EA, eds. *Handbook of Cell Signaling (Second Edition)*. Academic Press; 2010:2945-2957. doi:10.1016/B978-0-12-374145-5.00338-7
2. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2002;347(6):417-429. doi:10.1056/NEJMra020831
3. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1
4. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57. doi:10.1016/j.disamonth.2017.07.001
5. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *The Lancet*. 2024;403(10432):1177-1191. doi:10.1016/S0140-6736(23)02586-2
6. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023;13(3):e065186. doi:10.1136/bmjopen-2022-065186
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
8. Zhang Y, Chu X, Wang L, Yang H. Global patterns in the epidemiology, cancer risk, and surgical implications of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep*. 2023;12:goae053. doi:10.1093/gastro/goae053
9. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17-30. doi:10.1016/S2468-1253(19)30333-4
10. Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*. 2020;16(1):38-51. doi:10.1080/15548627.2019.1635384
11. Aniwaniwan S, Harmsen WS, Tremaine WJ, Loftus EV. Incidence of inflammatory bowel disease by race and ethnicity in a population-based inception cohort from 1970 through 2010. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;12:175628481982769. doi:10.1177/1756284819827692
12. Michail S, Bultron, Depaolo W. Genetic variants associated with Crohn's disease. *Appl Clin Genet*. Published online July 2013:25. doi:10.2147/TACG.S33966
13. Garza-Hernandez D, Sepulveda-Villegas M, Garcia-Pelaez J, et al. A systematic review and functional bioinformatics analysis of genes associated with Crohn's disease identify more than 120 related genes. *BMC Genomics*. 2022;23(1):302. doi:10.1186/s12864-022-08491-y
14. the International IBD Genetics Consortium, Chen GB, Lee SH, et al. Performance of risk prediction for inflammatory bowel disease based on genotyping platform and genomic risk score method. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):94.

- doi:10.1186/s12881-017-0451-2
15. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2020;6(1):22. doi:10.1038/s41572-020-0156-2
 16. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2022;10(10):1047-1053. doi:10.1002/ueg2.12319
 17. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-1471. doi:10.4065/81.11.1462
 18. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):717-725. doi:10.1016/j.crohns.2014.02.002
 19. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3):647-659.e4. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.016
 20. Kondo K, Ohfuji S, Watanabe K, et al. The association between environmental factors and the development of Crohn's disease with focusing on passive smoking: A multicenter case-control study in Japan. Ramagopalan SV, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(6):e0216429. doi:10.1371/journal.pone.0216429
 21. Gerasimidis K, Godny L, Sigall-Boneh R, Svolos V, Wall C, Halmos E. Current recommendations on the role of diet in the aetiology and management of IBD. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(2):160-167. doi:10.1136/flgastro-2020-101429
 22. Khalili H, Håkansson N, Chan SS, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut*. 2020;69(9):1637-1644. doi:10.1136/gutjnl-2019-319505
 23. Racine A, Carbonnel F, Chan SSM, et al. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):345-354. doi:10.1097/MIB.0000000000000638
 24. Narula N, Wong ECL, Dehghan M, et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *BMJ*. Published online July 14, 2021:n1554. doi:10.1136/bmj.n1554
 25. Laudisi F, Stolfi C, Monteleone G. Impact of Food Additives on Gut Homeostasis. *Nutrients*. 2019;11(10):2334. doi:10.3390/nu11102334
 26. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, et al. Antibiotics Associated With Increased Risk of New-Onset Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728-1738. doi:10.1038/ajg.2014.246
 27. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association Between the Use of Antibiotics in the First Year of Life and Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2687-2692. doi:10.1038/ajg.2010.398
 28. Bernstein CN, Burchill C, Targownik LE, Singh H, Roos LL. Events Within the First Year of Life, but Not the Neonatal Period, Affect Risk for Later Development of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2190-2197.e10. doi:10.1053/j.gastro.2019.02.004
 29. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol*

