



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η συμμόρφωση των ασθενών με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις
Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ) στις διατροφικές συστάσεις για
τα τρόφιμα που προκαλούν έξαρση της νόσου»**

Δημάκης Ηλίας-Κωνσταντίνος

Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Ομότιμος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2025



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



DIPLOMA THESIS

**“The compliance of patients with Inflammatory Bowel
Disease (IBD) to dietary recommendations regarding foods
that trigger disease flares-up”**

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	5
Συνοτομογραφίες.....	6
Περίληψη.....	9
Abstract	10
Εισαγωγή.....	11
1. Γενικό Μέρος	12
1.1 Ορισμός.....	12
1.2. Επιδημιολογία	12
1.3. Αιτιοπαθογένεια	14
1.3.1. Γενετική.....	14
1.3.2. Εντερικό Μικροβίωμα.....	16
1.3.3. Ανοσολογικοί μηχανισμοί.....	18
1.3.4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες	20
1.3.5. Ο ρόλος της διατροφής στην παθογένεια των ΙΦΝΕ	22
1.4. Κλινική Εικόνα.....	25
1.4.1 Νόσος Crohn (CD)	25
1.4.2. Ελκώδης Κολίτιδα (UC).....	27
1.5. Διάγνωση.....	30
1.6. Θεραπεία	34
1.6.1. Γενικά μέτρα.....	34
1.6.2. Φαρμακευτική Θεραπεία.....	34
1.6.3. Χειρουργική Θεραπεία	37
1.6.4. Διατροφική Θεραπεία.....	37
2. Ειδικό Μέρος.....	38
2.1. Ο σκοπός	38
2.2. Πληθυσμός Μελέτης και Μέθοδος	38
2.3. Αποτελέσματα – Περιγραφή κατευθυντήριων οδηγιών	40
2.3.1. Επαγωγή ύφεσης Νόσου Crohn σε έξαρση	40
2.3.2. Συντήρηση ύφεσης Νόσου Crohn	43
2.3.3. Επαγωγή ύφεσης Ελκώδους Κολίτιδας σε έξαρση	45
2.3.4. Συντήρηση ύφεσης Ελκώδους Κολίτιδας.....	47
2.3.5. Διαιτητικές Παρεμβάσεις ΙΦΝΕ.....	50
2.3.5.1. Αποκλειστική Εντερική Σίτιση (Exclusive Enteral Nutrition)	50

2.3.5.2. Μερική Εντερική Σίτιση (Partial Enteral Nutrition) / Δίαιτα Αποκλεισμού της Νόσου Crohn (Crohn's Disease Exclusion Diet)	52
2.3.5.3. Δίαιτα low-FODMAP.....	54
2.3.5.4. Δίαιτα Ειδικών Υδατανθράκων (Specific Carbohydrate Diet)\	55
2.3.5.5. Αντιφλεγμονώδης δίαιτα για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (Anti-Inflammatory Diet, IBD-AID).....	56
2.3.5.6. Ημιχορτοφαγική δίαιτα (Semi-Vegetarian Diet, SVD).....	57
2.3.5.7. Υψηλής ή χαμηλής σε περιεκτικότητα φυτικές ίνες διατροφή (low or high-fibre diet).....	58
2.3.5.8. Προβιοτικά / Πρεβιοτικά.....	58
2.3.5.9. Κουρκουμίνη	60
2.4. Αποτελέσματα- Συμμόρφωση στις διαιτητικές οδηγίες ανάμεσα σε ασθενείς του ΠΓΝΛ	60
2.5. Συζήτηση	67
2.5.1. Έξαρση Νόσου Crohn	67
2.5.2. Ύφεση Νόσου Crohn.....	68
2.5.3. Έξαρση Ελκώδους Κολίτιδας.....	69
2.5.4. Ύφεση Ελκώδους Κολίτιδας	70
2.6. Συμπεράσματα.....	71
Βιβλιογραφία.....	72

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Ανδρέα Καψωριτάκη για την πολύτιμη καθοδήγηση, την υποστήριξη και τις συμβουλές καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή Αναστάσιο Μανωλάκη, τον Επίκουρο Καθηγητή Κωνσταντίνο Αργυρίου, τη Λέκτορα Μαρία Γραμματικοπούλου και τον Διδάκτορα Βάιο Σβώλο για την πολύτιμη βοήθεια και πληροφορίες που μου προσέφεραν. Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην οικογένειά μου για την αμέριστη στήριξή τους και την κατανόηση που έδειξαν.

