



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η προγνωστική αξία της βιταμίνης D στη νόσο Crohn και στην
ελκώδη κολίτιδα**

Ελένη Χατζηλαζαρίδου

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

**The prognostic value of vitamin D in Crohn's disease and ulcerative
colitis**

Περίληψη

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου είναι χρόνιες διαταραχές που χαρακτηρίζονται από επεισόδια έξαρσης και ύφεσης ενώ εμφανίζουν αυξανόμενο επιπολασμό τις τελευταίες δεκαετίες. Η βιταμίνη D εμπλέκεται στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού, βελτιώνοντας τις λειτουργίες φραγμού και την εντερική μικροχλωρίδα. Η βιταμίνη D ήταν παραδοσιακά γνωστή για το ρόλο της στον μεταβολισμό των οστών, νεότερα δεδομένα ωστόσο την εμπλέκουν στη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Τα αναδυόμενα στοιχεία υποδηλώνουν περαιτέρω ότι η βιταμίνη D μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια και τη δραστηριότητα των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Μελέτες έχουν παρατηρήσει ότι τα υψηλά επίπεδα αυτής της βιταμίνης μειώνουν τη συχνότητα των υποτροπών και βελτιώνουν την κλινική εξέλιξη της νόσου. Άλλες μελέτες βρήκαν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D μεταξύ των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου ιδιαίτερα σε συνθήκες ενεργότητας της νόσου, υπονοώντας ότι η βιταμίνη D επηρέασε τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Αυτές οι μελέτες ωστόσο δεν έχουν τεκμηριώσει την ανεπάρκεια βιταμίνης D ως αιτία ή αποτέλεσμα των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου στους ανθρώπους. Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης ήταν να αναλυθούν τα στοιχεία σχετικά με την προγνωστική αξία της βιταμίνης D στη νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα.

Abstract

Inflammatory bowel disease is a chronic disorder characterized by episodes of exacerbation and remission, the global incidence of which has increased in recent decades. Vitamin D is involved in immune regulation, improving barrier functions and intestinal microflora. Vitamin D has traditionally been known for its role in bone metabolism, but more recently it has been implicated in immune function. Emerging evidence further suggests that vitamin D may be involved in the pathogenesis and activity of inflammatory bowel disease. Studies have observed that high levels of this vitamin reduce the frequency of relapses and improve the clinical course of the disease. Other studies found lower vitamin D levels among IBD patients, particularly in conditions of increased disease activity, suggesting that vitamin D influenced IBD. These studies, however, have not established vitamin D deficiency as a cause or effect of IBD in humans. The aim of this review was to analyze the evidence on vitamin D supplementation in adult patients with inflammatory bowel disease.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	6
2. Βιταμίνη D.....	6
2.1 Ιστορική αναδρομή	7
2.2 Σύνθεση και μεταβολισμός	9
2.3 Δράση και κλινική σημασία βιταμίνης D	12
2.4 Πηγές βιταμίνης D	14
2.5 Αίτια έλλειψης βιταμίνης D. Ενδείξεις για έλεγχο.....	16
2.6 Υποβιταμίνωση D	17
3. Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ).....	17
3.1 Νόσος Crohn.....	18
3.1.1 Κλινική εικόνα και μορφές	20
3.1.2 Επιδημιολογία	20
3.1.3 Γενετικοί-περιβαλλοντικοί παράγοντες	22
3.1.4 Διάγνωση	27
3.1.5 Συμπτώματα	29
3.1.6 Θεραπεία.....	31
3.2 Ελκώδης κολίτιδα	33
3.2.1 Κλινική εικόνα και μορφές	34
3.2.2 Επιδημιολογία	35
3.2.3 Αιτιολογία	36
3.2.4 Διάγνωση	36
3.2.5 Συμπτώματα	39
3.2.6 Θεραπεία.....	40
4. Μεθοδολογία	40
5. Συσχέτιση της βιταμίνης D με την νόσο Crohn και την ελκώδη κολίτιδα	42
5.1 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με έλλειψη βιταμίνης D στα ΙΦΝΕ.....	42
5.2 Σχέση βιταμίνης D και κλινικο-βιολογικές και ενδοσκοπικές μεταβλητές στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ)	44
5.3 Η βιταμίνη D ως θεραπευτικός παράγοντας στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ)	45
6. Συμπεράσματα	47
Βιβλιογραφία.....	49

1. Εισαγωγή

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι χρόνιες υποτροπιάζουσες διαταραχές που χαρακτηρίζονται κυρίως από επεισόδια έξαρσης και ύφεσης των συμπτωμάτων. Τα πιο συχνά συμπτώματά τους είναι διάρροια, αιμορραγία από το κατώτερο γαστρεντερικό, κοιλιακό άλγος, πυρετός, κόπωση και απώλεια βάρους. Οι δύο κύριες μορφές είναι η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. Η παγκόσμια επίπτωση αυτής της παθολογίας έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (Meligrana, N. E., et al 2019).

Η βιταμίνη D είναι ένα λιποδιαλυτό βιομόριο απαραίτητο για την ανθρώπινη υγεία, καθώς συμμετέχει σε μεγάλο αριθμό βιοχημικών και φυσιολογικών διεργασιών στο σώμα, όντας ευρέως αναγνωρισμένη για τη συμμετοχή της στο μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου. Η βιταμίνη D είναι ευρέως παρούσα στους ιστούς, η οποία λαμβάνεται μέσω της έκθεσης του δέρματος στο υπεριώδες φως από τον ήλιο και μέσω της διατροφικής πρόσληψης. Οι κύριες πηγές αυτής της θρεπτικής ουσίας είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα, οι κρόκοι αυγών, το κόκκινο κρέας και τα ψάρια (Leskovaar, D., et al 2018).

Μερικές μελέτες παρατήρησαν ότι η βιταμίνη D εμπλέκεται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης, βελτιώνοντας τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του παχέος εντέρου και τις λειτουργίες του εντερικού φραγμού, παίζοντας σημαντικό ρόλο στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Διάφορες μελέτες έχουν παρατηρήσει ότι τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό μειώνουν τη συχνότητα των υποτροπών της κλινικής εικόνας (Yamamoto, E., & Jørgensen, T. N. 2019; Garcia, P. M., et al 2020). Έχει παρατηρηθεί ότι η ανεπάρκεια αυτού του βιομορίου αυξάνει τον κίνδυνο κλινικής υποτροπής και επανενεργοποίησης των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Λόγω των παραπάνω, ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D είναι σημαντική για τη θεραπεία τους, βελτιώνοντας την κλινική εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, τα βέλτιστα όρια για τη συμπλήρωση αυτής της βιταμίνης δεν είναι απολύτως σαφή (Parizadeh, S. M., et al 2019; Nielsen, O. H., et al 2019; Fletcher, J., et al 2019).

2. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D ξεχωρίζει για τους διαφορετικούς της ρόλους στο σώμα, όπως η ομοιοστάση του ασβεστίου και η άσκηση δράσης ως προορμόνης, μεταξύ άλλων λειτουργιών. Από μοριακή άποψη, η βιταμίνη D εμφανίζεται ως εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₂) και χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₃). Η τελευταία είναι η κύρια πηγή βιταμίνης D στη φύση, καθώς μπορεί να συντεθεί, ενδογενώς, από το

υπεριώδες φως του ήλιου. Επιπλέον, λαμβάνεται εξωγενώς, μέσω της διατροφικής πρόσληψης, αντιπροσωπεύοντας το 20% των ημερήσιων αναγκών (Leskonar, D., et al 2018) .

Η κατάσταση της βιταμίνης D στο σώμα προσδιορίζεται με τη μέτρηση της συγκέντρωσης της 25-υδροξυβιταμίνης D στο πλάσμα, η οποία υποδεικνύει τα φυσιολογικά επίπεδα που απαιτούνται για την αποφυγή δηλητηρίασης και τη διατήρηση των αποθεμάτων παραθορμόνης (Hin, H., et al 2017). Σύμφωνα με την πλειονότητα των διεθνών επιστημονικών εταιρειών που ειδικεύονται στο θέμα:

- ✚ Επίπεδα μεταξύ 30 και 50 νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (75 έως 125 νανογραμμάρια ανά λίτρο) αντιστοιχούν σε επάρκεια.
- ✚ 20 έως 30 νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (50 έως 75 νανογραμμάρια ανά λίτρο), ανεπάρκεια.
- ✚ Λιγότερο από 20 νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (λιγότερο από 50 nmol ανά λίτρο), ανεπάρκεια.
- ✚ 50 έως 150 νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (75 έως 375 νανογραμμάρια ανά λίτρο), υπερβολική δόση.
- ✚ Πάνω από 150 έως 200 νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (πάνω από 375 έως 500 nmol ανά λίτρο), μέθη.

2.1 Ιστορική αναδρομή

Η ηλιακή έκθεση ήταν πάντα πηγή ενέργειας για την τροφική αλυσίδα. Το θαλάσσιο φυτοπλαγκτόν έχει ήδη μετατρέψει την ηλιακή ενέργεια σε σάκχαρα μέσω της φωτοσύνθεσης εκατοντάδες εκατομμύρια χρόνια πριν. Έχει παρατηρηθεί ότι είδη φυτοπλαγκτόν που έχουν παραμείνει αναλλοίωτα στη Θάλασσα των Σαργασσών για περισσότερα από 500 εκατομμύρια χρόνια εμφανίζουν υψηλές συγκεντρώσεις εργοστερόλης (πρόδρομος της βιταμίνης D₂) (Holick, 2011).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι αυτός ο τύπος οργανισμών, όταν εκτίθεται σε προσομοίωση ηλιακού φωτός, παράγει βιταμίνη D₂, μπορεί να συναχθεί ότι η βιταμίνη D είναι πιθανώς μια από τις παλαιότερες ορμόνες, που υπάρχει εδώ και τουλάχιστον 500 εκατομμύρια χρόνια. Σε αυτό το πλαίσιο, ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη D (η οποία αντιπροσώπευε το 1% του συνολικού ξηρού βάρους αυτών των οργανισμών) θα είχε προστατευτικό ρόλο για τα πιο ευαίσθητα μακρομόρια (πρωτεΐνες, RNA και DNA) που λειτουργούν ως υπεριώδης οθόνη. Με αυτόν τον τρόπο, η αποτελεσματική απορρόφηση του φάσματος της υπεριώδους ακτινοβολίας από την εργοστερόλη (280-320 nm) προστάτεψε τα βασικά μακρομόρια του εσωτερικού του κυττάρου από βλάβες (Holick et al, 1989).

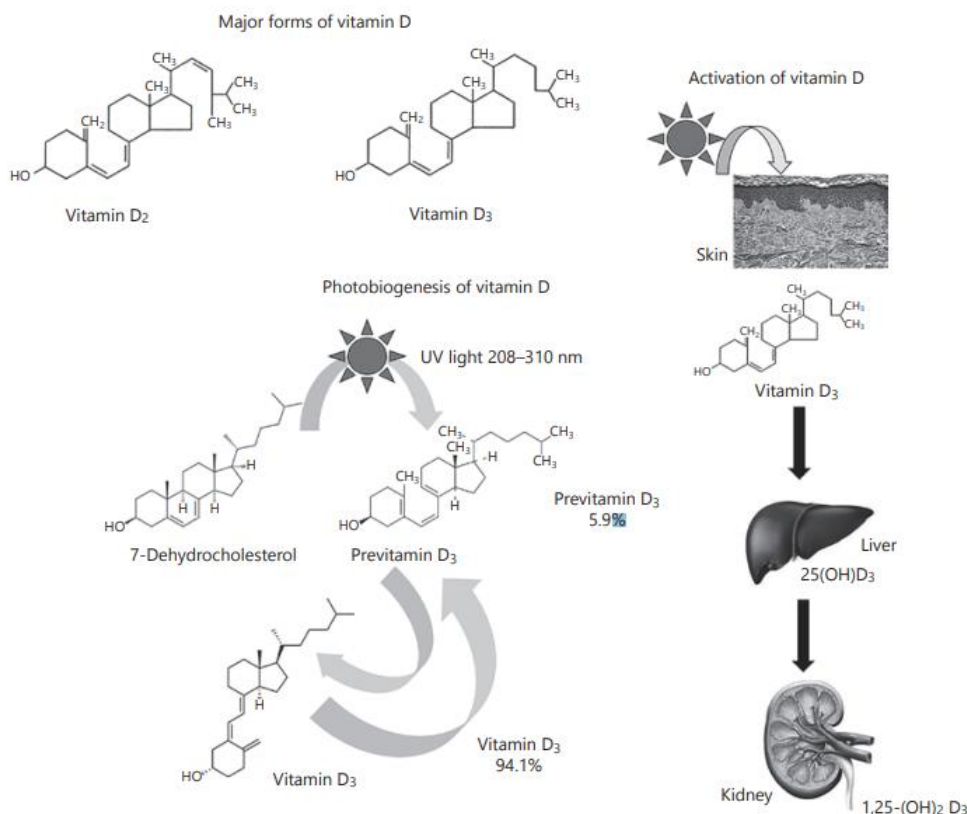
Η εξέλιξη των μονοκύτταρων οργανισμών προς πιο σύνθετες μορφές ζωής και, τέλος, η ανάπτυξη των σπονδυλωτών, έδωσε τη δυνατότητα σε πολλά είδη να εγκαταλείψουν τον ωκεανό και να εκμεταλλευτούν τους πόρους της γης. Ωστόσο, στην στεριά αυτά τα είδη αντιμετώπισαν το πρόβλημα της απόκτησης του ασβεστίου που απαιτείται για τη διατήρηση ενός υγιούς σκελετού, σε ένα περιβάλλον πιο εχθρικό από τον ωκεανό. Για λόγους που δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί, ήταν η έκθεση στον ήλιο στο δέρμα των πρώτων σπονδυλωτών που επέτρεψε την παραγωγή βιταμίνης D, η οποία εξασφάλιζε αποτελεσματική απορρόφηση του διατροφικού ασβεστίου (Holick, 2011).

Η πρόσκρουση στη Γη ενός αστεροειδούς πριν από 65 εκατομμύρια χρόνια άλλαξε ριζικά τις συνθήκες του πλανήτη και ξεκίνησε την εξαφάνιση των δεινοσαύρων. Το παγκόσμιο σκοτάδι όχι μόνο αποδεκάτισε τη ζωή των φυτών αλλά επίσης παρενέβη στη σύνθεση της βιταμίνης D. Αυτό ήταν το κλειδί για τη διατήρηση του ισχυρού οστικού σκελετού ορισμένων δεινοσαύρων, της φυσιολογικής γυναικείας πυελικής δομής ή του επαρκούς σχηματισμού αυγών, βασικές πτυχές για τις αναπαραγωγικές εργασίες (Holick, 2011).

Τα μικρά τρωκτικά γλίτωσαν από τη λεία των δεινοσαύρων χάρη στη νυχτερινή τους ζωή. Με αυτόν τον τρόπο ανέπτυξαν έναν σκελετό που δεν απαιτούσε τη συμμετοχή της βιταμίνης D. Τα νυχτόβια τρωκτικά επιβίωσαν και αυξήθηκαν σε μέγεθος. Καθώς αυτά τα τρωκτικά εκτέθηκαν στο φως του ήλιου, άρχισαν να παράγουν βιταμίνη D, η οποία τελικά έγινε το κλειδί για την ανάπτυξη και τη συντήρηση του σκελετού των θηλαστικών (Holick, 2003).

Έτσι, η βιταμίνη D έχει εξελιχθεί εδώ και εκατομμύρια χρόνια και παίζει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη των σπονδυλωτών όχι μόνο για τον μεταβολισμό των οστών τους αλλά και για τη συνολική υγεία και ευεξία τους (Holick, 2011).

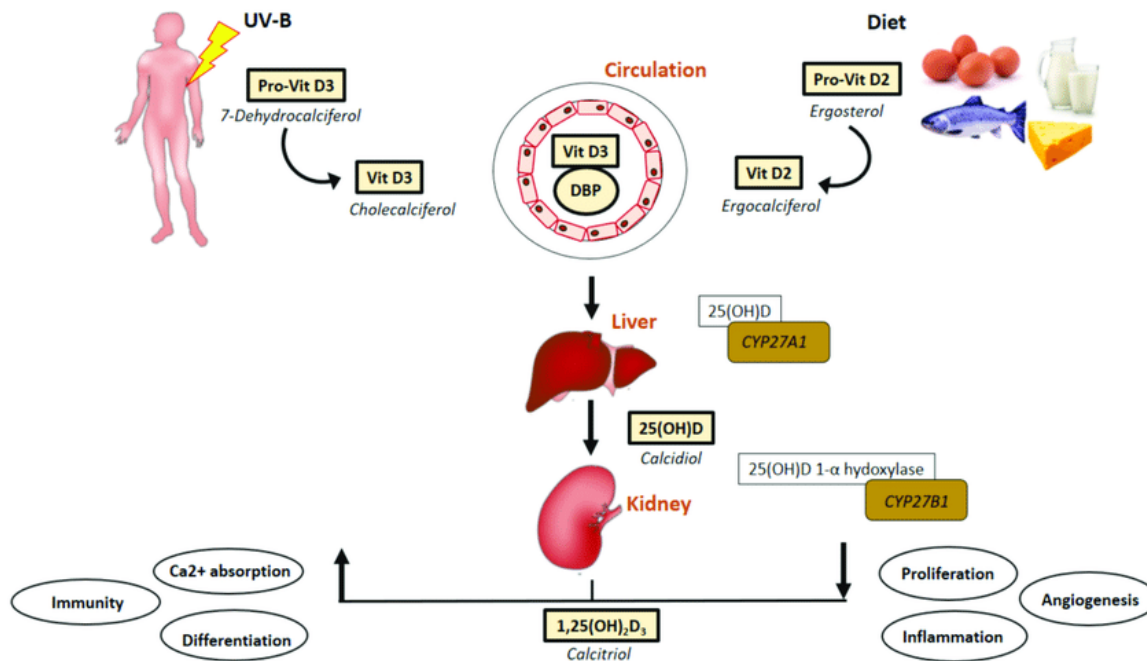
2.2 Σύνθεση και μεταβολισμός



Εικόνα 1 Μορφές βιταμίνης D, φωτοβιοσύνθεση και ενεργοποίηση Μορφές βιταμίνης D, φωτοβιοσύνθεση και ενεργοποίηση (Πηγή: Gil, Á., et al, 2018)

Η βιταμίνη D είναι μια προορμόνη που ανήκει στην ομάδα των σεκαστερολών. Από τις 25 υπάρχουσες βιολογικές μορφές, δύο από αυτές είναι οι πιο σχετικές στη διατροφή των ζώων: η D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και η D₃ (χοληκαλσιφερόλη). Και οι δύο μορφές βιταμίνης D είναι αδιάλυτες στο νερό και διαλυτές σε οργανικούς διαλύτες. Επιπλέον, είναι λιποδιαλυτά και θερμοευαίσθητα, αντέχουν καλά στη θερμότητα σε κρυσταλλωμένη μορφή και ισομερίζονται όταν βρίσκονται σε διάλυμα ελαίου (Christakos S. et al, 2016) (Εικόνα 1).

Αν και τα δύο μόρια εμφανίζουν ισοδύναμη βιολογική δραστηριότητα και ισχύ, δομικά διαφέρουν στην πλευρική αλυσίδα που συνδέεται με το C17 (ακόρεστα και μεθυλωμένα για τη D₂ και κορεσμένα για τη D₃). Η παρουσία συζευγμένων διπλών δεσμών στη χημική τους δομή θα επιτρέψει σε αυτά τα μόρια να υποστούν αλλαγές στη διαμόρφωσή τους αφού εκτεθούν σε υπεριώδη ακτινοβολία ή θερμότητα (Christakos S. et al, 2016) (Εικόνα 1).



Εικόνα 2 Σχηματική απεικόνιση μονοπατιού σύνθεσης βιταμίνης D και μηχανισμοί σηματοδότησης που σχετίζονται με το σχηματισμό PAD. (Πηγή: Krishna, Smriti. 2019).