- Hepatol.* 2017;29(9):1064-1070. doi:10.1097/MEG.0000000000000915
30. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2394-2400. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x
 31. Pasvol TJ, Bloom S, Segal AW, Rait G, Horsfall L. Use of contraceptives and risk of inflammatory bowel disease: a nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(3):318-326. doi:10.1111/apt.16647
 32. Ananthakrishnan AN. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):350. doi:10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007
 33. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(11):1428-1439. doi:10.1111/apt.14606
 34. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;124(1):40-46. doi:10.1053/gast.2003.50021
 35. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The Risk of Developing Crohn's Disease After an Appendectomy: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2925-2931. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x
 36. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(4):205-217. doi:10.1038/nrgastro.2015.34
 37. Sun W, Han X, Wu S, Yang C. Tonsillectomy and the risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(6):1085-1094. doi:10.1111/jgh.13273
 38. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: Prolonged Symptoms Before Diagnosis—How Much Is Irritable Bowel Syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(5):614-620. doi:10.1016/j.cgh.2006.03.003
 39. Hong SM, Baek DH. Diagnostic Procedures for Inflammatory Bowel Disease: Laboratory, Endoscopy, Pathology, Imaging, and Beyond. *Diagnostics.* 2024;14(13):1384. doi:10.3390/diagnostics14131384
 40. Cross E, Saunders B, Farmer AD, Prior JA. Diagnostic delay in adult inflammatory bowel disease: A systematic review. *Indian J Gastroenterol.* 2023;42(1):40-52. doi:10.1007/s12664-022-01303-x
 41. Basaranoglu M, Sayilir A, Demirbag AE, Mathew S, Ala A, Senturk H. Seasonal clustering in inflammatory bowel disease: a single centre experience. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(6):877-881. doi:10.1586/17474124.2015.1025054
 42. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144-164K. doi:10.1093/ecco-jcc/jyy113
 43. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):444-454. doi:10.1038/ajg.2015.6

44. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(6):489-526. doi:10.1007/s00535-021-01784-1
45. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(8):548-558. doi:10.1016/S2468-1253(18)30161-4
46. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology.* 2017;152(3):497-514. doi:10.1053/j.gastro.2016.12.032
47. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1680-1713. doi:10.1016/j.cgh.2019.02.043
48. Wr B, Jm B, Jw S, F K. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70(3). Accessed October 13, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1248701/>
49. Harvey RF, Bradshaw JM. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. *The Lancet.* 1980;315(8167):514. doi:10.1016/S0140-6736(80)92767-1
50. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
51. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481-517. doi:10.1038/ajg.2018.27
52. Ponsioen CY, De Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(11):785-792. doi:10.1016/S2468-1253(17)30248-0
53. Bischoff SC, Bager P, Escher J, et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2023;42(3):352-379. doi:10.1016/j.clnu.2022.12.004
54. Halmos EP, Godny L, Vanderstappen J, Sarbagili-Shabat C, Svolos V. Role of diet in prevention versus treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Frontline Gastroenterol.* 2024;15(3):247-257. doi:10.1136/flgastro-2023-102417
55. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease - Narula, N - 2018 | Cochrane Library. Accessed October 21, 2024. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000542.pub3/full>
56. Hashash JG, Elkins J, Lewis JD, Binion DG. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2024;166(3):521-532. doi:10.1053/j.gastro.2023.11.303
57. Gkikas K, Svolos V, Hansen R, Russell RK, Gerasimidis K. Take-Home Messages from 20 Years of Progress in Dietary Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Ann Nutr Metab.* 2023;79(6):476-484. doi:10.1159/000535007

58. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):440-450.e8. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.021
59. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10114):2779-2789. doi:10.1016/S0140-6736(17)32641-7
60. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease: Review: loss of response to anti-TNF in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):987-995. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x
61. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, et al. Effectiveness and Safety of Immunomodulators With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(7):1293-1301.e5. doi:10.1016/j.cgh.2015.02.017
62. Jatkowska A, White B, Jaskolski P, et al. Perceptions Toward Established and Novel Dietary Therapies for Crohn's Disease Management Among Adult Patients: Results From a Questionnaire Survey. *Crohns Colitis* 360. 2024;6(1):otae008. doi:10.1093/crocol/otae008
63. Di Caro S, Fragkos KC, Keetarut K, et al. Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: Toward a Paradigm Shift. *Nutrients*. 2019;11(9):2222. doi:10.3390/nu11092222
64. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of Elemental Diet on Mucosal Inflammation in Patients with Active Crohn's Disease: Cytokine Production and Endoscopic and Histological Findings: *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(6):580-588. doi:10.1097/01.MIB.0000161307.58327.96
65. Fell, Paintin, Arnaud-Battandier, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(3):281-289. doi:10.1046/j.1365-2036.2000.00707.x
66. Quince C, Ijaz UZ, Loman N, et al. Extensive Modulation of the Fecal Metagenome in Children With Crohn's Disease During Exclusive Enteral Nutrition. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(12):1718-1729. doi:10.1038/ajg.2015.357
67. MacLellan A, Connors J, Grant S, Cahill L, Langille M, Van Limbergen J. The Impact of Exclusive Enteral Nutrition (EEN) on the Gut Microbiome in Crohn's Disease: A Review. *Nutrients*. 2017;9(5):447. doi:10.3390/nu9050447
68. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial Enteral Nutrition with a Crohn's Disease Exclusion Diet Is Effective for Induction of Remission in Children and Young Adults with Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1353-1360. doi:10.1097/MIB.0000000000000110
69. Zhou S, Huang Z, Hou W, Lin Y, Yu J. Prospective study of an adalimumab combined with partial enteral nutrition in the induction period of Crohn's disease. *Inflamm Res*. 2024;73(2):199-209. doi:10.1007/s00011-023-01828-7
70. Hisamatsu T, Kunisaki R, Nakamura S, et al. Effect of elemental diet combined with infliximab dose escalation in patients with Crohn's disease with loss of response to infliximab: CERISIER trial. *Intest Res*. 2018;16(3):494. doi:10.5217/ir.2018.16.3.494
71. Nardone OM, Calabrese G, La Mantia A, et al. Effectiveness of Partial Enteral Nutrition as Add-On to Biologics in Patients With Refractory and Difficult-to-Treat

- Crohn's Disease: A Pilot Study. *Crohns Colitis* 360. 2024;6(1):otae011. doi:10.1093/crocol/otae011
72. González-Torres L, Moreno-Álvarez A, Fernández-Lorenzo AE, Leis R, Solar-Boga A. The Role of Partial Enteral Nutrition for Induction of Remission in Crohn's Disease: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(24):5263. doi:10.3390/nu14245263
 73. Yang H, Feng R, Li T, et al. Systematic review with meta-analysis of partial enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease. *Nutr Res*. 2020;81:7-18. doi:10.1016/j.nutres.2020.06.006
 74. Jatkowska A, White B, Gkikas K, Seenan JP, MacDonald J, Gerasimidis K. Partial Enteral Nutrition in the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. Published online November 20, 2024;jjae177. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae177
 75. Hirai F, Ishihara H, Yada S, et al. Effectiveness of Concomitant Enteral Nutrition Therapy and Infliximab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease in Adults. *Dig Dis Sci*. 2013;58(5):1329-1334. doi:10.1007/s10620-012-2374-2
 76. Kamata N, Oshitani N, Watanabe K, et al. Efficacy of Concomitant Elemental Diet Therapy in Scheduled Infliximab Therapy in Patients with Crohn's Disease to Prevent Loss of Response. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1382-1388. doi:10.1007/s10620-014-3493-8
 77. Nguyen DL, Palmer LB, Nguyen ET, McClave SA, Martindale RG, Bechtold ML. Specialized enteral nutrition therapy in Crohn's disease patients on maintenance infliximab therapy: a meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol*. 2015;8(4):168-175. doi:10.1177/1756283X15578607
 78. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(9):1603-1609. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01323.x
 79. Hodgson H. Assessment of drug therapy in inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14(2):159-170. doi:10.1111/j.1365-2125.1982.tb01957.x
 80. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;96(3):804-810.
 81. Jowett SL, Seal CJ, Barton JR, Welfare MR. The short inflammatory bowel disease questionnaire is reliable and responsive to clinically important change in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2921-2928. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.04682.x
 82. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-483.
 83. Drossman DA, Li Z, Leserman J, Patrick DL. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J Clin Gastroenterol*. 1992;15(2):104-112. doi:10.1097/00004836-199209000-00005
 84. Drossman DA, Leserman J, Li ZM, Mitchell CM, Zagami EA, Patrick DL. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom Med*. 1991;53(6):701-712. doi:10.1097/00006842-199111000-00010
 85. Farmer RG, Easley KA, Farmer JM. Quality of life assessment by patients with inflammatory bowel disease. *Cleve Clin J Med*. 1992;59(1):35-42. doi:10.3949/ccjm.59.1.35
 86. Martin A, Leone L, Fries W, Naccarato R. Quality of life in inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol*. 1995;27(8):450-454.