Συντομογραφίες

AGA-American Gastroenterological Association (Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία)

Anti-OmpC-anti-Outer-membrane protein C (Αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης OmpC)

ASCA-Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (Αντισώματα έναντι του Saccharomyces cerevisiae)

Asian-The Asian Working Group (Η Ασιατική Ομάδα Εργασίας)

ATG16L1-Autophagy related 16 like 1 gene (Γονίδιο που σχετίζεται με την Αυτοφαγία 16 όμοιο 1)

Auspen-Australasian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (Αυστραλιανή Εταιρεία Παρεντερικής και Εντερικής Διατροφής)

BDA-British Dietetic Association (Βρετανική Διαιτολογική Εταιρεία)

BSG-British Society of Gastroenterology (Βρετανική Εταιρεία Γαστρεντερολογίας)

CD-Crohn's Disease (Νόσος Crohn)

CDED- Crohn's Disease Exclusion Diet (Δίαιτα Αποκλεισμού για τη Νόσο Crohn)

CRP- C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)

Deccan-Dietitian Crohn's Colitis Australian Network (Αυστραλιανό Δίκτυο Διαιτολόγων για τη Νόσο Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα)

DSS-Dextran Sulfate Sodium (δεξτράνη θεικού νατρίου)

Ecco-European Crohn's and Colitis Organisation (Ευρωπαϊκός Οργανισμός για τη Νόσο Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα)

EEN-Exclusive Enteral Nutrition (Αποκλειστική Εντερική Σίτιση)

Espen-European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού)

FODMAPS-Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharide and Polyols (Ζυμώσιμοι Ολιγοσακχαρίτες, Δισακχαρίτες, Μονοσακχαρίτες και Πολυόλες)

IBD-Inflammatory Bowel Diseases (Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου)

IBD-AID-Inflammatory Bowel Disease anti-inflammatory diet (Αντιφλεγμονώδης Δίαιτα για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου)

IFN- γ - Interferon γ (Ιντερφερόνη γ)

IL-1 β -Interleukin-1 β (Ιντερλευκίνη 1 β)

IL-Interleukin (Ιντερλευκίνη)

IL12B-Interleukin-12 subunit Beta (υπομονάδα B της ιντερλευκίνης 12)

IL-23R-Interleukin 23 Receptor (Ο υποδοχέας της ιντερλευκίνης 23)

IOIBD-International Organization For the Study of Inflammatory Bowel Disease (Διεθνής Οργανισμός για τις Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου)

IRGM-Immunity-related GTPase family M protein gene (Γονίδιο της πρωτεΐνης M της οικογένειας GTPασών που σχετίζονται με την ανοσία)

JAK2-Janus Kinase 2 (Πρωτεϊνική Κινάση 2)

MDP-Muramyl Dipeptide (μυραμυλδιπεπτίδιο)

MRE-Magnetic Resonance Enterography (Μαγνητική Εντερογραφία)

NF- κ B-Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (Πυρηνικός Παράγοντας ενισχυτής της ελαφριάς αλυσίδας κ των ενεργοποιημένων Β-λεμφοκυττάρων)

NLRs-NOD like Receptors (Υποδοχείς Τύπου NOD)

NOD2-Nucleotide-Binding Oligomerization domain 2 (Περιοχή 2 Δέσμησης Νουκλεοτιδίων και Ολιγομερισμού)

PAMPS-Pathogen-associated molecural pattern (Μοριακό Πρότυπο Σχετιζόμενο με Παθογόνα)

p-ANCA-Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (Περιπυρηνικά Αντι-Ουδετεροφιλικά Κυτταροπλασματικά Αντισώματα)

PEN-Partial Enteral Nutrition (Μερική Εντερική Σίτιση)

Perinatal-ECCO Topical review on perinatal care (Επισκόπηση του Ecco για την περιγεννητική φροντίδα)

PN-Parenteral Nutrition (Παρεντερική Σίτιση)

PRRs-Pattern Recognition Receptors (Υποδοχείς Αναγνώρισης Προτύπων)

RCT-Randomized Clinical Trial (Τυχαιοποιημένη Κλινική Μελέτη)

RIG-Retinoic Acid Inducible Gene (Γονίδιο που ενεργοποιείται από το ρετινοϊκό οξύ)