Η σύνθεση της βιταμίνης D ξεκινά με την οξείδωση της χοληστερόλης σε 7-δεϋδροχοληστερόλη (7-DHC) στο ήπαρ. Το 7-DHC μεταφέρεται στο δέρμα και αποθηκεύεται στις κυτταρικές μεμβράνες των επιδερμικών κερατινοκυττάρων και των ιβροβλαστών. Στο δέρμα, το 7-DHC υφίσταται φωτόλυση με υπεριώδη ακτινοβολία (280-320 nm) και μετατρέπεται σε προβιταμίνη D. Για να επιτευχθεί βιολογική δραστηριότητα, η βιταμίνη D από την παραγωγή του δέρματος ή τη διατροφή υποβάλλεται σε ενζυμικές μετατροπές σε επίπεδο ήπατος και νεφρού. Η βιταμίνη D μεταφέρεται στο ήπαρ συνδεδεμένη με την πρωτεΐνη δέσμευσης βιταμίνης D (DBP), η οποία έχει υψηλή αναλογία με τη λευκωματίνη. Οι μεταβολίτες της βιταμίνης D μεταφέρονται κυρίως από το DBP (85-88%), και σε μικρότερο βαθμό από τη λευκωματίνη (12-15%) (Krishna, Smriti. 2019) (Εικόνα 2).

Η βιταμίνη D, συνδεδεμένη με DBP, μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου το ένζυμο κυτοχρωματική P450 25-υδροξυλάση (CYP2R1) προσθέτει μια ομάδα υδροξυλίου στον 25ο άνθρακα, δημιουργώντας 25-υδροξυβιταμίνη D (25OHD ή καλσιδιόλη), την κύρια κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης D. Με τη σειρά της, η καλσιδιόλη είναι η κυρίαρχη μορφή αποθήκευσης στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό. Το CYP2R1 έχει την ικανότητα να υδροξυλιώνει τη βιταμίνη D₂ και D₃ στη θέση 25 %) (Krishna, Smriti. 2019) (Εικόνα 2).

Ο ανενεργός μεταβολίτης 25OHD κυκλοφορεί επίσης στην κυκλοφορία του αίματος συνδεδεμένος με DBP και πρέπει να υδροξυλιωθεί εκ νέου στο νεφρικό σωληνάριο για να παρουσιάσει ορμονική δραστηριότητα. Αυτή η δεύτερη υδροξυλίωση λαμβάνει χώρα στη θέση 1 από το μιτοχονδριακό ένζυμο 25-υδροξυβιταμίνη-D1 υδροξυλάση (CYP27B1) που παράγει καλσιτριόλη (1,25-(OH)₂D). Η καλσιτριόλη είναι η κύρια δραστική ορμονική μορφή, παίζει ουσιαστικό ρόλο στην ομοιοστάση των μετάλλων και είναι επίσης υπεύθυνη για τις περισσότερες από τις βιολογικές δράσεις της βιταμίνης D %) (Krishna, Smriti. 2019) (Εικόνα 2).

Ο νεφρός είναι κυρίως υπεύθυνος για τη σύνθεση του κυκλοφορούντος 1Ο,25-(OH)₂D. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζουν χαμηλή νεφρική ενζυματική δραστηριότητα του CYP27B1 και, κατά συνέπεια, πολύ χαμηλά επίπεδα 1,25-(OH)₂D. Το ένζυμο CYP27B1 διεγείρεται από την παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH) ως μέρος της ομοιοστάσης του ασβεστίου και αναστέλλεται από τον αυξητικό παράγοντα ιβροβλάστες ως μέρος της ομοιοστάσης του φωσφόρου. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί το CYP27B1 προκαλούν ραχίτιδα τύπου 1 που εξαρτάται από τη βιταμίνη D. Το νεφρικό ένζυμο που ανήκει στο κυτόχρωμα P450, 24 - υδροξυλάση (CYP24A1), τελικά υδροξυλιώνει τόσο την 25(OH)D όσο και την 1,25-(OH)₂D, ξεκινώντας την αποικοδόμηση αυτών των μεταβολιτών της βιταμίνης D (Gil, Á., et al, 2018).

Το CYP24A1 είναι ένα πολυκαταλυτικό ένζυμο υπεύθυνο για μια οδό 5 σταδίων που απενεργοποιεί το 1,25-(OH)₂D σε μια υδατοδιαλυτή μορφή χολής, το καλσιτροϊκό οξύ. Το CYP24A1 μετατρέπει επίσης το 25(OH)D σε ένα ανενεργό προϊόν, το 24,25(OH)₂D. Οι μεταλλάξεις που εντοπίστηκαν στο γονίδιο CYP24A1 έχουν συσχετιστεί με την παιδική ιδιοπαθή υπερασβεστιαμία. Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η παραγωγή 1,25(OH)₂D από 1-Ο υδροξυλάση δεν είναι αποκλειστική για τον νεφρικό ιστό. Διάφορες κυτταρικές σειρές από διαφορετικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των εντερικών μακροφάγων και του ανοσοποιητικού συστήματος, έχουν ικανότητα σύνθεσης. Αυτό το γεγονός καθιστά τα επίπεδα 25(OH)D κεφαλαιώδους σημασίας για τον κυτταρικό μεταβολισμό πολλών ιστών και όχι ένα απλό υπόστρωμα για τη νεφρική 1-υδροξυλάση (Gil, Á., et al, 2018).

Σύμφωνα με την υπόθεση της ελεύθερης ορμόνης, μόνο το ορμονικό κλάσμα που δεν είναι συνδεδεμένο με αυτές τις πρωτεΐνες θα μπορούσε να εισέλθει στο κύτταρο και να ασκήσει ενδοκυτταρικές βιολογικές επιδράσεις. Ωστόσο, προς το παρόν δεν είναι σαφές εάν η ελεύθερη 25OHD ή, αντίθετα, η συνδεδεμένη με πρωτεΐνη 25OHD, είναι τα κλάσματα που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της οστικής πυκνότητας (Gil, Á., et al, 2018).

Σε αντίθεση με την αυστηρή νεφρική ρύθμιση της ενεργοποίησης της βιταμίνης D, ο τρόπος με τον οποίο ρυθμίζεται εξωνεφρικά είναι άγνωστος. Υποτίθεται ότι οι οδοί που ρυθμίζουν την ομοιόσταση του ασβεστίου θα μπορούσαν να κυριαρχούν σε καταστάσεις εξάντλησης, ενώ οι μη νεφρικές οδοί θα άρχιζαν να δρουν μόλις γεμίσουν τα αποθέματα βιταμίνης D. Αυτό είναι σημαντικό στην περίπτωση χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών, όπου οι φλεγμονώδεις ιστοί και οι κυκλοφορούσες κυτοκίνες μπορούν να προάγουν την εξωνεφρική μετατροπή του 25(OH) σε 1,25-(OH)₂ (Gil, Á., et al, 2018).

Επιπλέον, αυτή η διαδικασία θα μπορούσε να επηρεαστεί από την επίδραση της φλεγμονής στα επίπεδα της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH). Ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D εκτελεί τις δυναμικές ευεργετικές του δράσεις μέσω του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), ο οποίος λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας, ελέγχει την έκφραση των γονιδίων και υπάρχει σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένων των σκελετικών μυών, των κυττάρων του ανοσοποιητικού και του εντέρου (Basit, S. 2013).

Με αυτόν τον τρόπο, η βιταμίνη D εμπλέκεται σε μια μεγάλη ποικιλία φυσιολογικών διεργασιών. Η δέσμευση του 1,25(OH)₂D στο πυρηνικό VDR προκαλεί το σχηματισμό ενός νέου συμπλέγματος, το οποίο σχηματίζει ένα ετεροδιμερές με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X, ο οποίος είτε καταστέλλει είτε προάγει τη γονιδιακή μεταγραφή μέσω της δέσμευσής του σε στοιχεία απόκρισης της βιταμίνης D. (VDRE) και τη στρατολόγηση μεταγραφικών παραγόντων και συνρρυθμιστικών πρωτεϊνών (Basit, S. 2013).

Έτσι, πρόσφατα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η απώλεια της έκφρασης VDR σε μακροφάγα και κοκκιοκύτταρα μπορεί να αυξήσει την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών στον βλεννογόνο, δίνοντας έμφαση στο ρόλο της σηματοδότησης της βιταμίνης D/VDR στον έλεγχο της ανοσολογικής απόκρισης στον βλεννογόνο των ασθενών με. ορισμένες χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες όπως το IBD (Basit, S. 2013).

2.3 Δράση και κλινική σημασία βιταμίνης D

Η καλσιτριόλη συμμετέχει στη ρύθμιση της συγκέντρωσης ιοντικού ασβεστίου και φωσφόρου στο πλάσμα δρώντας στην εντερική απορρόφησή της, στη νεφρική της απέκκριση και στην ενεργοποίηση του ασβεστίου από τα οστά. Όταν τα επίπεδα ασβεστίου μειώνονται, η έκκριση PTH διεγείρεται και η σύνθεση καλσιτριόλης ενεργοποιείται. Τόσο η PTH όσο και η καλσιτριόλη διεγείρουν την νεφρική επαναρρόφηση και κινητοποίηση του ασβεστίου από το σκελετικό σύστημα (οστική απορρόφηση) (Levine, B. S., et al 2014).

Αντίθετα, εάν αυξηθούν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό, παρατηρείται μείωση της σύνθεσης της PTH, με αποτέλεσμα τη μείωση της ενεργοποίησης της καλσιτριόλης και του ασβεστίου. Επιπλέον, εάν τα επίπεδα ασβεστίου φτάσουν σε πολύ υψηλές τιμές, τα παραθυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς εκκρίνουν καλσιτονίνη, η δράση της οποίας συνίσταται στην αναστολή της οστικής απορρόφησης, στην αναστολή της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και στην τόνωση της νεφρικής απέκκρισης του ασβεστίου, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου σε φυσιολογικά όρια. Η καλσιτριόλη δρα απευθείας σε τρεις ιστούς για να διατηρήσει τα βέλτιστα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Ομοίως, μέσω του VDR, η καλσιτριόλη μπορεί να καταστείλει την έκφραση των γονιδίων του παραθυρεοειδούς, ενισχύοντας έτσι την άμεση δράση της στην αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό (Levine, B. S., et al, 2014).

Το πρώτο όργανο-στόχος στο οποίο δρα άμεσα η καλσιτριόλη είναι το έντερο (χωρίς τη μεσολάβηση της PTH). Εδώ, η καλσιτριόλη διεγείρει την εντερική επαναρρόφηση του ασβεστίου που εξαρτάται από την παρουσία του στη διατροφή, την εντερική του διαλυτότητα και την εντερική ικανότητα απορρόφησης, η οποία είναι το αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ παρακυτταρικής και διακυτταρικής εντερικής απορρόφησης. Όταν η πρόσληψη ασβεστίου είναι υψηλή, αρκεί η παρακυτταρική μεταφορά (Christakos, S., et al, 2014).

Η διακυτταρική μεταφορά περιλαμβάνει τρεις φάσεις: 1) είσοδο του ασβεστίου μέσω συγκεκριμένων καναλιών ασβεστίου που υπάρχουν στις μεμβράνες, 2) ενδοκυτταρική μεταφορά με τη μεσολάβηση της καλβινδίνης και 3) ενεργή μεταφορά ασβεστίου στην κυκλοφορία του αίματος στη βασεοπλευρική μεμβράνη με τη μεσολάβηση ειδικών μεταφορέων (Christakos, S., et al, 2014).

Το δεύτερο όργανο είναι τα νεφρά. Η καλσιτριόλη μαζί με την PTH διεγείρει την επαναρρόφηση του ασβεστίου στο περιφερικό σωληνάριο. Η καλσιτριόλη προάγει 1) την είσοδο ασβεστίου στην κορυφαία μεμβράνη, 2) τη διάχυση ασβεστίου με τη μεσολάβηση της νεφρικής καλβινδίνης και 3) την ενεργό μεταφορά μέσω της βασεοπλευρικής μεμβράνης. Η βιταμίνη D αναστέλλει την επαναρρόφηση φωσφορικών αλάτων έμμεσα αυξάνοντας την έκφραση των οστεοκυττάρων που παράγουν αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών-23 (FGF-23) και απευθείας επάγοντας O-Klotho (μια πρωτεΐνη που μοιράζεται μια οδό σηματοδότησης με τον FGF23 (Erben & Andrukhova, 2017)).

Ο τρίτος στόχος ιστού είναι τα οστά. Η καλσιτριόλη ενεργοποιεί το ασβέστιο από τα οστά, μια διαδικασία που απαιτεί PTH. Όταν τα επίπεδα ασβεστίου μειώνονται, η εξαρτώμενη από την PTH ενεργοποίηση της καλσιτριόλης προάγει το σχηματισμό και τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών με τη μεσολάβηση VDR (Erben & Andrukhova, 2017).

Αυτή η ενεργοποίηση προκαλεί την ενεργοποίηση του ασβεστίου από το οστό διεγείροντας την έκκριση του συνδετήρα ενεργοποίησης υποδοχέα για τον πυρινητικό παράγοντα κάπα-B (RANKL), ο οποίος είναι τελικά υπεύθυνος για την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση. Ταυτόχρονα, η βιταμίνη D αναστέλλει την ανοργανοποίηση μέσω αυξημένων επιπέδων πυροφωσφορικού και οστεοποντίνης (Ryan, et al., 2013).

Η καλσιτριόλη προάγει τον σχηματισμό και την ανάπτυξη των οστών, ενεργοποιώντας τη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων και αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις φωσφορικών και ασβεστίου στον ορό. Ως αποτέλεσμα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλεί ελαττωματική ανοργανοποίηση του σκελετού και όταν διατηρούνται σε χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D με την πάροδο του χρόνου, οι πλάκες ανάπτυξης των οστών δεν μπορούν να μεταλλοποιηθούν από την εξάντληση ασβεστίου και φωσφόρου (Ryan, et al., 2013).

2.4 Πηγές βιταμίνης D

Η πιο σημαντική πηγή βιταμίνης D για τα περισσότερα σπονδυλωτά, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, είναι η δερματική έκθεση στο ηλιακό φως. Λόγω της απορρόφησης από τη στιβάδα του όζοντος ολόκληρου του φάσματος ακτινοβολίας κάτω από τα 290 nm, η υπεριώδης ακτινοβολία μεταξύ 290-315 nm θα συλλαμβάνεται από τη δερματική και επιδερμική 7-δεϋδροχοληστερόλη που δημιουργεί την προβιταμίνη D₃ (Holick, M. F. 2011).

Η προβιταμίνη D₃ είναι θερμοδυναμικά ασταθής και υφίσταται γρήγορα αναδιάταξη των διπλών δεσμών της για να σχηματίσει βιταμίνη D₃, η οποία είναι θερμοδυναμικά σταθερή. Αυτή η αντίδραση φωτοχημικής και θερμικής αναδιάταξης λαμβάνει χώρα στην πλασματική μεμβράνη, με αποκορύφωμα την εκτόξευση της βιταμίνης D₃ στον εξωκυττάριο χώρο από όπου διαχέεται στο δερματικό τριχοειδές στρώμα και συνδέεται με το VDP για τη μεταφορά της στο ήπαρ. Η υπερβολική έκθεση στον ήλιο δεν οδηγεί σε υπερπαραγωγή βιταμίνης D₃ στο δέρμα, αφού μόλις η περίσσεια προσχηματισμένη βιταμίνη D₃ απορροφήσει την υπεριώδη ακτινοβολία, μετατρέπεται σε μια ποικιλία αδρανών φωτοπροϊόντων (λουμιστερόλη και ταχυστερόλη) που δεν έχουν βιολογικές επιπτώσεις στο δέρμα (Holick, M. F. 2011).

Ως συνέπεια αυτού, δεν είναι δυνατόν να προκληθεί δηλητηρίαση από τη βιταμίνη D ακόμη και αν η έκθεση στον ήλιο είναι υπερβολική. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή βιταμίνης D από το δέρμα. Ένα σωστά εφαρμοσμένο αντηλιακό με δείκτη προστασίας 30 μειώνει την ικανότητα του δέρματος να παράγει βιταμίνη D κατά 95-99%. Η μελάγχρωση και η κερατινοποίηση της κεράτινης στιβάδας συνδέονται στενά με την πιθανότητα δερματικής σύνθεσης της βιταμίνης D (Cisneros, C., et al 2017).

Υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ της δερματικής μελανίνης και της προβιταμίνης D₃ για φωτόνια υπεριώδους ακτινοβολίας. Τα άτομα με πιο σκούρους φωτότυπους (V-VI) παράγουν το ένα έκτο περισσότερης βιταμίνης D από το πιο λευκό δέρμα (φωτότυποι I-II), και ως εκ τούτου απαιτούν περισσότερη έκθεση στον ήλιο. Η πάχυνση της κεράτινης στιβάδας που εμφανίζεται στην υπερκερατίνη εμποδίζει επίσης τη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D. Αυτό εξηγεί γιατί οι Αφροαμερικανοί διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D όταν ζουν σε μεγαλύτερα γεωγραφικά πλάτη, καθώς και γιατί το δέρμα προσαρμόζεται στο δέρμα της βιταμίνης D. των ατόμων ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος (λευκό δέρμα όσο αυξάνεται το γεωγραφικό πλάτος) (Holick, M. F. 2011).

Επιπλέον, η γωνία με την οποία ο ήλιος εισέρχεται στην ατμόσφαιρα παίζει σημαντικό ρόλο στην ποσότητα της βιταμίνης D₃ που μπορεί να παραχθεί στο ανθρώπινο δέρμα. Το καλοκαίρι, το μεσημέρι, ο ήλιος βρίσκεται σε υψηλότερη θέση, και ως εκ τούτου, μεταξύ 1-5% της υπεριώδους ηλιακής ακτινοβολίας που παράγει βιταμίνη D θα φτάσει στην επιφάνεια της γης, επιτρέποντας μεγαλύτερη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D (Holick, M. F. 2011).

Ωστόσο, καθώς η κλίση του ήλιου αυξάνεται ως αποτέλεσμα του μεγαλύτερου γεωγραφικού πλάτους, της αλλαγής της εποχής (καλοκαίρι σε χειμώνα) ή μιας αλλαγής ώρας την ίδια μέρα (ανατολή ή δύση του ηλίου), η περισσότερη υπεριώδης ακτινοβολία απορροφάται από το στρώμα του όζοντος, φτάνοντας οριακά την επιφάνεια της γης. Αυτή είναι η εξήγηση του γιατί η ζωή σε μεγάλα γεωγραφικά πλάτη μειώνει την αποτελεσματικότητα της παραγωγής της βιταμίνης D στο δέρμα και γιατί είναι ελάχιστη ή ανύπαρκτη μεταξύ Νοεμβρίου-Μαρτίου σε γεωγραφικό πλάτος > 33°B ή νωρίς το πρωί (πριν από τις 10 π.μ., ή το απόγευμα μετά τις 3 μ.μ.). Η συγκέντρωση της 7-δεϋδροχοληστερόλης στο δέρμα μπορεί να είναι χαμηλότερη από την επαρκή (25-50 mcg/cm²) σε καταστάσεις όπως ο υποσιτισμός (Christakos, S., et al., 2016).

Η προχωρημένη ηλικία προκαλεί μείωση της δερματικής σύνθεσης της βιταμίνης D (ιδρυματοποίηση, μειωμένη κινητικότητα, μείωση της 7-δεϋδροχοληστερόλης κ.α.). Επιπλέον, ορισμένοι πολυμορφισμοί της αναγωγάσης 7-δεϋδροχοληστερόλης μπορούν να προκαλέσουν μεταβλητότητα στη σύνθεση της βιταμίνης D. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D περιλαμβάνουν τα ρούχα (πολιτιστικοί λόγοι) και η ατμοσφαιρική ρύπανση (Holick, M. F, 2003). .

Όταν η οδός ενδογενούς σύνθεσης (κύρια οδός) περιορίζεται από οποιονδήποτε από τους παράγοντες που συζητήθηκαν παραπάνω, η εξωγενής ή διατροφική οδός γίνεται πιο σχετική. Οι φυσικές πηγές βιταμίνης D είναι σπάνιες. Η εντερική απορρόφηση της βιταμίνης D από τη διατροφή

με τη μορφή λιπιδικών μικκυλίων λαμβάνει χώρα στο δωδεκαδάκτυλο, απαιτώντας τη συμμετοχή οξέων και χολικών αλάτων. Μόλις διασχίσουν τα εντεροκύτταρα, τα λιπιδικά μικκύλια ενώνονται με τα χυλομικρά του λεμφικού συστήματος. Αυτή η αργή διαδικασία διάχυσης σημαίνει ότι η απορρόφηση της βιταμίνης D είναι μόνο το 50% της ποσότητας που προσλαμβάνεται (Lu, Z., et al 2007).