87. Bernklev T, Jahnsen J, Schulz T, et al. Course of disease, drug treatment and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease 5 years after initial diagnosis: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(10):1037-1045. doi:10.1097/00042737-200510000-00006
88. Li Q, Wang J. The Application and Mechanism Analysis of Enteral Nutrition in Clinical Management of Chronic Diseases. *Nutrients*. 2025;17(3):450. doi:10.3390/nu17030450
89. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric Diet Alone Versus Corticosteroids in the Treatment of Active Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Controlled Open-Label Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):744-753. doi:10.1016/j.cgh.2006.03.010
90. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, et al. Quality of life of patients and medical cost of "half elemental diet" as maintenance therapy for Crohn's disease: Secondary outcomes of a randomised controlled trial. *Dig Liver Dis*. 2009;41(6):390-394. doi:10.1016/j.dld.2008.09.007
91. Szczubetek M, Pomorska K, Korólczyk-Kowalczyk M, Lewandowski K, Kaniewska M, Rydzewska G. Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients. *Nutrients*. 2021;13(11):4112. doi:10.3390/nu13114112
92. Wiese DM, Lashner BA, Lerner E, DeMichele SJ, Seidner DL. The Effects of an Oral Supplement Enriched With Fish Oil, Prebiotics, and Antioxidants on Nutrition Status in Crohn's Disease Patients. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(4):463-473. doi:10.1177/0884533611413778
93. Kuriyama M, Kato J, Morimoto N, et al. Enteral nutrition improves health-related quality of life in Crohn's disease patients with long disease duration. *Hepatology*. 2009;56(9):321-327.
94. Bountziouka V, Bathrellou E, Giotopoulou A, et al. Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: Methodological considerations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(8):659-667. doi:10.1016/j.numecd.2010.10.015
95. Naaman R, Parrett A, Bashawri D, et al. Assessment of Dietary Intake Using Food Photography and Video Recording in Free-Living Young Adults: A Comparative Study. *J Acad Nutr Diet*. 2021;121(4):749-761.e1. doi:10.1016/j.jand.2020.09.040
96. Windsor JA, Hill GL. Grip strength: A measure of the proportion of protein loss in surgical patients. *J Br Surg*. 1988;75(9):880-882. doi:10.1002/bjs.1800750917
97. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40(4):423-429. doi:10.1093/ageing/afr051
98. Matsumoto T, Iida M, Kohgo Y, et al. Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(12):1423-1430. doi:10.1080/00365520510023639
99. Tanaka T, Takahama K, Kimura T, et al. Effect of concurrent elemental diet on infliximab treatment for Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(7):1143-1149. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04317.x
100. Saro C, Ceballos D, Muñoz F, et al. Clinical status, quality of life, and work productivity in Crohn's disease patients after one year of treatment with adalimumab. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2016;109.

doi:10.17235/reed.2016.4600/2016

101. Marín-Jiménez I, Acosta MB de, Esteve M, et al. Rapidity of clinical response to adalimumab and improvement of quality of life in luminal Crohn's disease: RAPIDA study. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed.* 2022;45(3):165-176. doi:10.1016/j.gastre.2021.04.007
102. Adalimumab maintenance therapy improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(3):129-129. doi:10.1038/ncpgasthep1350