SCD-Specific Carbohydrate Diet (Δίαιτα Ειδικών Υδατανθράκων)

SCFA-Short-Chain Fatty Acids (Λιπαρά Οξέα Μικρής Αλύσου)

STAT3-Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (Μεταφορέας Σήματος και Ενεργοποιητής της Μεταγραφής 3)

SVD-Semi-vegetarian Diet (Ημι-χορτοφαγική Δίαιτα)

TLRs-Toll-like receptors (Υποδοχείς τύπου Toll)

Th-T helper (T βοηθητικά)

TNF-Tumor Necrosis Factor (Παράγοντας Νέκρωσης των Όγκων)

UC-Ulcerative Colitis (Ελκώδης Κολίτιδα)

5-ASA- 5-aminosalicylic acid (5-αμινοσαλικυλικό οξύ)

IΦNE- Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου

ΜΣΑΦ-Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

ΠΓΝΛ-Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία πραγματευόμαστε τις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ), χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα που επιδρούν στην ποιότητα ζωής των ασθενών και τη σχέση των νόσων αυτών με τη διατροφή των ασθενών. Η παθογένεια των νόσων είναι πολύπλοκη και αδιαμφισβήτητο ρόλο σε αυτήν παίζει η διατροφή. Σε αυτή την εργασία μελετήσαμε τις διατροφικές συστάσεις της τελευταίας δεκαετίας από δέκα επίσημους διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς κατά την έξαρση της νόσου με σκοπό την επαγωγή ύφεσης και κατά την ύφεση με σκοπό τη συντήρηση της ύφεσης αυτής. Στη συνέχεια συλλέξαμε ερωτηματολόγια από 70 ασθενείς με ΙΦΝΕ της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου της Λάρισας σχετικά με τη χρήση διατροφικών θεραπειών ή χρήση συμπληρωμάτων διατροφής κατά την έξαρση και ύφεση της νόσου. Στόχος αυτής της εργασίας ήταν να συλλέξουμε εμπειριστατωμένα τις επίσημες διαιτητικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ κατά την έξαρση και την ύφεση των ΙΦΝΕ και το πόσο οι ασθενείς συμμορφώνονται με τις συστάσεις για τα τρόφιμα που τους προκαλούν έξαρση της νόσου. Συμπεραίνουμε ότι υπάρχει μεγάλη σύγχυση σχετικά με τις συστάσεις αυτές καθώς οι ασθενείς δεν ενημερώνονται σωστά. Για τη νόσο Crohn καταλήγουμε ότι η Αποκλειστική Εντερική Σίτιση (EEN) καθώς και η Δίαιτα Αποκλεισμού της Νόσου Crohn σε συνδυασμό με την Μερική Εντερική Σίτιση (CDED+PEN) έχουν θεραπευτικό προφίλ κατά την έξαρση της νόσου, ενώ η PEN είναι η πιο προτιμητέα κατά την ύφεση. Ωστόσο μόνο 20% των ασθενών ακολουθούν την EEN κατά την έξαρση της νόσου. Επίσης, διαπιστώνουμε ότι κατά την έξαρση της ελκώδους κολίτιδας δεν υπάρχει ειδική δίαιτα που να συμβάλλει στην ύφεση της νόσου, ωστόσο τα προβιοτικά έχουν θεραπευτικό ρόλο κατά την έξαρση σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή. Τέλος, παρατηρούμε ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ συνηθίζουν να αποφεύγουν τις λιπαρές τροφές και το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας κατά την έξαρση της νόσου και γαλακτοκομικά τρόφιμα ανεξαρτήτως έξαρσης ή ύφεσης της νόσου.