Η βιταμίνη D₃ ή η χοληκαλσιφερόλη, ζωικής προέλευσης, υπάρχει κυρίως στο ηπατικό λάδι των άπαχων ψαριών (μυρουνέλαιο) και στα λιπαρά ψάρια. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα (βούτυρο, εμπλουτισμένο γάλα, τυρί) και ο κρόκος αυγού συμβάλλουν οριακά. Η βιταμίνη D₂ ή εργοκαλσιφερόλη, φυτικής προέλευσης, βρίσκεται σε άγρια μανιτάρια και μανιτάρια, και σε ορισμένα λαχανικά όπως το λάχανο και το σπανάκι (Lu, Z., et al 2007).

2.5 Αίτια έλλειψης βιταμίνης D. Ενδείξεις για έλεγχο

Οι αιτίες της ανεπάρκειας βιταμίνης D είναι ευρείες και ποικίλες και μπορούν παγκοσμίως να ταξινομηθούν ως εξωγενείς και ενδογενείς (Varsavsky, M. et al 2014):

Εξωγενής

- ✚ Ανεπαρκής πρόσληψη
- ✚ Μικρή έκθεση στον ήλιο / Χρήση προστατευτικών κρεμών (παράγοντας UV>8)
- ✚ Υπερμελάγχρωση του δέρματος

Ενδογενής

- ✚ Προχωρημένη ηλικία (μειωμένη σύνθεση δέρματος)
- ✚ Δυσαπορρόφηση: (μερική/ολική γαστρεκτομή, γαστρική παράκαμψη), εντερικές παθήσεις (κοιλιοκάκη, νόσος του Crohn), πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα των χοληφόρων, παγκρεατική ανεπάρκεια, χρόνια χολόσταση, θεραπεία με χολεστυραμίνη
- ✚ Αυξημένος καταβολισμός βιταμίνης D: αντισπασμωδικά, αντιρετροϊκά, φυματοστατικά, υπερπαραθυρεοειδισμός
- ✚ Νόσος Paget των οστών
- ✚ Χρόνια κοκκιωματώδη νοσήματα
- ✚ Παχυσαρκία (μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα)
- ✚ Μεταβολή της ηπατικής 25-υδροξυλίωσης: σοβαρή χρόνια ηπατική νόσο/κίρρωση του ήπατος
- ✚ Νεφρική ανεπάρκεια υδροξυλίωσης 1: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ραχίτιδα τύπου 1 που εξαρτάται από τη βιταμίνη D, υποπαραθυρεοειδισμός, ψευδουποπαραθυρεοειδισμός

- ✚ Νεφρική απώλεια 25(OH)D: νεφρωσικό σύνδρομο, ραχίτιδα τύπου 2 που εξαρτάται από τη βιταμίνη D, ανωμαλίες των υποδοχέων 1,25(OH)D

Δεν συνιστάται ο πληθυσμιακός έλεγχος για ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου.

2.6 Υποβιταμίνωση D

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής φαίνεται να οδηγεί σε εκτεταμένη ανεπάρκεια βιταμίνης D (~60%), ειδικά στο τέλος του χειμώνα. Η παραγωγή της βιταμίνης D₃ εξαρτάται από την έκθεση στον ήλιο, την εποχή του έτους, το γεωγραφικό πλάτος, τα ρούχα, τη μελάγχρωση του δέρματος, και τη χρήση αντηλιακού. Η πρόσληψη βιταμίνης D σε μια τυπική δυτική διαίτα είναι περιορισμένη (~40–100 διεθνείς μονάδες (IU)/ημέρα) (Lips P. 2010).

Η συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό δεν επηρεάζεται σημαντικά από τον μεταβολισμό, επομένως μπορεί να αντικατοπτρίζει αξιόπιστα την κατάσταση της βιταμίνης D στο ανθρώπινο σώμα. Στην κλινική πράξη, η συνολική 25(OH)D συνήθως μετριέται για να αντιπροσωπεύει την κατάσταση βιοδραστικής βιταμίνης D στους ανθρώπους. Αν και δεν υπάρχει τυπικός ορισμός για την κατάσταση της βιταμίνης D, είναι παγκοσμίως αποδεκτό ότι ένα επαρκές επίπεδο είναι >75 nmol/l (ή >30 ng/mL), ένα ελλειπές επίπεδο είναι <50 nmol/l (ή <20 ng/mL), και ένα ανεπαρκές επίπεδο είναι μεταξύ 50 και 75 nmol/l (Wang, T.-T., et al 2004; Prietl, B., et al 2010).

Η ανεπάρκεια/έλλειψη βιταμίνης D θεωρείται μια πραγματική παγκόσμια επιδημία σήμερα. Υπολογίζεται ότι το 88% του πληθυσμού έχει τιμές μικρότερες από 30 ng/ml, το 37% τιμές μικρότερες από 20 ng/ml και έως το 7% τιμές μικρότερες από 10 ng/ml. Δεδομένα από τον ελληνικό πληθυσμό αποκαλύπτουν ότι το 80-100% των ατόμων άνω των 65 ετών έχουν τιμές χαμηλότερες από 20 ng/ml, με σχεδόν 40% ανεπάρκεια σε ασθενείς κάτω από αυτή την ηλικία. Ως δικαιολογία για αυτό το σχετικό παράδοξο στη χώρα μας έχουν επικαλεστεί ορισμένοι παράγοντες όπως η χαμηλή διατροφική πρόσληψη και η προστασία από την έκθεση στον ήλιο την καλοκαιρινή περίοδο (Hilger, et al. ., 2013).

3. Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ)

Ο όρος ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνει μια σειρά από φλεγμονώδεις διαταραχές με χρόνια και απρόβλεπτη πορεία που επηρεάζουν τη γαστρεντερική οδό. Όταν χρησιμοποιείται αυτή η έννοια, αναφερόμαστε κυρίως σε τρεις κλινικά αναγνωρίσιμες

οντότητες: ελκώδη κολίτιδα (UC), νόσο του Crohn (CD) και ακαθόριστη ή αταξινομήτη κολίτιδα (IC) (Gomollón, et al., 2017; Magro, et al., 2017).

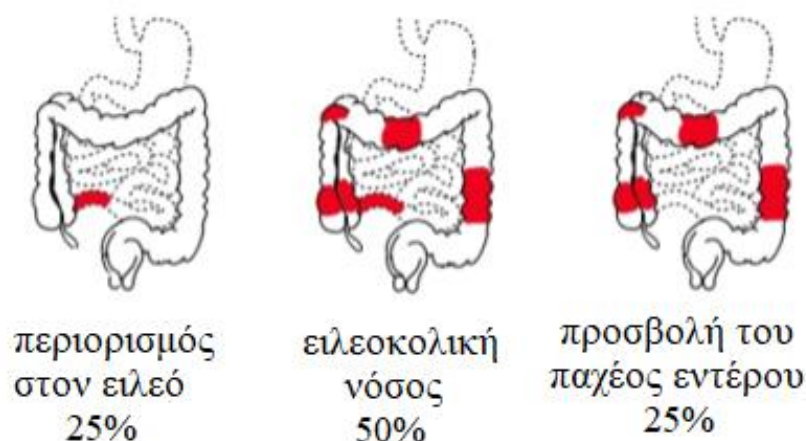
Με μια σύνθετη και όχι πλήρως διευκρινισμένη αιτιολογία, αυτές οι ασθένειες μοιράζονται την εμφάνιση διαφορετικών βλαβών στην πεπτική οδό (τόσο σε έκταση όσο και σε βάθος), οι οποίες αναπτύσσονται στο πλαίσιο μιας ανώμαλης και υπερβολικής ανοσολογικής απόκρισης. Το τρέχον παράδειγμα που εξηγεί την ανάπτυξη και την εξέλιξη των ΙΦΝΕ στρέφεται στην αλληλεπίδραση τεσσάρων στοιχείων: 1) προδιαθεσική γενετική, 2) συμβολή περιβαλλοντικών παραγόντων, 3) ορισμένες αλλοιώσεις της εντερικής μικροχλωρίδας και 4) τη δυσλειτουργία του συστήματος. σε διάφορα επίπεδα (Maloy, K. J., & Powrie, F., 2011).

Η ελκώδη κολίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία που επηρεάζει συνεχώς τον βλεννογόνο του ορθού και μια μεταβλητή επέκταση του εγγύς παχέος εντέρου. Αντίθετα, η CD μπορεί να επηρεάσει ολόκληρο το γαστρεντερικό σωλήνα από το στόμα μέχρι τον πρωκτό με διάσπαρτο και διατοιχωματικό τρόπο. Η συμμετοχή των τεσσάρων στιβάδων του εντερικού τοιχώματος εξηγεί τη μεταβλητότητα των βλαβών και των φαινοτύπων της CD (στένωση, συρίγγια και αποστήματα) (Gomollón, et al., 2017; Magro, et al., 2017).

Μερικές φορές, όταν τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) επηρεάζουν αποκλειστικά το κόλον, δεν είναι δυνατόν να διακρίνουμε ενδοσκοπικά (μη ταξινομήσιμη κολίτιδα) ή ακόμα και μετά από ανάλυση του χειρουργικού δείγματος κολεκτομής (απροσδιόριστη κολίτιδα). Αυτή η κατάσταση εμφανίζεται σε περίπου 10% των περιπτώσεων ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (ΙΦΝΕ). Αυτές οι τρεις οντότητες παρουσιάζουν μια υποτροπιάζουσα πορεία, με επεισόδια ύφεσης που εναλλάσσονται με άλλα φλεγμονώδους δραστηριότητας, πράγμα που σημαίνει ότι τα θεραπευτικά μέτρα δεν έχουν μόνο στόχο την πρόκληση κλινικής ύφεσης αλλά και τη διατήρησή της και τελικά την επίτευξη ύφεσης ή βελτίωσης των τραυματισμών (Weimers, P., & Munkholm, P., 2018).

3.1 Νόσος Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα διατοιχωματική φλεγμονή του εντέρου. Οι πιο κοινές θέσεις της νόσου κατά την έναρξη είναι ο τερματικός ειλεός, η ειλεοκυφλική βαλβίδα και το τυφλό έντερο, αν και μπορεί να αναπτυχθεί οπουδήποτε στο πεπτικό σύστημα. Χαρακτηριστικό της νόσου του Crohn είναι η παρουσία πολλαπλών και καλά οριοθετημένων περιοχών της νόσου, οι οποίες προκαλούν άλματα βλαβών (Gajendran, M., et al 2018).



Εικόνα 3 Κύρια σημεία της νόσου του Crohn

Στο 25% των περιπτώσεων περιορίζεται στον ειλεό, στο 50% υπάρχει ειλεοκολική νόσος, στο 25% των ασθενών υπάρχει μόνο προσβολή του παχέος εντέρου. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζει περιπρωκτική προσβολή και στο 5%-15% των περιπτώσεων υπάρχει στοματική ή γαστροδωδεκαδακτυλική νόσος (Gajendran, M., et al 2018) (Εικόνα 30).

Μπορούν να αναγνωριστούν τρεις κύριοι κλινικοί φαινότυποι:

- ✚ διεισδυτική νόσος, συριγγώδους-αποστήματος.
- ✚ στενωτική νόσος, που χαρακτηρίζεται από ινωτική στένωση του εμπλεκόμενου εντερικού σωλήνα.
- ✚ νόσος του αυλού, μη διεισδυτική-μη στενωτική φλεγμονώδης.

Ενώ η εντόπιση των βλαβών παραμένει μάλλον σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της φυσικής ιστορίας της νόσου, ο κλινικός φαινότυπος τείνει να ποικίλλει: η πιο σημαντική αλλαγή αφορά την εξέλιξη της μορφής του αυλού προς τη στένωση (27% των περιπτώσεων) ή τη διεισδυτική μορφή (29 % των περιπτώσεων) (Malik T. A. 2015).

Μόνο το 10-13% των ασθενών παραμένει σε συνεχή ύφεση για αρκετά χρόνια μετά τη διάγνωση. Η πλειονότητα (67-73%), στην πραγματικότητα, παρουσιάζει χρόνια διαλείπουσα πορεία, ένα μικρό ποσοστό (13-20%) χαρακτηρίζεται αντίθετα από ενεργό χρόνια πορεία (Malik T. A. 2015).

Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, το προσδόκιμο ζωής ενός ασθενούς με νόσο του Crohn είναι ελαφρώς μειωμένο. Πιθανοί καθοριστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν χειρουργικές επιπλοκές, υποσιτισμό που οφείλεται στη δυσαπορρόφηση και όγκους του λεπτού εντέρου (Malik T. A. 2015).

3.1.1 Κλινική εικόνα και μορφές

Η πρώτη βλάβη είναι το αφθώδη έλκος, το οποίο μπορεί να εξελιχθεί και να δώσει επιμήκη έλκη που προκύπτουν από τη συρροή πολλαπλών βλαβών. Η μη εμπλοκή τμημάτων του βλεννογόνου, λόγω της ασυνεχούς κατανομής της νόσου, δημιουργεί μια όψη λιθόστρωτου, στην οποία ο πάσχων ιστός πιέζεται κάτω από το επίπεδο του φυσιολογικού βλεννογόνου (Robbins and Cotran, 2017).

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου αποτελούν έκφραση των διαφορετικών φαινοτύπων με τους οποίους μπορεί να εμφανιστεί. Μεταξύ των πτυχών του βλεννογόνου μπορεί να σχηματιστούν ρωγμές, οι οποίες, επεκτείνοντας βαθιά, μπορούν να δημιουργήσουν συρριγγώδεις οδούς ή σημεία διάτρησης. Η πάχυνση του εντερικού τοιχώματος, που οφείλεται σε διατοιχωματικό οίδημα, φλεγμονή, υποβλεννογόνια ίνωση και υπερτροφία του μυϊκού χιτώνα, ευνοεί το σχηματισμό στένωσης (Robbins and Cotran, 2017).

Σε μικροσκοπικό επίπεδο, ανιχνεύεται μια πυκνή ουδετερόφιλη διήθηση, με βλάβη στο επιθήλιο των κρυπτών. Τέτοιες ομάδες ουδετερόφιλων, που ορίζονται ως κρυπτικά αποστήματα, συνδέονται συχνά με την καταστροφή των κρυπτών. Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι καταστροφής και αναγέννησης οδηγούν σε παραμόρφωση της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, οι οποίες αποκτούν ασυνήθιστες διακλαδώσεις και προσανατολισμούς μεταξύ τους. με την πάροδο του χρόνου η ασθένεια μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του βλεννογόνου και απώλεια των κρυπτών (Robbins and Cotran, 2017).

Μια άλλη συνέπεια μιας χρόνιας υποτροπιάζουσας βλάβης είναι η ανάπτυξη περιοχών επιθηλιακής μεταπλασίας, που συχνά παίρνουν τη μορφή γαστρικών αδένων τύπου άντρου (ψευδοπυλωρική μεταπλασία). Οι αρχιτεκτονικές και μεταπλαστικές αλλοιώσεις μπορεί να επιμείνουν ακόμη και μετά την υποχώρηση της ενεργού φλεγμονής (Robbins and Cotran, 2017).

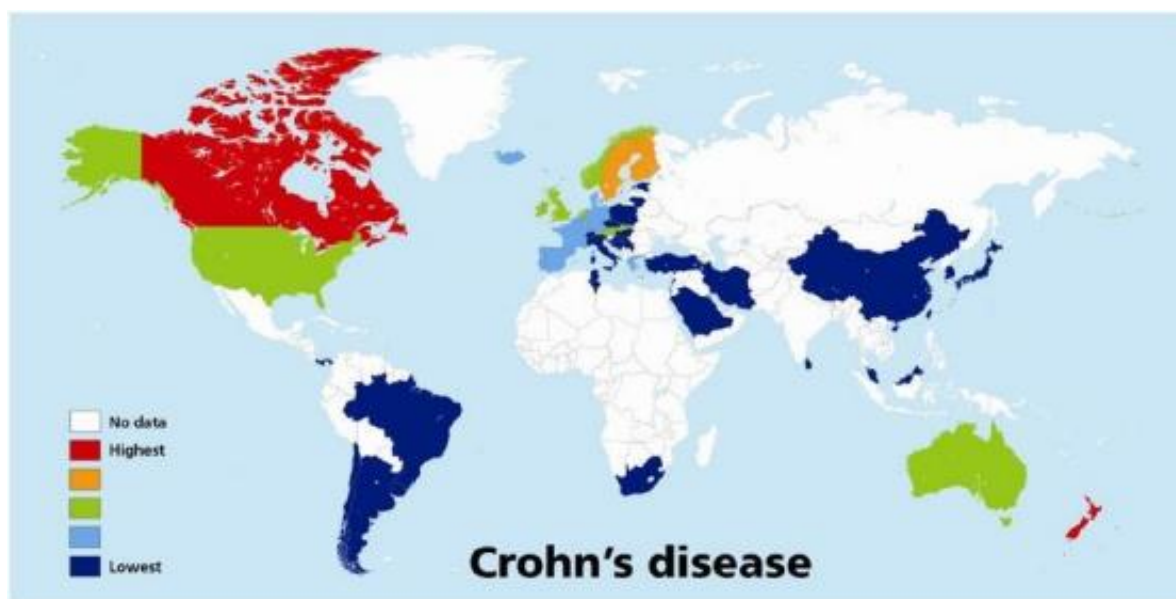
Τα μη νεκρωτικά κοκκιώματα αντιπροσωπεύουν ένα παθογνωμονικό εύρημα της νόσου του Crohn, ωστόσο η απουσία τους δεν αποκλείει τη διάγνωση: αυτό οφείλεται στο ότι η ανακάλυψή τους εμφανίζεται σε λιγότερες από τις μισές βιοψίες και στο 70% των χειρουργικών δειγμάτων, που εντοπίζονται συχνότερα στον υποβλεννογόνιο επίπεδο. Μπορούν να αναπτυχθούν σε περιοχές ενεργού νόσου ή σε μη εμπλεκόμενες περιοχές σε οποιοδήποτε επίπεδο του εντερικού τοιχώματος (Robbins and Cotran, 2017).

3.1.2 Επιδημιολογία

Η συλλογή ακριβών επιδημιολογικών δεδομένων έχει περιορισμούς. Η σωστή εκτίμηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της νόσου παρεμποδίζεται από προβλήματα διαφορικής διάγνωσης

τόσο μεταξύ CD και άλλων φλεγμονωδών εντερικών καταστάσεων όσο και μεταξύ CD και UC, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της νόσου. Επιπλέον, μητρώα ασθενειών δεν υπάρχουν σε όλες τις γεωγραφικές περιοχές και πολλά επιδημιολογικά δεδομένα προέρχονται από μελέτες που έγιναν σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα και όχι σε πληθυσμιακά περιβάλλοντα, επομένως υπάρχει ο κίνδυνος να εντοπιστούν μόνο οι πιο σοβαρές περιπτώσεις νόσου (Szilagyi, et al 2014).

Λαμβάνοντας υπόψη τους παραπάνω περιορισμούς, έχουν συλλεχθεί επιδημιολογικά δεδομένα σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές σχετικά με τη νόσο του Crohn. Η επίπτωση που υπολογίζεται ανά 100.000 κατοίκους/έτος είναι 12,7 περιπτώσεις στην Ευρώπη, 20,2 περιπτώσεις στη Βόρεια Αμερική, 0,54 περιπτώσεις στην Ασία. Στην Ευρώπη η επίπτωση είναι υψηλότερη στις χώρες της Σκανδιναβικής χερσονήσου, στη Δανία και στο Ηνωμένο Βασίλειο. ο επιπολασμός είναι 322 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους στην Ευρώπη, 319 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους στη Βόρεια Αμερική. Η συχνότητα εμφάνισης στη Νέα Ζηλανδία και την Αυστραλία είναι υψηλή και συγκρίσιμη με αυτή που καταγράφεται στη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη. Δυστυχώς λίγες επιδημιολογικές μελέτες και μόνο κατά προσέγγιση υπάρχουν διαθέσιμες για τη Νότια Αμερική και την Αφρική, όπου ωστόσο η ασθένεια φαίνεται να είναι ασυνήθιστη (Szilagyi, et al 2014).



Εικόνα 4 Επίπτωση της νόσου του Crohn (Πηγή: Szilagyi, et al 2014)

Αυτά τα επιδημιολογικά δεδομένα υπογραμμίζουν πόσο συχνότερο είναι η CD σε βιομηχανικές χώρες με υψηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο ενώ είναι λιγότερο συχνό σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες του κόσμου. Η νόσος του Crohn είναι ελαφρώς πιο συχνή στις γυναίκες (M:F=1:1,3). Αν λάβουμε υπόψη μόνο τον παιδιατρικό πληθυσμό, ωστόσο, είναι πιο συχνός στους άνδρες. Μπορεί να

επιρεάσει οποιαδήποτε ηλικία αλλά η μέση ηλικία έναρξης είναι μεταξύ 15 και 30 ετών. Εκτός από τη νεανική, υπάρχει και δεύτερη κορύφωση μετά την ηλικία των 60 ετών. Όμως αυτή η δεύτερη κορύφωση μπορεί να καταγράφηκε λόγω της μεγαλύτερης επαφής με νοσοκομειακά και εξωτερικά ιατρεία του ηλικιωμένου πληθυσμού, από την οποία προέρχονται τα επιδημιολογικά δεδομένα. Οι εθνικοί και φυλετικοί παράγοντες επιρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (ΙΦΝΕ), συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Crohn, όπως αποδεικνύεται από τον μεγαλύτερο επιπολασμό στην ομάδα των Εβραίων Ασκενάζι ευρωπαϊκής καταγωγής (Szilagyi, et al 2014) (Εικόνα 4).

3.1.3 Γενετικοί- περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η αιτιολογία της νόσου του Crohn είναι άγνωστη. Ωστόσο, γνωρίζουμε ότι γενετικοί, ανοσολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην καθιέρωσή του.

Γενετικοί παράγοντες

Η απόδειξη του ρόλου των γενετικών παραγόντων προέρχεται από την παρατήρηση ότι οι συγγενείς ατόμων με νόσο του Crohn έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν IBD. Ο σχετικός κίνδυνος συγγενών πρώτου βαθμού ενός προσβεβλημένου ατόμου είναι 8 έως 10 φορές υψηλότερος από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Περαιτέρω στοιχεία προέρχονται από μια μελέτη που διεξήχθη σε μονοζυγωτικά δίδυμα η οποία έδειξε συμφωνία 67% για το CD (ενώ για το UC το ποσοστό συμφωνίας είναι μόνο 13-20%, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλότερο βάρος του γενετικού συστατικού στην ανάπτυξη αυτής της IBD) (Halfvarson, J. 2011).

Ταυτοποιήθηκαν 163 τόποι που σχετίζονται με την έναρξη των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (ΙΦΝΕ), 110 από αυτούς συσχετίστηκαν τόσο με CD όσο και με UC, 30 από αυτούς μόνο με CD, 23 από αυτούς μόνο με UC. Είναι ενδιαφέρον ότι 113 από αυτούς τους 163 τόπους σχετίζονται επίσης με άλλες παθολογικές καταστάσεις που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό, όπως ο διαβήτης τύπου 1, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η ψωρίαση (Jostins, L., et al 2012).

Το πιο μελετημένο γονίδιο του οποίου οι μεταλλάξεις προσδίδουν ευαισθησία στο CD είναι το γονίδιο *CARD15/NOD2*, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16, στον τόπο IBD1. Αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με βασική δράση στην έμφυτη ανοσία του εντέρου. Εκφράζεται από μακροφάγα, ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και στις κρύπτες του ειλεού από κύτταρα Paneth, η πρωτεΐνη *CARD15/NOD2*, μετά την αναγνώριση του μουραμυλ-διπεπτιδίου, ενός συστατικού πεπτιδογλυκάνης του τοιχώματος των βακτηρίων Gram⁺ και Gram⁻ μεταγραφή

προφλεγμονωδών κυτοκινών που πυροδοτούν εντερική φλεγμονή. Σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από CD, οι γενετικοί πολυμορφισμοί του *CARD15/NOD2* σχετίζονται με πρόωμη έναρξη της νόσου, εντοπισμό κυρίως στον ειλέο και παρουσία στενώσεων και/ή συριγγίων (Economou, M., et al 2004).

Επίσης, σχετίζεται με το γονίδιο για την IL-23, μια κυτοκίνη που παράγεται κατά τη διάρκεια λοιμώξεων που προάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων Th17,20 και τα γονίδια *ATG16L1* και *IRGM*, που σχετίζονται με τη ρύθμιση της κυτταρικής αυτοφαγίας. Πολλά άλλα γονίδια έχουν επισημανθεί και βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες για τον εντοπισμό περαιτέρω. Αυτές οι μελέτες πιθανότατα θα μας επιτρέψουν να αποκτήσουμε μεγαλύτερη γνώση σχετικά με την παθογένεια του CD (Xavier, R. J., et al 2008).

Ανοσολογικοί παράγοντες

Υπάρχουν πολυάριθμες ενδείξεις ότι η βάση της IBD είναι μια ακατάλληλη ανοσοαπόκριση που οδηγεί σε φλεγμονή των ιστών. Δεν είναι ακόμη σαφές ποιο το ερέθισμα πυροδοτεί αυτήν την ανοσολογική ενεργοποίηση, θα μπορούσε να είναι ένα μικροβιακό, διατροφικό ή άλλο αντιγόνο. Τα μικροβιακά αντιγόνα από την κοινή βακτηριακή χλωρίδα του εντέρου αντιπροσωπεύουν τους πιο πιθανούς υποψήφιους (Sartor, R. B. 2008).

Υποτίθεται ότι οι αλλοιωμένοι λειτουργικοί μηχανισμοί της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης θέτουν σε κίνδυνο τη φυσιολογική ανοσολογική ανοχή έναντι της κοινής βακτηριακής χλωρίδας. Επομένως, ενώ σε ένα υγιές άτομο οι φυσιολογικές αντιγονικές πιέσεις του αυλού δεν οδηγούν στην ανάπτυξη σημαντικής φλεγμονής, στο άτομο με νόσο του Crohn αυτές οι πιέσεις πυροδοτούν μια ανεξέλεγκτη φλεγμονώδη απόκριση που οδηγεί στην ανάπτυξη ιστικών βλαβών (Sartor, R. B. 2008).

Ένας άλλος αναγνωρισμένος παθογενετικός παράγοντας, ο οποίος οδηγεί σε ανώμαλη ανοσολογική ενεργοποίηση, αντιπροσωπεύεται από μια αλλοιωμένη εντερική διαπερατότητα στα αντιγόνα του αυλού. Σε ασθενείς με CD, ο εντερικός επιθηλιακός φραγμός μπορεί να καταστραφεί λόγω αποσυναρμολόγησης των δομών σύνδεσης, διευκολύνοντας έτσι την παρακυτταρική είσοδο βακτηριακών αντιγόνων τα οποία, μόλις διεισδύσουν, παρουσιάζονται από μακροφάγους στον TCR (T-cell receptor) στο πλαίσιο του MHC-II με επακόλουθη ενεργοποίηση και επέκταση των λεμφοκυττάρων T. Επιπλέον, τα βακτήρια είναι σε θέση να πυροδοτήσουν τη φλεγμονώδη διαδικασία ακόμη και χωρίς να περάσουν τον εντερικό φραγμό, επειδή αναχαιτίζονται από δένδριτικά κύτταρα που επεκτείνουν τις προεκτάσεις τους μέσω των μεσοκυττάρων χώρων ή μέσω των TLRs (υποδοχέας τύπου Toll) που εκφράζονται από επιθηλιακά κύτταρα (Sartor, R. B. 2008).

Στη CD, τόσο τα δενδριτικά κύτταρα όσο και τα ενεργοποιημένα μακροφάγα πολώνουν τα T κύτταρα σε Th1 κύτταρα, τα οποία παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IFN- γ , η οποία επαναδιεγείρει τα μακροφάγα να συνεχίσουν να παράγουν IL-12 και IL-23, πυροδοτώντας έτσι την ενεργοποίηση του μακροφάγου-λεμφοκυττάρου άξονα (επίκτητη ανοσία). Τα λεμφοκύτταρα Th17 παίζουν επίσης θεμελιώδη ρόλο τόσο στην CD όσο και στην UC, που ονομάζονται έτσι επειδή εκκρίνουν IL-17, μια κυτοκίνη που προάγει τη στρατολόγηση ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων στο επίπεδο του βλεννογόνου, τα οποία υποστηρίζουν την απόκριση. Μια παρόμοια χημειοτακτική δράση πραγματοποιείται επίσης από την IL-8, μια χημειοκίνη που απελευθερώνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα (Baumgart, D. C., & Carding, S. R. 2007).

Ο TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha) είναι μια κυτοκίνη που παράγεται κυρίως από ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα, ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, NK κύτταρα, μαστοκύτταρα και κύτταρα που δεν αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως ινοβλάστες και λεία μυϊκά κύτταρα, μπορούν επίσης να την παράγουν. Το πιο αποτελεσματικό ερέθισμα για την παραγωγή του TNF- α από τα μακροφάγα είναι η ενεργοποίηση των TLR από λιποπολυσακχαρίτη (LPS) ή άλλα μικροβιακά συστατικά. Στην πραγματικότητα, μεγάλες ποσότητες αυτής της κυτοκίνης παράγονται κατά τη διάρκεια λοιμώξεων από Gram-αρνητικά βακτήρια που απελευθερώνουν LPS. Η IFN- γ που παράγεται από T λεμφοκύτταρα ενισχύει περαιτέρω τη σύνθεση του TNF- α από ενεργοποιημένα μακροφάγα. Εάν τεθεί σε κυκλοφορία σε μεγάλες ποσότητες, ο TNF- α είναι ικανός να προκαλέσει συστηματικές αντιδράσεις: πυρετό, παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, καχεξία, ενδαγγειακή θρόμβωση και μπορεί ακόμη και να οδηγήσει σε σηπτικό σοκ (Baumgart, D. C., & Carding, S. R. 2007).

Η μετανάστευση των λευκοκυττάρων από την κυκλοφορία του αίματος στους ιστούς είναι απαραίτητο στοιχείο για την ενίσχυση της ανοσολογικής απόκρισης που αναπτύσσεται στη CD. Αυτό το φαινόμενο συμβαίνει χάρη σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες που υπάρχουν στη μεμβράνη των λευκοκυττάρων, που ονομάζονται ιντεγκρίνες, οι οποίες αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες που εντοπίζονται στο ενδοθήλιο των εντερικών αγγείων, συμπεριλαμβανομένου του ICAM-1 (μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης και του MAdCAM-1 (βλεννογονικό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης (Baumgart, D. C., & Carding, S. R. 2007).

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) έχει επίσης βρεθεί ανεπάρκεια στον προγραμματισμένο μηχανισμό κυτταρικού θανάτου (απόπτωση), που περιορίζει την αντιδραστικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του βλεννογόνου περιορίζοντας την επιβίωση των λεμφοκυττάρων. Όταν αυτός ο μηχανισμός ελέγχου αποτυγχάνει λόγω μιας ανισορροπίας στην

αναλογία μεταξύ αντιαποπτωτικών και προ-αποπτωτικών γονιδίων, η υπερβολική επιβίωση των T λεμφοκυττάρων μεταφράζεται σε σημαντική συσσώρευση αυτών των κυττάρων, η οποία προκαλεί αυξημένη απελευθέρωση κυτοκινών που προάγουν τη φλεγμονή (Baumgart, D. C., & Carding, S. R. 2007).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Σημαντικό ρόλο παίζουν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Παρακάτω αναφέρονται οι κύριοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επισημαίνονται.

Διατροφή

Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις υπέρ του ρόλου των διατροφικών παραγόντων, αλλά έχει βρεθεί ότι η υπερβολική κατανάλωση επεξεργασμένων σακχάρων και η κακή κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών συνδέονται με την ανάπτυξη της CD (Serrano Fernandez, et al 2023).

Καπνός τσιγάρου

Το κάπνισμα επιδεινώνει την πορεία της νόσου του Crohn, ευνοεί το σχηματισμό συριγγίων και στενώσεων του εντέρου, αυξάνει τη συχνότητα των παροξύνσεων και ευνοεί τις μετεγχειρητικές υποτροπές. Αντίθετα, στην ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να έχει προστατευτική δράση και σχετίζεται με λιγότερο συχνές εξάρσεις της νόσου. Ο λόγος αυτής της διαφορετικής επίδρασης δεν είναι κατανοητός, αλλά η επίδραση των ουσιών που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου στην εντερική διαπερατότητα, την παραγωγή κυτοκινών, τη στάση της μικροκυκλοφορίας μπορεί να ενοχοποιηθεί. Μια πρόσφατη μελέτη έχει τονίσει τον ρόλο του μονοξειδίου του άνθρακα στην πρόκληση ανοσοκατασταλτικής δράσης που προκαλείται από την οξυγενάση της αίμης-1 (Hegazi, R. A. F., et al 2005).

Φάρμακα

Τα ΜΣΑΦ (Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) έχουν εμπλακεί σε εξάρσεις της νόσου, πιθανώς μέσω της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας. Έχει επισημανθεί επίσης αυξημένος κίνδυνος σε γυναίκες που χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά, αν και η συσχέτιση φαίνεται να είναι ασθενέστερη. Τα αντιβιοτικά συνδέονται με τη νόσο, ειδικά στα παιδιά, πιθανώς λόγω της επίδρασής τους στη σύνθεση της βακτηριακής χλωρίδας του εντέρου (Long, M. D., et al 2016).

Μολυσματικοί παράγοντες

Πολλοί μολυσματικοί παράγοντες έχουν προταθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες στη νόσο του Crohn και υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που στοχεύουν στην εύρεση ενός συγκεκριμένου αιτιολογικού παράγοντα. Οι παθολογικές ομοιότητες μεταξύ της κοκκιοματώδους ειλείτιδας του Crohn και της νόσου του Johne των βοοειδών που προκαλείται από το *Mycobacterium avium paratuberculosis* και της απομόνωσης μυκοβακτηρίων σε ασθενείς με CD υποδηλώνουν ότι η νόσος του Crohn θα μπορούσε να προκληθεί από έναν φυματιώδη μολυσματικό παράγοντα (Naser, S. A., et al 2014).

Το γεγονός ότι η κολίτιδα δεν εμφανίζεται σε ζωικά μοντέλα που διατηρούνται σε αποστειρωμένο περιβάλλον μας οδήγησε να υποθέσουμε ότι η φυσιολογική εντερική βακτηριακή χλωρίδα μπορεί να έχει καθοριστικό ρόλο. Ειδικότερα, η προσοχή εστιάστηκε στο *Escherichia Coli* που θα μπορούσε να παράγει συγκεκριμένα μόρια που ονομάζονται προσκολλητίνες ικανά να προάγουν τον εντερικό αποικισμό, την επακόλουθη επιθηλιακή βλάβη δευτερογενή στην απελευθέρωση κυτταροτοξινών και, τέλος, τη φλεγμονώδη απόκριση (Naser, S. A., et al 2014).

Στρες

Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι μια αλληλεπίδραση μεταξύ του νευρικού συστήματος και του ανοσοποιητικού συστήματος και το ψυχολογικό στρες θα μπορούσε να επιδεινώσει μια ασθένεια στη φάση ηρεμίας. Ωστόσο, είναι παρακινδυνευμένο να πούμε ότι το ψυχολογικό στρες θα μπορούσε να έχει αιτιώδη ρόλο στην ασθένεια, μάλλον η κατάθλιψη και το άγχος είναι συχνά κοινές αντιδράσεις στη διάγνωση της ίδιας της νόσου (Bitton, A., et al 2008).

Σκωληκοειδεκτομή

Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η σκωληκοειδεκτομή θα προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης εντερικών στενώσεων σε CD.

Άλλοι παράγοντες

Ο προστατευτικός ρόλος του θηλασμού έχει αποδειχθεί, πιθανότατα γιατί εγγυάται την επαρκή ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος του νεογνού. Επαγγέλματα που απαιτούν υπαίθριες δραστηριότητες σπάνια παρατηρούνται σε ασθενείς με νόσο του Crohn και τα άτομα που εκτελούν επαγγέλματα που μειώνουν την έκθεση στο ηλιακό φως διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D σε άτομα

που εκτίθενται περισσότερο στο ηλιακό φως , που φαίνεται να παίζει προστατευτικό ρόλο έναντι της νόσου (Ananthakrishnan, A. N., et al 2012).

3.1.4 Διάγνωση

Δεν υπάρχει ειδική διαγνωστική εξέταση για τη νόσο του Crohn, η διάγνωση της οποίας χρησιμοποιεί ενδοσκοπικά, ακτινολογικά, εργαστηριακά και ιστολογικά εργαλεία κατάλληλα ενσωματωμένα με την αξιολόγηση της κλινικής εικόνας και της δραστηριότητας της νόσου. Η αρχική προσέγγιση συνίσταται στη συλλογή ακριβούς ιατρικού ιστορικού, τη διενέργεια φυσικής εξέτασης και την αξιολόγηση εργαστηριακών εξετάσεων (Van Assche, G., et al 2010; Adams D. H. 2007).

Το ιατρικό ιστορικό πρέπει να εστιάζεται στην ανάδειξη των κύριων συμπτωμάτων, της σοβαρότητας και της διάρκειάς τους. Η εύρεση οικογενειακού ιστορικού ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (ΙΦΝΕ) μπορεί να αυξήσει την υποψία, αλλά δεν πρέπει να οδηγεί τον γιατρό να αποκλείσει άλλες πιθανές διαγνώσεις. Πρέπει να διενεργηθεί προσεκτική αντικειμενική εξέταση της κοιλιάς για την ανίχνευση ψηλαφητών μαζών και σημείων απόφραξης, ακολουθούμενη από επιθεώρηση του περινέου και διερεύνηση του ορθού για να επισημανθούν τυχόν πρωκτικά συρίγγια ή εντερική αιμορραγία (Van Assche, G., et al 2010; Adams D. H. 2007).

Οι εξετάσεις αίματος μπορεί να είναι φυσιολογικές ή να αποκαλύπτουν αναιμία, η οποία θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Μπορεί να εντοπιστεί λευκοκυττάρωση, ιδιαίτερα στην περίπτωση μιας πυώδους διαδικασίας. Η αύξηση των δεικτών φλεγμονής (ESR, CRP) είναι συχνή και εντοπίζεται στο 95% των περιπτώσεων κατά τη διάγνωση. Μπορεί να υπάρξει μείωση της λευκωματίνης ορού, αύξηση των δεικτών χολόστασης και αιμοπεταλιακής νόσου (Van Assche, G., et al 2010; Adams D. H. 2007).

Ο προσδιορισμός στα κόπρανα των δεικτών φλεγμονής του εντέρου, καλπροτεκτίνης και λακτοφερρίνης, αποδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμη. Συγκεκριμένα, η καλπροτεκτίνη, μια πρωτεΐνη με αντιβακτηριακή δράση που απελευθερώνεται από κοκκιοκύτταρα ουδετερόφιλων και/ή ενεργοποιημένα μακροφάγα, φαίνεται να έχει προγνωστική ισχύ 85-90%, τα επίπεδά της συσχετίζονται με τον βαθμό της εντερικής φλεγμονής και διευκολύνει τη διαφορική διάγνωση μεταξύ CD και Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου (Van Assche, G., et al 2010; Adams D. H. 2007).

Η εντερογραφία/εντερόκλυση λεπτού εντέρου υπήρξε επί έτη χρήσιμη εξέταση στη διάγνωση της νόσου λόγω της ακρίβειας στον προσδιορισμό του εντοπισμού της νόσου και στην αποκάλυψη της ενεργού φλεγμονής, ωστόσο σήμερα προτιμάται η αξονική ή μαγνητική εντερογραφία, επειδή είναι λιγότερο ενοχλητική για τον ασθενή και μπορεί επίσης να αναδείξει την εξωανλική νόσο (η μαγνητική

τομογραφία αποφεύγει επίσης την έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία) (Van Assche, G., et al 2010; Adams D. H. 2007).

Ο υποκλυσμός του λεπτού εντέρου γίνεται με διπλή αντίθεση: το σκιαγραφικό με βάριο χορηγείται μέσω SNG (ρινογαστρικός σωλήνας) ακολουθούμενο από βλωμό μεθυλοκυτταρίνης για να «βάψει» τα εντερικά τοιχώματα με το βάριο. Κατά τον υποκλυσμό του λεπτού εντέρου, μπορεί να παρατηρηθεί μία στένωση τελικού ειλεού εικόνα λιθόστρωτου, σημάδι χορδής) και προστενωτική διάταση. Η εικόνα λιθόστρωτου, νηματοειδούς αυλού και διευρυσμένης προστενωτικής έλικας του ειλεού αποτελούν τη λεγόμενη τριάδα Bodart, όχι συχνή αλλά παθολογική της CD (Van Assche, G., et al 2010; Adams D. H. 2007).