Abstract

In the present study, we examine Inflammatory Bowel Diseases (IBD), which are chronic inflammatory conditions of the gastrointestinal tract that affect patients' quality of life, and their relationship with patients' diet. The pathogenesis of these diseases is complex, and nutrition undeniably plays a significant role. In this work, we studied dietary recommendations from the past decade issued by ten official international and national organizations, both during disease flares-up with the aim of inducing remission, and during remission with the aim of maintaining it. Subsequently, we collected questionnaires from 70 IBD patients of the University Gastroenterology Clinic at the University General Hospital of Larissa, concerning their use of dietary therapies or nutritional supplements during flares-up and remission phases of the disease. The aim of this study was to thoroughly collect the official dietary guidelines for IBD patients during both flares-up and remission phases and to assess the extent to which patients adhere to the recommendations regarding foods that may trigger flares-up. We conclude that there is significant confusion regarding these guidelines, as patients are not adequately informed. Regarding Crohn's Disease we find that Exclusive Enteral Nutrition (EEN) as well as the Crohn's Disease Exclusion Diet combined with Partial Enteral Nutrition (CDED + PEN) have therapeutic potential during flares-up, while PEN is the most preferred option during remission. However, only 20% of patients follow EEN during disease exacerbation. Additionally, we find that in the case of Ulcerative Colitis, there is no specific diet that contributes to remission during flares-up. However, probiotics play a therapeutic role when used in conjunction with pharmacological treatment. Finally, we observe that IBD patients tend to avoid fatty foods and red and processed meats during flares-up and dairy products regardless of whether they are in a flare-up or remission phase.

Εισαγωγή

Έχει αποδειχθεί ότι η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία και ειδικά στους ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου. Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελούν ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με όλο και αυξανόμενη συχνότητα. Σε αυτές ανήκουν η νόσος Crohn (CD), η Ελκώδης Κολίτιδα (UC) και η Αταξινόμητη Κολίτιδα. Η νόσος χαρακτηρίζεται από μια ακατάλληλη ανοσολογική απάντηση εναντίον διαταραγμένης μικροβιακής χλωρίδας σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Η παθογένεια των ΙΦΝΕ έγκειται σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών παραγόντων, του μικροβιώματος και ανοσολογικών αποκρίσεων. Η διατροφή αποτελεί απ'τους πιο σημαντικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου καθώς και στη συμβολή της θεραπείας.

Ωστόσο η διατροφή και οι κατάλληλες κατευθυντήριες διαιτητικές οδηγίες αποτελούν ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα με πολλές αντικρουόμενες απόψεις. Υπάρχουν κατά καιρούς διάφορα guidelines (κατευθυντήριες οδηγίες) για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ από διεθνείς και εθνικούς επίσημους οργανισμούς όσον αφορά το τι διατροφικές συστάσεις να ακολουθήσουν κατά τις διάφορες φάσεις της νόσου. Παρ' όλα αυτά παρατηρείται ελλιπής συμμόρφωση των ασθενών στις διατροφικές συστάσεις που τους γίνονται και πολλές φορές ελλιπής ενημέρωση. Έτσι, προκύπτει σαν αποτέλεσμα αποτυχία επίτευξης της ύφεσης της νόσου όταν αυτή βρίσκεται σε έξαρση, δηλαδή διακρίνεται από ηχηρά συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, διάρροιες κλπ. Επίσης η λανθασμένη και κακή θρέψη των ασθενών έχει σαν αποτέλεσμα την αποτυχία διατήρησης της ύφεσης της νόσου.

Στην παρούσα διπλωματική μεταπτυχιακή εργασία θα διατυπωθούν όλα τα guidelines της τελευταίας δεκαετίας από διεθνείς και εθνικούς επίσημους οργανισμούς σχετικά με το τι διατροφικές συνήθειες συστήνεται να ακολουθούν οι ασθενείς κατά την έξαρση και ύφεση της νόσου. Θα αναλυθούν οι διάφορες δίαιτες και διατροφικές συνήθειες που προτείνονται καθώς και τι πρόσημο έχουν στην έκβαση της νόσου. Επιπλέον, διαμορφώσαμε ερωτηματολόγιο κατά τη διπλωματική αυτή εργασία στο οποίο θέτουμε ερωτήματα δημογραφικά για τους ασθενείς όσον αφορά τη νόσο και σχετικά με τι διατροφικές συνήθειες ακολουθούν κατά τις φάσεις έξαρσης και ύφεσης της νόσου. Επιπλέον, ρωτήσαμε τους ασθενείς ποια ή ποιες πηγές χρησιμοποιούν για να ενημερωθούν για το ρόλο της διατροφής στις ΙΦΝΕ. Ο πληθυσμός μας απαρτήθηκε από ένα σύνολο των ασθενών των εξωτερικών ιατρείων των ΙΦΝΕ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (ΠΓΝΛ). Μέσω αυτής της ερευνητικής εργασίας θα εξαχθούν συμπεράσματα για το πόσο οι ασθενείς

συμμορφώνονται με τις διαιτητικές συστάσεις που τους γίνονται και πώς συμπεριφέρονται διαιτητικά στις διάφορες φάσεις της νόσου, καθώς και πώς σχετίζονται οι διατροφικές τους συνήθειες με τις πηγές άντλησης πληροφοριών για τη διατροφή στις ΙΦΝΕ.