Η τυπική αξονική τομογραφία είναι ελάχιστα χρήσιμη επειδή δεν είναι σε θέση να επισημάνει τη φλεγμονή του βλεννογόνου, παρόλο που έχει εισαχθεί η CT εντερογραφία ή εντερόκλυση τα τελευταία χρόνια, η οποία είναι μια μέθοδος υψηλότερης ανάλυσης που περιλαμβάνει τόσο ενδοφλέβια χορήγηση όσο και από του στόματος σκιαγραφικό μέσο και είναι καλύτερα για την ανάδειξη της νόσου του λεπτού εντέρου. Ωστόσο, η τυπική αξονική τομογραφία ισχύει για τη μελέτη εξωαυλικών επιπλοκών, όπως μεσεντερική λεμφαδενοπάθεια, ενδοκοιλιακά ή οπισθοπεριτοναϊκά αποστήματα, διατοιχωματική ινώδη πάχυνση ή εντοπισμένες διατρήσεις. Δεδομένα ότι αυτή η μέθοδος περιλαμβάνει τη χορήγηση ιονίζουσα ακτινοβολία, η χρήση της πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά και συχνά προτιμώνται άλλες μέθοδοι έρευνας, ειδικά στα παιδιά (Van Assche, G., et al 2010; Adams D. H. 2007).

Η MRI εντερογραφία είναι σήμερα απεικονιστική μη ενδοσκοπική εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της CD. Περιλαμβάνει την ενδοφλέβια χορήγηση ενός παραμαγνητικού σκιαγραφικού μέσου και ενός ουδέτερου σκιαγραφικού μέσου από το στόμα. Η MRI εντερογραφία έχει το πλεονέκτημα ότι είναι σε θέση να επισημαίνει την ασθένεια του αυλού και την εξωαυλική νόσο με καλή ακρίβεια και να αποφεύγει την έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, επομένως μπορεί επίσης να επαναληφθεί σε μικρή χρονική απόσταση.⁸ Υπολογίζεται ότι έχει υψηλή ευαισθησία συγκρίσιμο με εκείνο του κλύσματος λεπτού εντέρου για τον εντοπισμό της στένωσης του λεπτού εντέρου, αλλά σε αντίθεση με το τελευταίο, μας επιτρέπει επίσης να διακρίνουμε την ινωτική στένωση από τη φλεγμονώδη στένωση. Η σημασία της διαφορικής διάγνωσης μεταξύ φλεγμονώδους και ινωτικής στένωσης προκύπτει από τη διαφορετική θεραπευτική συμπεριφορά (Peyrin-Biroulet, L., et al 2011; Adams D. H. 2007).

Το υπερηχογράφημα κοιλίας είναι μια μέθοδος η οποία, λόγω της χαμηλής επεμβατικότητάς του, της ευρείας διαθεσιμότητας στην περιοχή, της ταχύτητας εκτέλεσης, του χαμηλού κόστους και

της απουσίας κινδύνου έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία, αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό εργαλείο. Έχει καλή αξιοπιστία αρκεί να εκτελείται από έμπειρο χειριστή (το βασικό μειονέκτημα είναι ότι είναι μέθοδος που εξαρτάται από τον χειριστή). Τα τυπικά υπερηχογραφικά σημάδια της νόσου του Crohn είναι η πάχυνση του τερματικού ειλεού (πάχος > 3 mm θεωρείται παθολογικό) και η απώλεια της φυσιολογικής στρωματοποίησης του τοιχώματος. Η συμβατική υπερηχογραφική εξέταση επιτρέπει την αναγνώριση μεσεντερικής λεμφαδενοπάθειας, αποστημάτων, στένωσης και συριγγωδών οδών. Αντίθετα, το έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler στοχεύει στη μελέτη της ενδοβρεγματικής αγγείωσης (Van Assche, G., et al 2010; Adams D. H. 2007).

Η κολονοσκόπηση με επισκόπηση του τελικού ειλεού είναι μια θεμελιώδης εξέταση στη διάγνωση της CD. Οι τυπικές αλλοιώσεις του βλεννογόνου που επισημαίνονται είναι αφθοειδή έλκη διαφόρων μεγεθών, -αστεροειδή έλκη, οίδημα του βλεννογόνου, η όψη του λιθόστρωτου και οι στενώσεις του αυλού. Στη CD οι βλάβες δεν κατανέμονται κατά συνέχεια ενώ σπάνια προσβάλλεται το ορθό. Η κολονοσκόπηση με επισκόπηση του τελικού ειλεού και η χαρτογράφηση πολλαπλών ανατομικών τμημάτων με βιοψία είναι θεμελιώδεις απαιτήσεις για τη διάγνωση της CD (Van Assche, G., et al 2010).

Νέες διαγνωστικές μέθοδοι

Δύο μέθοδοι έχουν γίνει πρόσφατα δημοφιλείς για την ικανότητά τους να αναγνωρίζουν και να εντοπίζουν το σημείο της φλεγμονής χωρίς να είναι επεμβατικές: σπινθηρογράφημα με λευκοκύτταρα επισημασμένα με ^{99m}Tc και ^{18}F -FDG-PET. Χρήσιμο στη διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονώδους στένωσης και ινωτικής στένωσης, καθώς και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. προτιμώνται σε νεαρούς ασθενείς λόγω της χαμηλής δόσης ακτινοβολίας στην οποία εκτίθενται. Η κάψουλα βίντεο είναι χρήσιμη σε CD με εντόπιση νήστιδας-ειλεού μη στενωτικής φύσης για τον εντοπισμό βλαβών που δεν μπορούν να προσεγγιστούν από το ενδοσκόπιο. Οι περιορισμοί της βιντεοκάψουλας έγκεινται στην αδυναμία συλλογής βιοψιών και στον κίνδυνο παγίδευσής της σε στενωτικά τμήματα με επακόλουθη οξεία απόφραξη (Van Assche, G., et al 2010).

3.1.5 Συμπτώματα

Η κλινική εικόνα ενός ασθενούς που έχει προσβληθεί από CD είναι εξαιρετικά μεταβλητή και αλλάζει σε σχέση με τη θέση και τον φαινότυπο της νόσου, την ένταση της φλεγμονής και την παρουσία επιπλοκών. Τα πιο συχνά παραπονεμένα συμπτώματα αντιπροσωπεύονται από διάρροια (70-90%), κοιλιακό άλγος (45-65%), που σε αντίθεση με τη UC είναι πιο συχνή και επίμονη, και απώλεια βάρους (65-75%). Τα συνοδά συμπτώματα περιλαμβάνουν εξασθένηση, ανορεξία, ναυτία,

έμετο και πυρετό. Έως και το ένα τέταρτο των ασθενών παρουσιάζουν επίσης εξωεντερικές εκδηλώσεις. Η επιβράδυνση της ανάπτυξης είναι συχνή στα παιδιά (Adams D. H. 2007).

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από τη διάρροια δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Λόγω της μειωμένης απορροφητικής ικανότητας του πάσχοντος ή χειρουργικά μειωμένου τερματικού ειλεού, μπορεί να εμφανιστεί διάρροια λόγω μειωμένης επαναρρόφησης των χολικών οξέων. Μετά από εκτεταμένη προσβολή του ειλεού ή μείζονα εκτομή, η απορρόφηση του χολικού άλατος μπορεί να μειωθεί σε σημείο που η αντισταθμιστική ηπατική σύνθεση να είναι ανεπαρκής και να προκληθεί στεατόρροια. Η φλεγμονή του παχέος εντέρου προάγει περαιτέρω τα διαρροϊκά συμπτώματα λόγω της μειωμένης απορρόφησης νερού και ηλεκτρολυτών, που επίσης εμποδίζεται από τη δυσαπορρόφηση των χολικών οξέων και των υδατανθράκων. Η μειωμένη απορρόφηση των υδατανθράκων, οι οποίοι στη συνέχεια ζυμώνονται από βακτήρια του παχέος εντέρου, οδηγεί επίσης σε φούσκωμα και μετεωρισμό. Υπερβολική βακτηριακή ανάπτυξη λόγω αποφρακτικής στάσης και συριγγίου έχει ενοχοποιηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως και η βακτηριακή μόλυνση του λεπτού εντέρου σε στένωση ειλεού ή μετά από εκτομή της ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Στην περιφερική κολίτιδα και την πρωκτίτιδα, η έκκριση βλέννας και πύου στο ορθό με μειωμένη συμμόρφωση προκαλεί συχνές κινήσεις του εντέρου με επείγουσα ανάγκη και τενεσμούς (Adams D. H. 2007).

Παραπονείται συχνά για κοιλιακό άλγος στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο της κοιλιάς, καθώς η πιο κοινή εστία φλεγμονής είναι ο τερματικός ειλεός. Είναι συνήθως μια κράμπα και ήπιος πόνος. Μερικές φορές η αρχική εμφάνιση προσομοιώνει την οξεία σκωληκοειδίτιδα με πόνο στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο, πυρετό και ψηλαφητή μάζα. Μόνο στη λαπαροτομία, όταν η σκωληκοειδίτιδα είναι φυσιολογική, εντοπίζεται η υποκείμενη ειλείτιδα. Η εμφάνιση κοιλιακού πόνου μπορεί να αποδοθεί σε διάταση της κοιλιάς, φλεγμονή του ορογόνου και αύξηση των υποδοχέων της ουσίας P στους εντερικούς νευρώνες. Ο πόνος συχνά σχετίζεται στη διέλευση του εντερικού περιεχομένου μέσα από το συμφορημένο, οίδηματώδες και στενό τμήμα του φλεγμονώδους εντέρου που τείνει να προηγείται και να μετριάζεται με την αφόδευση (Adams D. H. 2007).

Η απώλεια βάρους αποδίδεται τόσο στη δυσαπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, λόγω φλεγμονής και διάρροιας του εντέρου, όσο και στη μειωμένη πρόσληψή τους λόγω απώλειας όρεξης, ναυτίας και εμέτου (Adams D. H. 2007).

Ο πυρετός συνήθως δεν ξεπερνά τους 38°C. Ένας υψηλότερος, διακοπτόμενος πυρετός που συνοδεύεται από ρίγη και εφίδρωση υποδηλώνει γενικά την παρουσία αποστήματος. Ο πυρετός είναι

ένα σημάδι που σχετίζεται με την απελευθέρωση στην κυκλοφορία μιας σειράς φλεγμονωδών κυτοκινών που παράγονται στην ενεργό φάση της νόσου, όπως TNFα, IL1β, IL6 (Adams D. H. 2007).

Η ανορεξία, η ναυτία και ο έμετος μπορεί να σχετίζονται με αύξηση του TNFα ορού ή μπορεί να είναι συνέπεια της χρήσης ορισμένων φαρμάκων για τη θεραπεία της νόσου (σουλφασαλαζίνη, αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη). Η εξασθένιση μπορεί να αποδοθεί σε αναιμία (ανεπάρκεια σιδήρου, μεγαλοβλαστικές ή χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες) και/ή υποκαλσιαιμία (Adams D. H. 2007).

Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Υπολογίζεται ότι μεταξύ 6% και 25% των ασθενών με CD παρουσιάζουν εξωεντερικές εκδηλώσεις. Οι πιο συχνές είναι οι περιφερικές αρθροπάθειες που εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με νόσο του παχέος εντέρου. Γενικά δεν παραμορφώνονται, τείνουν να ξεκινούν με ασύμμετρη και μονοαρθρική προσβολή μεγάλων αρθρώσεων (γόνατο και ισχίο) και εξασθενούν μετά την ειλεοκυτταρική εκτομή. Οι αξονικές αρθροπάθειες είναι λιγότερο συχνές από τις περιφερικές. Οι δερματικές εκδηλώσεις είναι συχνές, συμπεριλαμβανομένου του οζώδους ερυθήματος και του γαγγραινώδους πυόδερμα, που το πρώτο σχετίζεται με επανενεργοποίηση της νόσου σε αντίθεση με το δεύτερο. Μπορούν επίσης να βρεθούν οφθαλμικές εκδηλώσεις (επισκληρίτιδα και ραγοειδίτιδα οι πιο συχνές), εκδηλώσεις ηπατοχοληφόρων (ηπατική στεάτωση και πέτρες στη χολή), νεφρολογικές εκδηλώσεις (η νεφρολιθίαση είναι αρκετά συχνή). Μια τάση προς αιμοπηξία έχει παρατηρηθεί τόσο σε CD όσο και σε UC (μπορεί να εμφανιστεί φλεβική θρόμβωση, σπανιότερα αρτηριακή θρόμβωση) (Peyrin-Biroulet, L., et al 2011; Adams D. H. 2007).

Επιπλοκές

Η πιο συχνή κλινική εικόνα είναι αυτή που προκαλείται από τη φλεγμονώδη εικόνα που είναι τυπική του φαινοτύπου του αυλού, αλλά με την πάροδο του χρόνου η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει συριγγώδη/απόστημα ή αποφρακτική ινοστενωτική νόσο, με διαφορετικές επιπτώσεις από προγνωστική και θεραπευτική άποψη (Adams D. H. 2007).

3.1.6 Θεραπεία

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει θεραπευτική θεραπεία για τη νόσο του Crohn, οι πρωταρχικοί στόχοι της θεραπείας είναι:

1. η πρόκληση ύφεσης,
2. η διατήρηση της ύφεσης,

3. η διαχείριση τυχόν επιπλοκών.

Ο ορισμός της ύφεσης στη CD έχει αλλάξει τα τελευταία χρόνια. ενώ μέχρι πριν από λίγα χρόνια στόχος ήταν η ύφεση των συμπτωμάτων και άλλων κλινικών δεικτών δραστηριότητας της νόσου (π.χ. CDAI $\leq$ 150), πιο πρόσφατα ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η επούλωση των ενδοσκοπικών βλαβών σχετίζεται τόσο με μικρότερο αριθμό νοσηλειών όσο και με χειρουργικές παρεμβάσεις και με τη μείωση των μακροχρόνιων επιπλοκών. Για την επίτευξη αυτών των στόχων, πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη η ευημερία και η ποιότητα ζωής του ασθενούς, επομένως είναι επίσης σημαντικό να αξιολογούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας. Στα παιδιά, ένας άλλος σημαντικός θεραπευτικός στόχος είναι η επαρκής ανάπτυξη (Shah, S. C., et al 2015).

Ιατρική περίθαλψη

Τα κύρια φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του CD συζητούνται παρακάτω (Adams D. H. 2007):

Αμινοσαλικυλικά: Φάρμακα που περιέχουν 5-αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA) έχουν χρησιμοποιηθεί από καιρό με καλά αποτελέσματα στη θεραπεία της CD. Τα αμινοσαλικυλικά θεωρείται ότι δρουν τοπικά (όχι συστηματικά) στο επίπεδο των περιοχών του εντερικού βλεννογόνου που επηρεάζονται από την παθολογική διαδικασία.

Γλυκοκορτικοειδή: Η πρεδνιζόνη και η πρεδνιζολόνη είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα γλυκοκορτικοειδή στη CD. Χορηγούμενα από το στόμα, αυτά τα φάρμακα έχουν ενδιάμεση διάρκεια δράσης που τους επιτρέπει να χορηγούνται μία φορά την ημέρα.

Θειοπουρίνες: Η αζαθειοπρίνη (AZA) και η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) είναι πολύ χρήσιμα φάρμακα στη θεραπεία της CD. Προσλαμβάνονται από το στόμα. Μετά την απορρόφηση, το AZA μετατρέπεται γρήγορα σε 6-MP.

Μεθοτρεξάτη: Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι ένας άλλος ανοσοκατασταλτικός αντιμεταβολίτης χρήσιμος στη θεραπεία του CD. Μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα, ενδομυϊκά ή υποδόρια. Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι 50-90% ενώ είναι 100% για άλλες οδούς χορήγησης.

Άλλοι ανοσορρυθμιστές: Οι αναστολείς καλσινευρίνης, όπως η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους, έχουν αποδειχθεί χρήσιμοι στη θεραπεία του CD.

Αντιβιοτικά: Τα αντιβιοτικά έχουν σαφώς ρόλο στη θεραπεία των αποστημάτων, αλλά έχουν αποδειχθεί χρήσιμα σε περιπτώσεις συριγγίων, περιπρωκτικής νόσου ακόμη και σε περιπτώσεις ενεργού αγγειακής νόσου όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Χρησιμοποιούνται και

στην μετεγχειρητική περίοδο. Η μετρονιδαζόλη έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη, πιθανώς λόγω της αποτελεσματικότητάς της στην προσβολή των αναερόβιων μικροβίων της εντερικής χλωρίδας που θα μπορούσαν να παίζουν ρόλο στην παθογένεση της CD.

Βιολογικά φάρμακα: Τα βιολογικά που έχουν εγκριθεί μέχρι σήμερα στην Ευρώπη για τη θεραπεία του CD είναι δύο αντι-TNFα παράγοντες, το infliximab και το adalimumab, και ένας παράγοντας κατά της ιντεγκρίνης, το vedolizumab. Είναι ακριβά φάρμακα και εισήχθησαν πρόσφατα στην κλινική πρακτική και, ως εκ τούτου, ενδείκνυνται γενικά για εκείνους τους ασθενείς με μέτριας-βαρείας νόσου CD που δεν έχουν ανταποκριθεί στις συμβατικές θεραπείες.

Χειρουργική θεραπεία

Στη θεραπεία της CD, η χειρουργική επέμβαση ενσωματώνεται με την ιατρική θεραπεία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και τη θεραπεία των επιπλοκών. Υπολογίζεται ότι στα 20 χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου, περίπου το 75% των ασθενών υποβάλλονται σε τουλάχιστον μία χειρουργική επέμβαση. Όμως αυτό το ποσοστό έχει αρχίσει να μειώνεται από την εισαγωγή στην κλινική πρακτική των βιολογικών φαρμάκων που σε πολλές περιπτώσεις έχουν αποδεδειγμένα αποτελεσματικό στον έλεγχο της εξέλιξης της νόσου και στην ανάρρωση από επιπλοκές (Cosnes, J., et al 2011).

Η CD είναι μια ασθένεια με υψηλή τάση για μετεγχειρητική υποτροπή. Ακόμη και μια εκτεταμένη εκτομή του νοσούντος τμήματος δεν είναι θεραπευτική και θέτει τον ασθενή σε κίνδυνο πολλαπλών επεμβάσεων και την επακόλουθη ανάπτυξη συνδρόμου βραχέος εντέρου. Για το λόγο αυτό, η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται αποκλειστικά μετά από απόπειρα ιατρικής παρέμβασης ή σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών οξέων επιπλοκών (αιμορραγία, περιτονίτιδα, απόφραξη κ.λπ.). Εάν η χειρουργική επέμβαση είναι απαραίτητη, η κατευθυντήρια αρχή είναι να διατηρηθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερο μέρος του εντέρου. Από τη σκοπιά της συντηρητικής χειρουργικής, οι πιο εκτελούμενες επεμβάσεις στη θεραπεία της CD είναι η ελάχιστη εκτομή και η στενοπλαστική (Cosnes, J., et al 2011).

3.2 Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος υποτροπιάζουσας φύσης που αφορά μόνο τον εντερικό βλεννογόνο. Η ασθένεια μπορεί να εξαπλωθεί ουραιοκράνια προς το κόλον (Malik T. A. 2015). Με βάση την επέκταση, είναι δυνατό να γίνει διάκριση διαφορετικών προτύπων ασθενειών:

- ✚ Ορθίτιδα: προσβολή του ορθού.

- ✚ Αριστερόπλευρη Κολίτιδα: προσβάλλει το ορθό, το σιγμοειδές κόλον και μπορεί να επεκταθεί στο κατιόν κόλο. Στη φυσική ιστορία της νόσου υπάρχει συχνή τάση προς εγγύς επέκταση των βλαβών.
- ✚ Πανκολίτιδα: συμμετοχή ολόκληρου του παχέος εντέρου. Η φλεγμονή στο επίπεδο του τυφλού μπορεί να σχετίζεται με προσβολή του ειλεού (ειλείτιδα από παλινδρόμηση). Η τάση μείωσης της έκτασης της νόσου είναι πολύ συχνή κατά τη διάρκεια του φυσικού ιστορικού ασθενών με πανκολίτιδα.

Στην πλειονότητα των ασθενών (57%) η νόσος έχει διαλείπον χαρακτήρα, ενώ λιγότερο συχνοί είναι οι ασθενείς που διατηρούν μακροχρόνια ύφεση (25%) και ακόμη λιγότεροι αυτοί που τείνουν να παρουσιάζουν μια διαρκώς ενεργή νόσο (18%) (Malik T. A. 2015).

Η ελκώδης κολίτιδα, σε σύγκριση με τη νόσο του Crohn, είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, αν και σπάνια, και η πρόγνωση εξαρτάται από αυτό, από τη σοβαρότητα της ενεργού νόσου και τη διάρκειά της. Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε αύξηση της θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, σε αντίθεση με ό,τι παρατηρήθηκε για τη νόσο του Crohn: ο κύριος παράγοντας κινδύνου σε αυτή την περίπτωση είναι ο καρκίνος (Malik T. A. 2015).

3.2.1 Κλινική εικόνα και μορφές

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ελκώδης κολίτιδα επηρεάζει πάντα το ορθό, από εδώ εκτείνεται εγγύς και συνεχίζει να προσβάλλει το κόλον μερικώς ή πλήρως. Δεν υπάρχουν αλλοιώσεις με άλματα. Ο προσβεβλημένος βλεννογόνος του παχέος εντέρου μπορεί να είναι ελαφρώς κόκκινος και κοκκώδης ή να παρουσιάζει μεγάλα έλκη και μπορεί να υπάρξει ξαφνική μετάβαση μεταξύ του νοσούντος τμήματος του παχέος εντέρου και του φυσιολογικού τμήματος. Τα έλκη ευθυγραμμίζονται κατά μήκος του διαμήκους άξονα του παχέος εντέρου αλλά τυπικά δεν μοιάζουν με τα σερπιγγώδη έλκη της νόσου του Crohn. Συχνά προεξέχοντα τμήματα αναγεννώμενου βλεννογόνου προεξέχουν στον αυλό σχηματίζοντας ψευδοπολύποδες και οι άκρες αυτών των πολυπόδων μπορούν να συντηχθούν για να δημιουργήσουν βλεννογόνες γέφυρες. Η χρόνια νόσος μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του βλεννογόνου με μια επίπεδη, λεία επιφάνεια του βλεννογόνου χωρίς φυσιολογικές πτυχές (Robbins and Cotran 2017).

Δεν υπάρχει πάχυνση τοιχώματος, η ορώδης επιφάνεια είναι φυσιολογική και δεν δημιουργούνται στενώσεις. Ωστόσο, η φλεγμονή και οι μεσολαβητές της μπορούν να βλάψουν τον ιδίως ή κύριο μυϊκό χιτώνα και να επηρεάσουν τη νευρομυϊκή λειτουργία, προκαλώντας διαστολή του παχέος εντέρου (Robbins and Cotran 2017).

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του βλεννογόνου περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις διηθήσεις, κρυπτικά αποστήματα, παραμόρφωση της αρχιτεκτονικής της κρύπτης και επιθηλιακή μεταπλασία. Η φλεγμονώδης διαδικασία είναι ευρέως διαδεδομένη και γενικά περιορίζεται στον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η εκτεταμένη καταστροφή του βλεννογόνου μπορεί να συνοδεύεται από έλκη και μπορεί να επεκταθεί βαθύτερα στον υποβλεννογόνο. Ως ένδειξη της βλάβης που υπέστη, η υποβλεννογονία ίνωση, η ατροφία του βλεννογόνου και η αρχιτεκτονική αποδιοργάνωση παραμένουν, αν και μετά από παρατεταμένη ύφεση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά επιστρέφουν επίσης σε σχεδόν φυσιολογικές συνθήκες. Δεν υπάρχουν κοκκιώματα (Robbins and Cotran 2017).

Η ελκώδης κολίτιδα τείνει να εμφανίζεται σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, γενικά με μέγιστη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ 30 και 40 ετών. επηρεάζει εξίσου και τα δύο φύλα. 38 Η έναρξη είναι τυπικά ύπουλη, με συμπτώματα που επιμένουν για εβδομάδες ή μήνες πριν ο ασθενής έρθει στην προσοχή του κλινικού ιατρού (Magro, F., et al 2017).

Οι τρόποι εμφάνισης της νόσου είναι διαφορετικοί. Υπάρχει η οξεία, σπάνια αλλά εξαιρετικά κρίσιμη, που χαρακτηρίζεται από μαζική απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών, με αποτέλεσμα αφυδάτωση και αναιμία. είναι μια κατάσταση που μπορεί να έχει μια κεραυνοβόλο πορεία ή να υποχωρήσει με επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Η πιο κοινή μορφή έχει υποξύ χαρακτήρα, με υποτροπές της νόσου που διασπώνται με περιόδους πλήρους ή ατελούς ύφεσης (Magro, F., et al 2017). Η συχνότητα των υποτροπών ορίζεται συνήθως κατά τα τρία πρώτα χρόνια της νόσου. είναι δυνατόν να διακρίνουμε διαφορετικά μοτίβα:

- ✚ Εμμένουσα νόσος χωρίς υφέσεις: παρουσιάζει συμπτώματα που τείνουν να εξασθενούν σε σύγκριση με μια μορφή με οξεία έναρξη, ωστόσο η τάση αυτών των συμπτωμάτων είναι συνεχής με την πάροδο του χρόνου. είναι ένα ασυνήθιστο περιστατικό, που αφορά περίπου το 5% των ασθενών. Οι παροξύνσεις μπορεί να επικαλύπτονται με αυτά τα υποκείμενα συμπτώματα, με επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς.
- ✚ Νόσος με συχνή τάση για υποτροπή, που χαρακτηρίζεται από περισσότερες από δύο υποτροπές της νόσου μέσα σε ένα χρόνο.
- ✚ Νόσος με μικρή πιθανότητα υποτροπής, με λιγότερη από μία υποτροπή ανά έτος.

3.2.2 Επιδημιολογία

Η UC είναι παρόν σε όλες τις περιοχές του κόσμου, αλλά η υψηλότερη επίπτωση καταγράφεται στις πιο ανεπτυγμένες περιοχές (Βόρεια Αμερική και Δυτική Ευρώπη). Η επίπτωση που αναφέρεται στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες κυμαίνεται από 5 έως 18 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους.

Σε αυτές τις περιοχές, η UC έχει διατηρήσει μια σχετικά σταθερή επίπτωση τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Η εμφάνιση της νόσου μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία με κορυφαία επίπτωση τη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία και επίσης γύρω στην ηλικία των 60 ετών. Το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με UC είναι ουσιαστικά το ίδιο με αυτό που αναμένεται στον γενικό πληθυσμό (Magro, F., et al 2017).

3.2.3 Αιτιολογία

Η αιτιολογία της UC παραμένει ακόμη άγνωστη. Οι αιτιολογικές θεωρίες με τη μεγαλύτερη αξιοπιστία υποθέτουν την παρουσία ενός συγκεκριμένου παθογόνου μολυσματικού παράγοντα, την παρουσία ενός ελαττωματικού βλεννογόνου φραγμού (αλλαγές βλέννας, διαπερατότητας ή επιθηλιακή αποκατάσταση), την παρουσία μιας απορρυθμισμένης απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος του βλεννογόνου σε φυσιολογικά ερεθίσματα (Magro, F., et al 2017).

Επομένως, το κύριο παθοφυσιολογικό ερώτημα παραμένει ακόμα ανοιχτό, δηλαδή η χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης διαδικασία είναι η συνέπεια μιας φυσιολογικής απόκρισης σε ένα επίμονο μη φυσιολογικό ερέθισμα ή, αντίστροφα, μιας ασυνήθιστα παρατεταμένης και επιθετικής απόκρισης σε ένα φυσιολογικό ερέθισμα. Σε κάθε περίπτωση, τα συστατικά του περιεχομένου του αυλού αντιπροσωπεύουν την επίμονη αντιγονική ώθηση, ικανή να προκαλέσει και να διαιωνίσει τη χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία του εντέρου (Magro, F., et al 2017) .

3.2.4 Διάγνωση

Είναι σημαντικό να επιτευχθεί έγκαιρη διάγνωση, με αξιολόγηση της έκτασης και της βαρύτητας της νόσου, καθώς αυτά τα στοιχεία επηρεάζουν σημαντικά τις θεραπευτικές επιλογές και το φυσικό ιστορικό της ίδιας της νόσου. Η διαγνωστική υποψία καθοδηγείται από κλινικές εκδηλώσεις, που υποστηρίζονται από ενδοσκοπική αξιολόγηση και αρνητικές εξετάσεις κοπράνων για λοιμώδη αίτια (Kornbluth, A. et al 2010).

Αιματολογικές και παράμετροι κοπράνων

Η διαγνωστική διαδικασία ξεκινά από αιματοβιοχημικές έρευνες, συμπεριλαμβανομένης της αιμοχρωμοκυτταρομετρικής εξέτασης, με αριθμό λευκοκυττάρων, ηλεκτρολύτες ορού, νεφρικές και ηπατικές λειτουργίες, επίπεδα βιταμίνης D, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και καλπροτεκτίνη κοπράνων. Για σκοπούς διαφορικής διάγνωσης με λοιμώδη κολίτιδα, ενδείκνυται και μικροβιολογική εξέταση των κοπράνων. Σε έναν ασθενή με ελκώδη κολίτιδα, αυτές οι εξετάσεις μπορεί να αποκαλύψουν την παρουσία θρομβοκυττάρωσης λόγω χρόνιας φλεγμονής, αναιμίας και λευκοκυττάρωσης, υποδηλώνοντας λοίμωξη ή περίπλοκη νόσο (Magro, F., et al 2017).

Η CRP είναι δείκτης φλεγμονής και, με εξαίρεση την πρωκτίτιδα, έχει καλή συσχέτιση με τη βαρύτητα της νόσου. Η υπολευκωματιναιμία είναι μια άλλη παράμετρος που αντανάκλα φλεγμονή που προκαλείται από νόσο, αν και δεν συγκρίνεται με την CRP. Είναι επίσης έκφραση μιας εικόνας υποσιτισμού. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι αναφερόμενοι δείκτες φλεγμονής δεν είναι ειδικοί για χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου: υπό αυτή την έννοια δεν μπορούν να είναι χρήσιμοι για τους σκοπούς της διαφορικής διάγνωσης με λοιμώδεις διεργασίες. Επιπλέον, αυτές οι παράμετροι μπορεί να είναι κανονικές ή ελαφρώς αλλοιωμένες (Magro, F., et al 2017).

Ο ρόλος ορισμένων πρωτεϊνών που προέρχονται από ουδετερόφιλα ως δείκτες εντερικής φλεγμονής αξιολογήθηκε επίσης για την ελκώδη κολίτιδα: καλπροτεκτίνη, ελαστάση, λυσοζύμη, λακτοφερρίνη. Μεταξύ αυτών, η καλπροτεκτίνη κοπράνων αντιπροσωπεύει τον πιο ευαίσθητο δείκτη: οι τιμές της έχουν καλή συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου που εντοπίζεται στην ενδοσκόπηση και είναι χρήσιμες για τον εντοπισμό υποτροπών ή την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στις θεραπείες (Maaser, C., et al 2019).

Ορολογικές παράμετροι

Οι ορολογικοί δείκτες που διερευνώνται συχνότερα σε αυτόν τον τύπο ασθενών είναι τα περιτυρηνικά αντι-ουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα (pANCA) και τα αντισώματα κατά του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Τυπικά το pANCA βρίσκεται σε περισσότερο από το 65% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Ωστόσο, η χαμηλή ευαισθησία δεν δικαιολογεί τη συνήθη χρήση τους στη διάγνωση και τις θεραπευτικές αποφάσεις (Dignass, A., et al 2012).

Ενδοσκοπική εξέταση

Το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας και για τη διαφορική διάγνωση με τη νόσο του Crohn είναι η κολονοσκόπηση με ταυτόχρονη κολονοσκόπηση με επισκόπηση του τελικού ειλεού και πολλαπλά δείγματα βιοψίας. Χαρακτηριστικό ενδοσκοπικό στοιχείο της ελκώδους κολίτιδας είναι η διάχυτη φλεγμονώδης προσβολή που ξεκινά από το ορθό με συνεχή επέκταση εγγύς. η οριοθέτηση μεταξύ των περιοχών του φλεγμονώδους βλεννογόνου και των υγιών περιοχών είναι γενικά σαφής. Άλλα τυπικά ευρήματα είναι το ερύθημα και η υπεραίμια του βλεννογόνου, τα πολλαπλά έλκη, ο εύθρυπτος βλεννογόνο και η τάση για αυτόματη αιμορραγία. Σε μακροχρόνια νόσο, μπορεί να ανευρεθεί ατροφία του βλεννογόνου, στενώσεις του αυλού, πολύποδες και ψευδοπολύποδες. Χαρακτηριστικά μικροσκοπικά ευρήματα είναι λεμφοπλασματοκυτταρικές διηθήσεις, αποστήματα και παραμόρφωση των κρυπτών με εξάντληση του βλεννογόνου, μεταπλασία των κυττάρων Paneth. Αυτά τα στοιχεία δεν βρίσκονται όλα στην πρώιμη νόσο, αλλά η παρουσία

τους είναι εξαιρετικά προγνωστική για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας (Kornbluth, A. et al 2010).

Η κολονοσκόπηση αντενδίδκνται σε περιπτώσεις σοβαρής κολίτιδας, λόγω του υψηλού κινδύνου διάτρησης. το πολύ είναι δυνατή μια σιγμοειδοσκόπηση, δηλαδή μια εξερεύνηση περιορισμένη στην περιφερική οδό. Η ενδοσκοπική εξέταση καθίσταται επίσης σημαντική για τους σκοπούς της ογκολογικής επιτήρησης για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η επιτήρηση ξεκινά γενικά μετά από ασθένεια που διαρκεί 8-10 χρόνια, με περιοδικούς ελέγχους κάθε χρόνο ή κάθε δύο χρόνια. για μορφές νόσου που σχετίζονται με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, συνιστάται ετήσια παρακολούθηση ξεκινώντας από τη διάγνωση της τελευταίας (Dignass, A., et al 2012).

Απεικόνιση

Το υπερηχογράφημα κοιλίας είναι μια μη επεμβατική, χαμηλού κόστους και εύκολα επαναλαμβανόμενη εξέταση. Αυτές οι ιδιότητες το καθιστούν χρήσιμο εργαλείο στην κλινική πρακτική για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου, χάρη στην καλή ευαισθησία στην αξιολόγηση της φλεγμονής του εντέρου (80-90%) και για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στις θεραπείες. Οι περιορισμοί συνδέονται με το γεγονός ότι επηρεάζεται από την εμπειρία του χειριστή και τη χαμηλή εξειδίκευση στη διάκριση της ελκώδους κολίτιδας από άλλες αιτίες φλεγμονής του παχέος εντέρου. Η ενσωμάτωση της λειτουργίας Doppler φαίνεται πλεονεκτική για τον καθορισμό του βαθμού δραστηριότητας της νόσου και του κινδύνου υποτροπής, ωστόσο αυτή η τεχνική απαιτεί και την εφαρμογή της από γιατρό με ειδική εμπειρία (Dignass, A., et al 2012).

Η εικονική αξονική τομογραφία έχει περιορισμούς εφαρμογής στη μελέτη της ελκώδους κολίτιδας, γι' αυτό και δεν αποτελεί εναλλακτική στην παραδοσιακή κολονοσκόπηση. Η μαγνητική τομογραφία έχει επίσης μικρό ρόλο σε σύγκριση με την ενδοσκόπηση. Οι δύο μέθοδοι μπορούν να τονίσουν την πάχυνση και την ανομοιογένεια των τοιχωμάτων στο επίπεδο των τομέων που επηρεάζονται από τη φλεγμονώδη διαδικασία. Το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκοκύτταρα ^{99m}Tc και ^{18}F -FDG-PET είναι έγκυρες και μη επεμβατικές μέθοδοι χρήσιμες για τον προσδιορισμό της έκτασης της νόσου και του βαθμού σοβαρότητας της φλεγμονής και για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (Dignass, A., et al 2012).

Σε οξείες περιπτώσεις νόσου, παρουσία επιπλοκών όπως διατρήσεις, είναι χρήσιμο να γίνεται απευθείας ακτινολογικός έλεγχος της κοιλιάς χωρίς σκιαγραφικό. Αυτό μας επιτρέπει να αποκλείσουμε διαστολές του παχέος εντέρου (που ορίζονται ως τέτοιες για διαμέτρους $>5,5$ cm) ενδεικτικές της χειρουργικής κατεύθυνσης του ασθενούς και να παρέχουμε πληροφορίες για τα

χαρακτηριστικά της νόσου. 45 Μερικά ακτινολογικά ευρήματα που προβλέπουν κακή ανταπόκριση στη θεραπεία είναι η παρουσία νησίδων υγιούς βλεννογόνου που οριοθετούνται από ελκώδεις περιοχές, εμφανείς ως κυκλικές αδιαφάνειες και η εύρεση τουλάχιστον δύο συλλογών αέρα στους βρόχους του λεπτού εντέρου (Gajendran, M., et al 2018).

3.2.5 Συμπτώματα

Η κλινική εικόνα επηρεάζεται από τη σοβαρότητα και την έκταση της νόσου. Το πιο συχνό σύμπτωμα, που εντοπίζεται σε περισσότερο από το 90% των ασθενών, είναι η αιμορραγία από το ορθό. Άλλα τυπικά συμπτώματα της νόσου στην ενεργό φάση είναι η επιτακτική ανάγκη στην αφόδευση, ο ορθικός τενεσμός, η εκπομπή βλεννοπυώδους υλικού, η αφόδευση τη νύχτα και ο κοιλιακός πόνος. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν γενική κακουχία, απώλεια βάρους, ανορεξία, ναυτία και έμετο (Magro, F., et al 2017).

Σε ασθενείς με πρωκτίτιδα, επικρατεί μια εικόνα που χαρακτηρίζεται από αιμορραγία από το ορθό, επείγουσα ανάγκη και τενέσμο από το ορθό. σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει δυσκοιλιότητα. Η εύρεση απλών συριγγίων μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της ελκώδους κολίτιδας, ωστόσο πιο σύνθετες εικόνες σε περιπρωκτικό επίπεδο θα πρέπει να εγείρουν την υποψία της νόσου του Crohn. Η κολίτιδα και η πανκολίτιδα συχνά συνδέονται με ημι-σχηματισμένα ή ημι-υγρά κόπρανα βλεννοαιμικής φύσης και κολικούς πόνους (Magro, F., et al 2017).

Μία από τις κύριες επιπλοκές που σχετίζονται με την ελκώδη κολίτιδα είναι το τοξικό megacolon: είναι δευτερογενές στην επέκταση της φλεγμονής στα πλέγματα του μυεντερικού νεύρου, με εντερική παράλυση. Η απουσία περισταλισμού σημαίνει ότι το εντερικό περιεχόμενο δεν προχωρά κατά μήκος του πεπτικού πόρου αλλά αντίθετα τείνει να λιμνάζει και να συσσωρεύεται, με αέρια υπερδιάταση των βρόχων. Κλινικά ο ασθενής παρουσιάζει οξεία εικόνα με επιδείνωση κοιλιακού άλγους, ωχρότητα, αφυδάτωση, ταχυκαρδία και πυρετό. Άλλες πιθανές επιπλοκές, αλλά λιγότερο συχνές από τη νόσο του Crohn, είναι οι στενώσεις, οι διατρήσεις από τη διάδοση ελκών, οι αιμορραγίες, τα αποστήματα και τα συρίγγια. Η βλάβη στον βλεννογόνο, που σχετίζεται με αναγεννητικά φαινόμενα, συσχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου: στην ελκώδη κολίτιδα ο κίνδυνος ανάπτυξης του νεοπλάσματος είναι 5,6 φορές υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού. στη νόσο του Crohn, με εξαίρεση τις μορφές κολικών, ο κίνδυνος είναι μικρότερος. Παράγοντες που σίγουρα επηρεάζουν τον κίνδυνο είναι η διάρκεια και η έκταση της νόσου. Παράγοντες κινδύνου με λιγότερα στοιχεία είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η βαρύτητα της νόσου, η πρώιμη ηλικία έναρξης, η παρουσία παλινδρόμησης ειλεΐτιδας και η συνοδός πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειΐτιδα (Magro, F., et al 2017).