1. Γενικό Μέρος

1.1 Ορισμός

Τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ) αναφέρονται σε μια ομάδα χρόνιων, αγνώστου ακόμα σαφούς αιτιολογίας παθήσεων που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα. Σε αυτές περιλαμβάνονται η Νόσος Crohn, η Ελκώδης Κολίτιδα και η Αταξινόμητη Κολίτιδα. Η Αταξινόμητη Κολίτιδα είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση του εντέρου που δεν πληροί τα κριτήρια για να ταξινομηθεί είτε ως Νόσος Crohn είτε ως Ελκώδη Κολίτιδα, τις δύο κύριες Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου. [1]

Η CD χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, η οποία είναι διατοιχωματική και αφορά ολόκληρο τον γαστρεντερικό σωλήνα απ' το στόμα μέχρι τον πρωκτό, ενώ στην UC η φλεγμονή αφορά μόνο τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Η CD χαρακτηρίζεται από τμηματικές βλάβες ενώ στην UC οι περιοχές φλεγμονής στο βλεννογόνο είναι συνεχείς. Στην Αταξινόμητη Κολίτιδα προκαλείται φλεγμονή στο παχύ έντερο, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή χαρακτηριστικά για να καθοριστεί αν η φλεγμονή περιορίζεται μόνο στο βλεννογόνο του εντέρου (όπως στην UC) ή αν αφορά όλα τα στρώματα του εντέρου (όπως στη CD). [1]

1.2. Επιδημιολογία

Όσον αφορά την επίπτωση υπάρχει μεγάλη ποικιλία στα δεδομένα σχετικά με τη CD και την UC παγκοσμίως, με βάση τη γεωγραφική περιοχή, το περιβάλλον και τις τάσεις μετανάστευσης. Υπάρχει ποικιλία στα δεδομένα της επίπτωσης ακόμα και εντός της ίδιας γεωγραφικής περιοχής. Στο παρελθόν, η UC θεωρούνταν γενικώς ελαφρώς πιο συχνή. Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες με την αύξηση της επίπτωσης της CD, αυτή η τάση έχει αλλάξει. Η ετήσια επίπτωση και για τις δύο ασθένειες στη Βόρεια Αμερική είναι πλέον σχετικά σταθερή και εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 0 έως 20 άτομα ανά 100.000 άτομα. [2]

Υπάρχει επίσης μεγάλη ποικιλία και ως προς τα δεδομένα επιπολασμού για τη CD και την UC παγκοσμίως, ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, το περιβάλλον και τις τάσεις μετανάστευσης. Αν και στο παρελθόν η UC θεωρούνταν ελαφρώς πιο συχνή, με την αύξηση της επίπτωσης της CD τις τελευταίες δεκαετίες, τα πιο πρόσφατα δεδομένα επιπολασμού έδειξαν περίπου παρόμοιες συχνότητες επικράτησης στη Βόρεια Αμερική. Συγκεκριμένα στη

Βόρεια Αμερική, οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό κυμαίνονται για τη CD σε 25 έως 300 ανά 100.000 κατοίκους, ενώ για την UC σε 35 έως 250 ανά 100.000 κατοίκους. [2]