3.2.6 Θεραπεία

Ο κύριος στόχος στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα είναι η πρόκληση και η διατήρηση της ύφεσης της νόσου χωρίς στεροειδή με την πάροδο του χρόνου. Η επούλωση των βλαβών συσχετίζεται με τη μείωση του ποσοστού υποτροπής, του χειρουργικού κινδύνου και του καρκίνου. Οι θεραπευτικές επιλογές επηρεάζονται από την έκταση και τον βαθμό δραστηριότητας της νόσου (Harbord, M., et al 2017)

Το φάρμακο πρώτης επιλογής για την πρόκληση ύφεσης είναι τα αμινοσαλικυλικά. ελλείπει ανταπόκρισης, η δεύτερη γραμμή θεραπείας αντιπροσωπεύεται από συστηματικά στεροειδή. Εάν και οι δύο επιλογές δεν επιτρέπουν την επίτευξη ύφεσης της νόσου, ο ασθενής είναι υποψήφιος για θεραπεία με anti-TNF όπως το Infliximab και το Adalimumab. Τα αμινοσαλικυλικά χρησιμοποιούνται επίσης στη θεραπεία συντήρησης ύφεσης. Σε υποτροπιάζοντες ή εξαρτώμενους από στεροειδή ασθενείς, οι εναλλακτικές είναι οι θειοπουρίνες και οι αντι-TNF παράγοντες (Harbord, M., et al 2017).

4. Μεθοδολογία

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή είναι μία ποιοτική μελέτη καθώς δεν περιέχει πειραματική διερεύνηση, αλλά βασίστηκε στην αποκλειστική αναζήτηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας η οποία πραγματεύεται τη προγνωστική αξία της βιταμίνης D στη νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα. Η έρευνα επικεντρώθηκε στην αναζήτηση κλινικών δοκιμών, βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων, συστηματικών ανασκοπήσεων, μετα-ανάλυσεων και τυχαίων κατευθυνόμενων δοκιμών. Η αναζήτηση των εν λόγω ερευνών έγινε στην πιο ενημερωμένη βάση βιβλιογραφικών δεδομένων, στην οποία είναι διαθέσιμη η πλειονότητα των διεθνών επιστημονικών περιοδικών που κυκλοφορούν και ως αποτέλεσμα περιέχει πληθώρα διαθέσιμης πληροφορίας στο κομμάτι των ιατρο-βιολογικών ερευνών, το PubMed του NCBI καθώς και τις Embase, Cochrane και Google scholar. Το PubMed είναι ένας δωρεάν πόρος που υποστηρίζει την αναζήτηση και την ανάκτηση βιβλιογραφίας βιοϊατρικού και βιοεπιστημονικού περιεχομένου με στόχο τη βελτίωση της υγείας, σε παγκόσμιο επίπεδο. Η έρευνα των διαθέσιμων μελετών έγινε με την χρήση συγκεκριμένων λέξεων κλειδιών, οι οποίες βοήθησαν στον περιορισμό της διαθέσιμης πληροφορίας και στην πιο εύκολη διερεύνηση του θέματος. Πιο συγκεκριμένα, η αναζήτηση έλαβε χώρα με τη χρήση των λέξεων-κλειδιών vitamin D, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, remission, flare, relapse, treatment. Για την αναζήτηση θα παρατεθεί και search string ή αλγόριθμος αναζήτησης με χρήση MeSh terms. Η γλώσσα που επιλέχθηκε ήταν η Αγγλική, καθώς ήταν αδύνατο να ενταχθούν άλλες γλώσσες λόγω έλλειψης κατανόησης, ενώ ο οργανισμός που επιλέχθηκε ήταν ο άνθρωπος καθώς αποκλείστηκαν οι

δοκιμές σε διαφορετικούς οργανισμούς, λόγω της μη άμεσης σχέσης με το θέμα της εργασίας. Λήφθηκαν υπόψη άρθρα που έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία 20 έτη και θα αφορούν RCTs, πολυκεντρικές ή μονοκεντρικές μελέτες παρατήρησης (observational studies) τόσο προοπτικές όσο και αναδρομικές.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι η παρούσα μελέτη διεξήχθη στο διάστημα μεταξύ των μηνών Δεκεμβρίου του 2023 και Φεβρουαρίου του 2024.

5. Συσχέτιση της Βιταμίνης D με την νόσο Crohn και την ελκώδη κολίτιδα

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι διαδεδομένη σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ). Αυτό αποδεικνύεται από μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 14 μελετών παρατήρησης που περιλαμβάνουν 938 ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) που πραγματοποιήθηκαν από τον Del Pinto. Σε αυτή τη μελέτη, ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D (που ορίζεται ως συγκέντρωση $25(\text{OH})\text{D} \leq 25 \text{ ng/ml}$) ήταν 38,1% στη CD και 31,6% στη UC (Del Pinto, R., et al 2015).

Μια άλλη μετα-ανάλυση από τον Sadeghian, η οποία ανέλυσε τον επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε ασθενείς με CD (34 μελέτες) έδειξε συνολικό επιπολασμό 57,7%. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι οι ασθενείς με CD είχαν χαμηλότερα επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Sadeghian, M., et al 2016).

5.1 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με έλλειψη βιταμίνης D στις ΙΦΝΕ

Η έκθεση στον ήλιο και η επακόλουθη κατάσταση της βιταμίνης D ποικίλλουν ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος και την εποχή, και υπάρχει πιο έντονη εποχιακή διακύμανση με μεγαλύτερη απόσταση από τον Ισημερινό. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι πιο συχνή σε υψηλότερο γεωγραφικό πλάτος, ιδιαίτερα το χειμώνα, όταν η ευκαιρία για έκθεση στον ήλιο είναι χαμηλότερη. Ο κίνδυνος ανεπάρκειας βιταμίνης D είναι μεγαλύτερος στις χώρες υψηλού γεωγραφικού πλάτους του Βορείου Ημισφαιρίου κατά τη διάρκεια του χειμώνα, όταν δεν υπάρχει επαρκής ακτινοβολία UV-B για να επιτρέψει τη σύνθεση της βιταμίνης D. Έχει σημειωθεί προηγουμένως η κλίση γεωγραφικού πλάτους της μείωσης της συχνότητας εμφάνισης ΙΦΝΕ με αυξανόμενη εγγύτητα στον Ισημερινό, ιδιαίτερα στο Βόρειο Ημισφαίριο. Αυτό είναι σύμφωνο με μια προστατευτική επίδραση της υψηλότερης έκθεσης στον ήλιο/βιταμίνη D, αν και παρέχει μόνο αδύναμα στοιχεία. Μια παρόμοια κλίση γεωγραφικού πλάτους στη συχνότητα ή/και τον επιπολασμό άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, για παράδειγμα διαβήτη τύπου 1 και σκλήρυνση κατά πλάκας, έχει οδηγήσει σε σημαντική έρευνα σχετικά με πιθανές προστατευτικές επιδράσεις της έκθεσης στον ήλιο ή/και της βιταμίνης D για αυτές τις ασθένειες (Cashman, K. D., et al 2016; O'Neill, C., et al 2016; Lucas, R. M., et al 2011).

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει εάν υπάρχει διακύμανση του μήνα ή της εποχής γέννησης για άτομα με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ), υποδηλώνοντας πιθανώς μια περιβαλλοντική επίδραση που δρα στη μήτρα. Σε τέτοιες αναλύσεις, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη οποιαδήποτε μηνιαία/εποχιακή διακύμανση των γεννήσεων στον υποκείμενο πληθυσμό. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών για τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι πολύ μεταβλητά, πιθανώς τουλάχιστον εν μέρει λόγω της μεγάλης διακύμανσης μέγεθος της μελέτης,

εάν το δείγμα βασίζεται σε πληθυσμό και σε αναλυτικές μεθόδους. Για παράδειγμα, δύο μεγάλες μελέτες από το Ηνωμένο Βασίλειο, και οι δύο που χρησιμοποιούν τα στατιστικά επεισοδίων νοσοκομείων για τα δεδομένα των περιπτώσεων, και οι γεννήσεις γενικού πληθυσμού ως σύγκριση δεν δείχνουν εποχικότητα στη νόσο του Crohn, αλλά αντίθετα δηλαδή καμία εποχική διακύμανση ή κορυφή την άνοιξη (Martinez-Bakker, M., et al 2014; Disanto, G., et al 2012).

Υπάρχει μικρή συνέπεια μεταξύ των μελετών όσον αφορά τις επιδράσεις που σχετίζονται με τη νόσο. Για τη νόσο του Crohn, αρκετές μελέτες δεν δείχνουν καμία ένδειξη επίδρασης εποχής/μήνα γέννησης. Τρεις μελέτες δείχνουν κορύφωση των γεννήσεων με νόσο του Crohn το καλοκαίρι, μία δείχνει αιχμή το χειμώνα και μία δείχνει αιχμή την άνοιξη, μόνο στους άνδρες (Shaw, S. Y., et al 2014). Η μεταβλητότητα στα αποτελέσματα είναι παρόμοια για την ελκώδη κολίτιδα. Οι περισσότερες μελέτες δεν δείχνουν ενδείξεις επίδρασης της εποχής γέννησης, αλλά άλλοι δείχνουν πλεόνασμα γεννήσεων ελκώδους κολίτιδας την άνοιξη, το καλοκαίρι ή το χειμώνα. Τα δεδομένα είναι πολύ λιγότερο συνεπή από ό,τι για μια άλλη αυτοάνοση νόσο, τη σκλήρυνση κατά πλάκας, αλλά παρόμοιο με αυτό για τον διαβήτη τύπου 1. Με βάση τις αναθεωρημένες μελέτες, υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία που να υποστηρίζουν οποιαδήποτε επίδραση της εποχής (ή του μήνα) γέννησης στον κίνδυνο νόσου του Crohn ή ελκώδους κολίτιδας (Miller, K. M., et al 2017; Jung, Y. S., et al 2013).

Αρκετές μελέτες έχουν δοκιμάσει για εποχιακή (ή μηνιαία) διακύμανση στην εμφάνιση της νόσου του Crohn και/ή της ελκώδους κολίτιδας. Ωστόσο, υπάρχει διακύμανση μεταξύ των μελετών ως προς το εάν η «έναρξη» ορίζεται ως έναρξη των συμπτωμάτων, ημερομηνία κλινικής εμφάνισης ή ημερομηνία πρώτης ενδοσκόπησης. Επιπλέον, η μέση καθυστέρηση από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση ποικίλλει μεταξύ των μελετών, για παράδειγμα 5 μήνες σε μια μελέτη από την Ολλανδία, σε σύγκριση με 2 μήνες σε μια μελέτη από την Ιταλία. Τρεις από τις μελέτες που εξετάστηκαν, από διαφορετικές τοποθεσίες, έδειξαν ότι η έναρξη των συμπτωμάτων στη νόσο του Crohn εμφανίστηκε πιο συχνά τους καλοκαιρινούς μήνες από ό,τι σε άλλες περιόδους του έτους. Ωστόσο, αρκετές άλλες μελέτες δεν έδειξαν στοιχεία εποχικής διακύμανσης στην έναρξη των συμπτωμάτων στη νόσο του Crohn. Ομοίως, για την ελκώδη κολίτιδα, οι περισσότερες μελέτες δεν έδειξαν στοιχεία εποχικής διακύμανσης στην έναρξη των συμπτωμάτων (Araki, M., et al 2017; Peng, J. C., et al 2015).

Διαφορετικές μελέτες έχουν αποκαλύψει αρκετούς παράγοντες κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ). Οι πιο συχνά συσχετισμένες ήταν η μη λευκή φυλή, η εγκυμοσύνη, το κάπνισμα, η παρουσία προηγούμενων

εντερικών εκτομών, γυναικείο φύλο, ένας δείκτης μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ και η παρουσία κλινικής και βιολογικής δραστηριότητας της νόσου (Ko, et al., 2018).

Η περίοδος προσδιορισμού, το γεωγραφικό πλάτος, η πρόσληψη βιταμίνης D, οι πρακτικές προστασίας από τον ήλιο και έκθεσης, η θέση του ειλεού και το μοτίβο βλεννογόνου στη CD έχουν επίσης προταθεί ως παράγοντες κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D (Hlavaty, et al. , 2014).

5.2 Σχέση βιταμίνης D και κλινικο-βιολογικές και ενδοσκοπικές μεταβλητές στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ)

Οι μελέτες παρατήρησης που προσπάθησαν να καταδείξουν μια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό και των κλινικών δεικτών ή βιολογικών παραμέτρων που αντικατοπτρίζουν την ενεργότητα της ΙΦΝΕ δεν συμβάδισαν. Έτσι, σε μια συγχρονική (cross sectional study) μελέτη που διεξήχθη στο Ιράν συμπεριλαμβανομένων 60 ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, η ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν συσχετίστηκε με τη δραστηριότητα της νόσου που μετρήθηκε με κλινικούς δείκτες (Hassan, et al., 2013). Η ίδια έλλειψη συσχέτισης αποκαλύφθηκε σε μια ιρλανδική μελέτη σε 119 ασθενείς με CD (Raftery, et al., 2015).

Ωστόσο, άλλες συγχρονικές μελέτες με μεγαλύτερα μεγέθη δειγμάτων και που πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικά γεωγραφικά πλάτη έχουν εντοπίσει μια συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D σε ασθενείς με CD και UC αντίστοιχα. Όσον αφορά τις παραμέτρους βιολογικής δραστηριότητας που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική, αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ή της καλπροτεκτίνης κοπράνων (FC) (Lopez-Muñoz, et al., 2018).

Η εξήγηση για αυτό το φαινόμενο θα μπορούσε να είναι ότι η πλειονότητα των μελετών περιελάμβανε πληθυσμό εξωτερικών ασθενών, όπου οι ασθενείς με αυξημένη CRP ήταν μειοψηφία. Η καλπροτεκτίνη των κοπράνων είναι πιο ευαίσθητος δείκτης ενεργότητας της νόσου από τους δείκτες CRP και κλινικής δραστηριότητας. Επιτρέπει τη διάκριση της εντερικής φλεγμονής, παρουσιάζοντας καλή συσχέτιση με τους ενδοσκοπικούς και ιστολογικούς δείκτες των ΙΦΝΕ. Δύο μελέτες στη UC έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της FC και της συγκέντρωσης βιταμίνης D (Garg, M., et al, 2013; Frigstad, et al., 2017).

Στη CD, μια μελέτη έδειξε όχι μόνο τη συσχέτιση μεταξύ των τιμών της βιταμίνης D και της καλπροτεκτίνης των κοπράνων, αλλά και μια διαβάθμιση στις τιμές αυτού του δείκτη κοπράνων μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών με ανεπάρκεια ($<20 \text{ ng/ml}$), έλλειψη ($21-29 \text{ ng/ml}$) και επαρκή επίπεδα βιταμίνης D ($>30 \text{ ng/ml}$). Η συσχέτιση της ανεπάρκειας βιταμίνης D με τους

ενδοσκοπικούς δείκτες έχει αξιολογηθεί σε δύο μελέτες. Στην πρώτη από αυτές, σε 131 ασθενείς με CD, οι συγγραφείς παρατήρησαν μια συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ανεπάρκειας βιταμίνης D και της ενδοσκοπικής δραστηριότητας (SESCD >2) (Ye, L., et al 2017).

Από την άλλη πλευρά, μια άλλη εργασία επισήμανε επίσης έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ενδοσκοπικής δραστηριότητας (MES >1) σε ασθενείς με UC και ανεπάρκεια βιταμίνης D (Meckel, et al., 2016). Τέλος, η παρουσία υψηλότερων συγκεντρώσεων βιταμίνης D προσέφερε προστασία έναντι της μόλυνσης από *Clostridium diicile* σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε άλλη εργασία (Ananthakrishnan, et al., 2014).

5.3 Η βιταμίνη D ως θεραπευτικός παράγοντας στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) .

Επί του παρόντος, η χρήση της βιταμίνης D σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιορίζεται στην προφύλαξη και/ή στη θεραπεία αλλαγών στον μεταβολισμό των οστών, είτε που προκαλούνται από τη δραστηριότητα της ίδιας της νόσου είτε από τη βλαβερή επίδραση ορισμένων φαρμάκων όπως τα γλυκοκορτικοειδή. Η συσσωρευμένη παρατήρηση της συσχέτισης της ανεπάρκειας βιταμίνης D με κλινικές, προγνωστικές μεταβλητές και μεταβλητές κατανάλωσης πόρων έχει ωθήσει την εφαρμογή πειραματικών μελετών παρέμβασης.

Οι πρώτες μελέτες παρέμβασης που διεξήχθησαν σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) υπέφεραν από μεθοδολογικές ατέλειες και χαμηλή ισχύ για την αξιολόγηση του πρωταρχικού στόχου. Ο Jorgensen διεξήγαγε μια δοκιμή σε 108 ασθενείς με CD στους οποίους χορηγήθηκε καθημερινή θεραπεία για 3 μήνες με βιταμίνη D₃ (1200 IU) ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρχαν διαφορές στο ποσοστό των κλινικών υποτροπών μεταξύ των δύο ομάδων (Jorgensen, et al., 2010). Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη δοκιμή σε 27 ασθενείς με CD, καταδείχθηκε μείωση του CDAI στην ομάδα παρέμβασης (2000 IU βιταμίνη D₃) αν και όχι στη συγκέντρωση καλπροτεκτίνης στα κόπρανα (Raftery et al., 2015).

Μια ιρανική ομάδα πραγματοποίησε μια κλινική δοκιμή σε 90 ασθενείς με UC με την ιδιαιτερότητα μιας μόνο χορήγησης 300.000 IU βιταμίνης D₃. Η τελική μέση αύξηση στο 25 (OH) D στην ομάδα που έλαβε θεραπεία ήταν 40,8 ng/ml, δείχνοντας σημαντική μείωση στο επίπεδο της CRP (Sharifi, A., et al 2016).

Πρόσφατα, μια μελέτη παρέμβασης που διεξήχθη από τους Garg, et al χρησιμοποιώντας ένα σχήμα χορήγησης βιταμίνης D με βάση το στόχο παρείχε καθοδήγηση σχετικά με την πιθανή κατώτατη συγκέντρωση βιταμίνης D που θα πρέπει να επιτευχθεί για να αποκτηθούν οι

ανοσοτροποποιητικές της ιδιότητες. Σε αυτό, σε 10 ασθενείς με ενεργό νόσο (5 UC/10 CD) και συγκέντρωση βιταμίνης D < 30 ng/l χορηγήθηκε υγρή βιταμίνη D για 12 εβδομάδες με στόχο 40-50 ng/ml (δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν 5000 -10000 IU/ ημέρα). Η μέση αύξηση στη συγκέντρωση βιταμίνης D ήταν 20 ng/ml. Η συμπλήρωση πέτυχε μείωση του CDAI σε EC και SCCAI αν και χωρίς αλλαγές στη συγκέντρωση καλπροτεκτίνης στα κόπρανα (Garg et al., 2018).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που αξιολόγησε 18 κλινικές δοκιμές (n= 908 ασθενείς) έδειξε ότι η παρέμβαση μέσω της χορήγησης βιταμίνης D βελτίωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της 25(OH)D σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [7,85 ng/ml, CI (5,52, 10,18, p< 0,000001). Αυτή η διαφορά στις συγκεντρώσεις ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες δόσεις χωρίς να καταγράφονται διαφορές στο ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν και, η θεραπεία με βιταμίνη D μείωσε το ποσοστό κλινικής υποτροπής σε σχέση με τον έλεγχο ομάδα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων με υψηλή και χαμηλή δόση βιταμίνης D. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας θεραπείας και της ομάδας ελέγχου όσον αφορά τις παραμέτρους βιολογικές παραμέτρους φλεγμονής όπως η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και η υψηλή ευαισθησία PCR (Li, J., et al, 2018).

6. Συμπεράσματα

Τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου είναι πολύπλοκες διαταραχές που προκύπτουν από έναν συνδυασμό γενετικής ευαισθησίας και περιβαλλοντικών εκθέσεων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αλλάζουν το μικροβίωμα του εντέρου, με αποτέλεσμα την ανοσολογική ενεργοποίηση. Τα γεωγραφικά μοτίβα έναρξης της νόσου υποδηλώνουν έναν ρόλο περιβαλλοντικών παραγόντων που ποικίλλουν ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος. Η έκθεση στον ήλιο - είτε μέσω της παραγωγής βιταμίνης D μόνο είτε μέσω ευρύτερου φάσματος οδών - έχει ενεργότητα που μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ.. Μελέτες παρατήρησης σε μεμονωμένο επίπεδο δείχνουν υψηλό επιπολασμό ανεπάρκειας βιταμίνης D στην ΙΦΝΕ, αλλά οι σχεδιασμοί της μελέτης γενικά δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ του χαμηλού 25OHD ως παράγοντα κινδύνου και όχι ως συνέπεια που προκαλείται από την ασθένεια. Επιπλέον, δεν είναι σε θέση να διακρίνουν μεταξύ της έκθεσης στον ήλιο και της βιταμίνης D, καθώς οι παράγοντες κινδύνου και οι μελέτες συμπληρωμάτων βιταμίνης D παρέχουν περιορισμένα στοιχεία για τα οφέλη για τη δραστηριότητα της νόσου.

Το συμπλήρωμα βιταμίνης D και ο κορεσμός των αποθεμάτων 25(OH)D3 μπορεί να είναι μια νέα θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, μια προσέγγιση που είναι απλή, αποτελεσματική, ασφαλής και φθηνή. Προκλινικά και κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D μάλλον έχει θεραπευτικό δυναμικό στην ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα στη CD.

Οι ασθενείς με CD (και ίσως εκείνοι με UC) που παρουσιάζουν ανεπάρκεια σε βιταμίνη D μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Η βέλτιστη συγκέντρωση για ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου παραμένει άγνωστη, αλλά η στόχευση συγκεντρώσεων 25(OH)D στον ορό μεταξύ 30 και 50 ng/mL φαίνεται ασφαλής και μπορεί να έχει οφέλη για τη δραστηριότητα των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (ΙΦΝΕ), βελτιώνοντας την υγεία των οστών και ανακουφίζοντας την κατάθλιψη. Η δόση που απαιτείται για την επίτευξη αυτών των επιπέδων είναι πιθανώς πολύ υψηλότερη από την τρέχουσα συνιστώμενη ημερήσια δόση για υγιείς πληθυσμούς ή τις συμπληρωματικές δόσεις για τη θεραπεία της μειωμένης BMD. Ανάλογα με την αρχική συγκέντρωση της βιταμίνης D στον ορό, τη συμμετοχή του ειλεού στη CD, τον δείκτη μάζας σώματος και ίσως επίσης την κατάσταση του καπνίσματος, είναι πιθανώς απαραίτητες ημερήσιες δόσεις 1800–10000 IU βιταμίνης D. Η χοληκαλσιφερόλη είναι η προτιμώμενη από του στόματος μορφή για συμπλήρωμα και η ηλιοθεραπεία μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική.

Απαιτούνται κλινικές δοκιμές για τον προσδιορισμό του βέλτιστου θεραπευτικού σχήματος, συμπεριλαμβανομένων των βέλτιστων στοχευόμενων συγκεντρώσεων της βιταμίνης D στον ορό και των μορφών, δόσεων και πρωτοκόλλων θεραπείας.

Βιβλιογραφία

- Adams D. H. (2007). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. *Gut*, 56(8), 1175. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.121533>
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Higuchi, L. M., Bao, Y., Korzenik, J. R., Giovannucci, E. L., ... Chan, A. T. (2012). Higher Predicted Vitamin D Status Is Associated With Reduced Risk of Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 142(3), 482–489. doi:10.1053/j.gastro.2011.11.040
- Araki, M., Shinzaki, S., Yamada, T., Arimitsu, S., Komori, M., Shibukawa, N., ... Takehara, T. (2017). Age at onset is associated with the seasonal pattern of onset and exacerbation in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology*, 52(11), 1149–1157. doi:10.1007/s00535-017-1313-6
- Basit, S. (2013). Vitamin D in health and disease: a literature review. *British Journal of Biomedical Science*, 70(4), 161–172. doi:10.1080/09674845.2013.1166995
- Baumgart, D. C., & Carding, S. R. (2007). Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet (London, England)*, 369(9573), 1627–1640. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60750-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60750-8)
- Bitton, A., Dobkin, P. L., Edwardes, M. D., Sewitch, M. J., Meddings, J. B., Rawal, S., ... Wild, G. E. (2008). Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*, 57(10), 1386–1392. doi:10.1136/gut.2007.134817
- Cashman, K. D., Dowling, K. G., Škrabáková, Z., Gonzalez-Gross, M., Valtueña, J., De Henauw, S., ... Kiely, M. (2016). Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1033–1044. doi:10.3945/ajcn.115.120873
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological reviews*, 96(1), 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
- Christakos, S., Lieben, L., Masuyama, R., & Carmeliet, G. (2014). Vitamin D endocrine system and the intestine. *BoneKey reports*, 3, 496. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.230>
- Cisneros, C., Thompson, T., Baluyot, N., Smith, A. C., & Tapavicza, E. (2017). The role of tachysterol in vitamin D photosynthesis – a non-adiabatic molecular dynamics study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(8), 5763–5777. doi:10.1039/c6cp08064b

- Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785–1794.e4. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055
- Del Pinto, R., Pietropaoli, D., Chandar, A. K., Ferri, C., & Cominelli, F. (2015). Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 21(11), 2708–2717. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000546>
- Dignass, A., Lindsay, J. O., Sturm, A., Windsor, A., Colombel, J. F., Allez, M., D'Haens, G., D'Hoore, A., Mantzaris, G., Novacek, G., Oresland, T., Reinisch, W., Sans, M., Stange, E., Vermeire, S., Travis, S., & Van Assche, G. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's & colitis*, 6(10), 991–1030. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>
- Disanto, G., Chaplin, G., Morahan, J. M., Giovannoni, G., Hyppönen, E., Ebers, G. C., & Ramagopalan, S. V. (2012). Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study. *BMC Medicine*, 10(1). doi:10.1186/1741-7015-10-69
- Economou, M., Trikalinos, T. A., Loizou, K. T., Tsianos, E. V., & Ioannidis, J. P. (2004). Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *The American journal of gastroenterology*, 99(12), 2393–2404. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40304.x>
- Erben, R. G., & Andrukhova, O. (2017). FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone*, 100, 62–68. doi:10.1016/j.bone.2016.09.010
- Fletcher, J., Cooper, S. C., Ghosh, S., & Hewison, M. (2019). The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients*, 11(5), 1019. doi:10.3390/nu11051019
- Frigstad, S. O., Høivik, M., Jahnsen, J., Dahl, S. R., Cvancarova, M., Grimstad, T., Berset, I. P., Huppertz-Hauss, G., Hovde, Ø., Torp, R., Bernklev, T., Moum, B., & Jelsness-Jørgensen, L. P. (2017). Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 52(1), 100–106. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1233577>
- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 64(2), 20–57. doi:10.1016/j.disamonth.2017.07.0

Garcia, P. M., Moore, J., Kahan, D., & Hong, M. Y. (2020). Effects of Vitamin D Supplementation on Inflammation, Colonic Cell Kinetics, and Microbiota in Colitis: A Review. *Molecules*, 25(10), 2300. doi:10.3390/molecules25102300

Garg, M., Rosella, O., Lubel, J. S., & Gibson, P. R. (2013). Association of circulating vitamin D concentrations with intestinal but not systemic inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 19(12), 2634–2643. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000436957.77533.b2>

Garg, M., Rosella, O., Rosella, G., Wu, Y., Lubel, J. S., & Gibson, P. R. (2018). Evaluation of a 12-week targeted vitamin D supplementation regimen in patients with active inflammatory bowel disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(4), 1375–1382. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.011>

Gil, Á., Plaza-Diaz, J., & Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72(2), 87–95. doi:10.1159/000486536

Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., Peyrin-Biroulet, L., Cullen, G. J., Daperno, M., Kucharzik, T., Rieder, F., Almer, S., Armuzzi, A., Harbord, M., Langhorst, J., Sans, M., Chowers, Y., Fiorino, G., Juillerat, P., Mantzaris, G. J., ... ECCO (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & colitis*, 11(1), 3–25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>

Halfvarson, J. (2011). Genetics in twins with Crohn's disease: Less pronounced than previously believed? *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(1), 6–12. doi:10.1002/ibd.21295

Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., Katsanos, K., Kopylov, U., Kucharzik, T., Molnár, T., Raine, T., Sebastian, S., de Sousa, H. T., Dignass, A., Carbonnel, F., & European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's & colitis*, 11(7), 769–784. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>

Hassan, V., Hassan, S., Seyed-Javad, P., Ahmad, K., Asieh, H., Maryam, S., Farid, F., & Siavash, A. (2013). Association between Serum 25 (OH) Vitamin D Concentrations and Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) Activity. *The Medical journal of Malaysia*, 68(1), 34–38.

- Hegazi, R. A. F., Rao, K. N., Mayle, A., Sepulveda, A. R., Otterbein, L. E., & Plevy, S. E. (2005). Carbon monoxide ameliorates chronic murine colitis through a heme oxygenase 1-dependent pathway. *The Journal of Experimental Medicine*, 202(12), 1703–1713. doi:10.1084/jem.20051047
- Hilger, J., Friedel, A., Herr, R., Rausch, T., Roos, F., Wahl, D. A., ... Hoffmann, K. (2013). A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*, 111(01), 23–45. doi:10.1017/s0007114513001840
- Hin, H., Tomson, J., Newman, C., Kurien, R., Lay, M., Cox, J., Sayer, J., Hill, M., Emberson, J., Armitage, J., & Clarke, R. (2017). Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(3), 841–851. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3833-y>
- Hlavaty, T., Krajcovicova, A., Koller, T., Toth, J., Nevidanska, M., Huorka, M., & Payer, J. (2014). Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*, 20(42), 15787–15796. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15787>
- Holick, M. F., Pang, P. K. T., & Schreiber, M. P. (1989). Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. *Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications*, 3, 7-43.
- Holick, M. F. (2003). Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2), 296–307. doi:10.1002/jcb.10338
- Holick, M. F. (2011). Vitamin D: Evolutionary, Physiological and Health Perspectives. *Current Drug Targets*, 12(1), 4–18. doi:10.2174/138945011793591635
- Jørgensen, S. P., Agnholt, J., Glerup, H., Lyhne, S., Villadsen, G. E., Hvas, C. L., Bartels, L. E., Kelsen, J., Christensen, L. A., & Dahlerup, J. F. (2010). Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 32(3), 377–383. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x>
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., ... Sharma, Y. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119–124. doi:10.1038/nature11582

- Jung, Y. S., Song, C. S., Kim, E. R., Park, D. I., Kim, Y. H., Cha, J. M., Kim, J. H., Lee, S. H., Eun, C. S., & Han, D. S. (2013). Seasonal variation in months of birth and symptom flares in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Gut and liver*, 7(6), 661–667. <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.6.661>
- Ko, K. H., Kim, Y. S., Lee, B. K., Choi, J. H., Woo, Y. M., Kim, J. Y., & Moon, J. S. (2019). Vitamin D deficiency is associated with disease activity in patients with Crohn's disease. *Intestinal research*, 17(1), 70–77. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.00022>
- Kornbluth, A., Sachar, D. B., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American journal of gastroenterology*, 105(3), 501–524. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.727>
- Krishna, Smriti. (2019). Vitamin D as A Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation. *International Journal of Molecular Sciences*. 20. 4907. [10.3390/ijms20194907](https://doi.org/10.3390/ijms20194907).
- Leskovar, D., Meštrović, T., Barešić, A., Kraljević, I., ... Panek, M. (2018). The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease – Assessing Therapeutic and Preventive Potential of Supplementation and Food Fortification. *Food Technology and Biotechnology*, 56(4). doi:10.17113/ftb.56.04.18.5805
- Levine, B. S., Rodríguez, M., & Felsenfeld, A. J. (2014). Serum calcium and bone: effect of PTH, phosphate, vitamin D and uremia. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, 34(5), 658–669. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.12379>
- Li, J., Chen, N., Wang, D., Zhang, J., & Gong, X. (2018). Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine*, 97(46), e12662. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012662>
- Lips P. (2010). Worldwide status of vitamin D nutrition. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 121(1-2), 297–300. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.021>
- Long, M. D., Kappelman, M. D., Martin, C. F., Chen, W., Anton, K., & Sandler, R. S. (2016). Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 50(2), 152–156. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000421>
- Lopez-Siles, M., Enrich-Capó, N., Aldeguer, X., Sabat-Mir, M., Duncan, S. H., Garcia-Gil, L. J., & Martinez-Medina, M. (2018). Alterations in the Abundance and Co-occurrence of Akkermansia

muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii in the Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Subjects. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 281. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00281>

Lucas, R. M., Ponsonby, A.-L., Dear, K., Valery, P. C., Pender, M. P., Taylor, B. V., ... McMichael, A. J. (2011). Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*, 76(6), 540–548. doi:10.1212/wnl.0b013e31820af93d

Lu, Z., Chen, T. C., Zhang, A., Persons, K. S., Kohn, N., Berkowitz, R., Martinello, S., & Holick, M. F. (2007). An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 103(3-5), 642–644. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.010>

Maaser, C., Sturm, A., Vavricka, S. R., Kucharzik, T., Fiorino, G., Annese, V., Calabrese, E., Baumgart, D. C., Bettenworth, D., Borralho Nunes, P., Burisch, J., Castiglione, F., Eliakim, R., Ellul, P., González-Lama, Y., Gordon, H., Halligan, S., Katsanos, K., Kopylov, U., Kotze, P. G., ... European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR] (2019). ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's & colitis*, 13(2), 144–164. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>

Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., Burisch, J., Gecse, K. B., Hart, A. L., Hindryckx, P., Langner, C., Limdi, J. K., Pellino, G., Zagórowicz, E., Raine, T., Harbord, M., Rieder, F., & European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & colitis*, 11(6), 649–670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>

Malik T. A. (2015). Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *The Surgical clinics of North America*, 95(6), 1105–v. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006>

Maloy, K. J., & Powrie, F. (2011). Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*, 474(7351), 298–306. doi:10.1038/nature10208

- Martinez-Bakker, M., Bakker, K. M., King, A. A., & Rohani, P. (2014). Human birth seasonality: latitudinal gradient and interplay with childhood disease dynamics. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 281(1783), 20132438–20132438. doi:10.1098/rspb.2013.2438
- Meckel, K., Li, Y. C., Lim, J., Kocherginsky, M., Weber, C., Almoghrabi, A., Chen, X., Kaboff, A., Sadiq, F., Hanauer, S. B., Cohen, R. D., Kwon, J., Rubin, D. T., Hanan, I., Sakuraba, A., Yen, E., Bissonnette, M., & Pekow, J. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *The American journal of clinical nutrition*, 104(1), 113–120. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.123786>
- Meligrana, N. E., Quera, R., Figueroa, C., Ibáñez, P., Lubascher, J., Kronberg, U., ... Simian, D. (2019). Environmental risk factors in the development and evolution of inflammatory bowel disease. *Revista Médica de Chile*, 147(2), 212–220. doi:10.4067/s0034-98872019000200212
- Miller, K. M., Hart, P. H., de Klerk, N. H., Davis, E. A., & Lucas, R. M. (2017). Are low sun exposure and/or vitamin D risk factors for type 1 diabetes? *Photochemical & Photobiological Sciences*, 16(3), 381–398. doi:10.1039/c6pp00294c
- Naser, S. A., Sagrarsingh, S. R., Naser, A. S., & Thanigachalam, S. (2014). *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis causes Crohn's disease in some inflammatory bowel disease patients. *World journal of gastroenterology*, 20(23), 7403–7415. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7403>
- Nielsen, O. H., Hansen, T. I., Gubatan, J. M., Jensen, K. B., & Rejnmark, L. (2019). Managing vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterology*, flgastro–2018–101055. doi:10.1136/flgastro-2018-101055
- O'Neill, C., Kazantzidis, A., Ryan, M., Barber, N., Sempos, C., Durazo-Arvizu, R., ... Cashman, K. (2016). Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*, 8(9), 533. doi:10.3390/nu8090533
- Parizadeh, S. M., Jafarzadeh-Esfehani, R., Hassanian, S. M., Mottaghi-Moghaddam, A., Ghazaghi, A., Ghandehari, M., ... Avan, A. (2019). Vitamin D in inflammatory bowel disease: From biology to clinical implications. *Complementary Therapies in Medicine*, 47, 102189. doi:10.1016/j.ctim.2019.08.023
- Peng, J. C., Ran, Z. H., & Shen, J. (2015). Seasonal variation in onset and relapse of IBD and a model to predict the frequency of onset, relapse, and severity of IBD based on artificial neural network.

International journal of colorectal disease, 30(9), 1267–1273. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2250-6>

Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E. V., Colombel, J.-F., & Sandborn, W. J. (2011). Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(1), 471–478. doi:10.1002/ibd.21417

Priehl, B., Pilz, S., Wolf, M., Tomaschitz, A., Obermayer-Pietsch, B., Graninger, W., & Pieber, T. R. (2010). Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases?. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 12(3), 136–139.

Raftery, T., Merrick, M., Healy, M., Mahmud, N., O'Morain, C., Smith, S., McNamara, D., & O'Sullivan, M. (2015). Vitamin D Status Is Associated with Intestinal Inflammation as Measured by Fecal Calprotectin in Crohn's Disease in Clinical Remission. *Digestive diseases and sciences*, 60(8), 2427–2435. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3620-1>

Robbins and Cotran (2017) *Ατλας Παθολογικής Ανατομικής* (3η έκδοση) · Συγγραφέας: Klatt · ISBN: 9789605832360 · Εκδότης: Παρισσιανου ·

Ryan, J. W., Reinke, D., Kogawa, M., Turner, A. G., Atkins, G. J., Anderson, P. H., & Morris, H. A. (2013). Novel targets of vitamin D activity in bone: action of the vitamin D receptor in osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. *Current drug targets*, 14(14), 1683–1688. <https://doi.org/10.2174/138945011131400212>

Sadeghian, M., Saneei, P., Siassi, F., & Esmailzadeh, A. (2016). Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(5), 505–514. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.11.008>

Sartor, R. B. (2008). Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 134(2), 577–594. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.059

Serrano Fernandez, Victor, Marta Seldas Palomino, José Alberto Laredo-Aguilera, Diana Patricia Pozuelo-Carrascosa, and Juan Manuel Carmona-Torres. (2023). "High-Fiber Diet and Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis" *Nutrients* 15, no. 14: 3114. <https://doi.org/10.3390/nu15143114>

Sharifi, A., Hosseinzadeh-Attar, M. J., Vahedi, H., & Nedjat, S. (2016). A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis

patients. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 22(4), 316–323. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.187606>

Shaw, S. Y., Nugent, Z., Targownik, L. E., Singh, H., Blanchard, J. F., & Bernstein, C. N. (2014). Association Between Spring Season of Birth and Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(2), 277–282. doi:10.1016/j.cgh.2013.07.028

Szilagyi, Andrew & Leighton, Henry & Burstein, Barry & Xue, Xiaoqing. (2014). Latitude, sunshine, and human lactase phenotype distributions may contribute to geographic patterns of modern disease: The inflammatory bowel disease model. *Clinical epidemiology*. 6. 183-98. 10.2147/CLEP.S59838.

Van Assche, G., Dignass, A., Panes, J., Beaugerie, L., Karagiannis, J., Allez, M., Ochsenkühn, T., Orchard, T., Rogler, G., Louis, E., Kupcinkas, L., Mantzaris, G., Travis, S., Stange, E., & European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2010). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*, 4(1), 7–27. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.003>

Varsavsky, M., Alonso, G., & García-Martín, A. (2014). Vitamin D: Present and future. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 214(7), 396–402. doi:10.1016/j.rceng.2014.04.004

Wang, T.-T., Nestel, F. P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., ... White, J. H. (2004). Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression . *The Journal of Immunology*, 173(10), 6490.1–6490. doi:10.4049/jimmunol.173.10.6490-c

Weimers, P., & Munkholm, P. (2018). The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Current treatment options in gastroenterology*, 16(1), 101–111. <https://doi.org/10.1007/s11938-018-0173-3>

Xavier, R. J., Huett, A., & Rioux, J. D. (2008). Autophagy as an important process in gut homeostasis and Crohn's disease pathogenesis. *Gut*, 57(6), 717–720. doi:10.1136/gut.2007.134254

Yamamoto, E., & Jørgensen, T. N. (2019). Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 100, 7–16. doi:10.1016/j.jaut.2019.03.002

Ye, L., Lin, Z., Liu, J., & Cao, Q. (2017). Vitamin D Deficiency Is Associated with Endoscopic Severity in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology research and practice*, 2017, 4869718. <https://doi.org/10.1155/2017/4869718>