Την τελευταία δεκαετία, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου έχουν αναδειχθεί σε πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη, πάνω από 1,5 εκατομμύριο και 2 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από τη νόσο, αντίστοιχα. Εκτός του Δυτικού κόσμου (δηλαδή των χωρών που επηρεάζονται από τη δυτική Ευρωπαϊκή πολιτιστική κληρονομιά, όπως οι ΗΠΑ, Καναδάς, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία και όλες οι χώρες της Δυτικής Ευρώπης), ο αριθμός των ατόμων που πλήττονται απ'τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου παραμένει ασαφής. Παραδοσιακά, θεωρούμενη ως νόσος των δυτικοποιημένων χωρών, η επιδημιολογία των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου αλλάζει παγκοσμίως με την αλλαγή του 21^{ου} αιώνα. Αν και η επίπτωση της UC και της CD αυξήθηκε στον δυτικό κόσμο στο δεύτερο μισό του 20^{ου} αιώνα λίγα ήταν γνωστά για την αλλαγή της επίπτωσης σε άλλες περιοχές του κόσμου. Τώρα νέες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η επίπτωση μπορεί να αυξάνεται ραγδαία στη Νότια Αμερική, την Ανατολική Ευρώπη, την Ασία και την Αφρική. Επιπλέον, η αύξηση της επίπτωσης της νόσου μεταξύ εθνοτήτων και εθνικοτήτων στις οποίες οι φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου ήταν προηγουμένως σπάνιες έχει σημαντικές επιπτώσεις στην κατανόηση της παθογένειας και των περιβαλλοντικών παραγόντων σε διάφορους πληθυσμούς. Αυτή η επιδημιολογική στροφή, που παρατηρείται σε νέες βιομηχανικές χώρες και σε Ασιάτες μετανάστες στη Δύση, αντικατοπτρίζει την εμπειρία που καταγράφηκε στη Δύση πριν από περισσότερα από 50 χρόνια, και συμβαίνει με ταχεία ανάπτυξη. [1]

Τα νοσήματα αυτά είναι συχνότερα στις χώρες της Βορειοδυτικής Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής κυρίως σε άτομα της λευκής φυλής. Στην Ευρώπη φαίνεται ότι υπάρχει μια υπεροχή της συχνότητας στο βορρά σε σχέση με το νότο, ιδιαίτερα όσον αφορά τη CD. Πάντως, οι διαφορές αυτές τείνουν να μειωθούν τα τελευταία χρόνια. Αν και η επίπτωση φαίνεται να σταθεροποιείται στο δυτικό κόσμο, ο επιπολασμός των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου συνεχίζει να αυξάνεται. Στον 21^ο αιώνα, ο επιπολασμός των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου υπερέβη το 0,3% του συνολικού πληθυσμού στον Καναδά, τη Δανία, τη Γερμανία, την Ουγγαρία, την Αυστραλία, τη Νέα Ζηλανδία, τη Σουηδία, το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ. [1]

Αν και η CD και η UC μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, η κορυφαία ηλικία εμφάνισης για τη CD θεωρείται γενικά ότι είναι μεταξύ 20 και 30 ετών, ενώ για την UC είναι μεταξύ 30 και 40 ετών. Υπάρχει, επίσης, μια δεύτερη ηλικιακή αιχμή ειδικά για την UC μεταξύ 60 και 70 ετών, σύμφωνα με ορισμένες Ευρωπαϊκές μελέτες. Βασισμένοι σε προηγούμενες πληθυσμιακές μελέτες της Βόρειας Αμερικής, η μέση ηλικία διάγνωσης της

CD κυμαινόταν μεταξύ 33 και 45 ετών, ενώ η μέση ηλικία διάγνωσης της UC κυμαινόταν μεταξύ 40 και 45 ετών. [2]

Η UC εμφανίζεται ελαφρώς πιο συχνά στους άνδρες (60%), ενώ η CD εμφανίζεται 20%-30% πιο συχνά στις γυναίκες, ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλή συχνότητα εμφάνισης, αν και αναφέρθηκε ότι η CD εμφανίζεται πιο συχνά στους άνδρες σε ορισμένες περιοχές με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης. Σε περιοχές με υψηλό ποσοστό εμφάνισης, τη Βόρεια Αμερική και σε ορισμένες αναπτυσσόμενες χώρες, η επίπτωση της CD στους άνδρες έχει αυξηθεί, φθάνοντας στο ίδιο επίπεδο ή ακόμα και ξεπερνώντας αυτή των γυναικών. Η κατανομή της CD και της UC μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών είναι αντίθετη με αυτή των ενηλίκων. Παρατηρείται επικράτηση της CD στα αγόρια και της UC στα κορίτσια. Επίσης, οι άνδρες είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ειδικά με UC, αργότερα στη ζωή τους σε σχέση με τις γυναίκες. [3, 2]

Μια ιδιαίτερα ευάλωτη εθνοτική ομάδα υπήρξε ο πληθυσμός των Ασκεναζί Εβραίων. Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι πιο συχνή μεταξύ των Ασκεναζί Εβραίων σε σύγκριση με τους Σεφαραδίτες και τον γενικό πληθυσμό, με εκτιμήσεις επιπολασμού 17 και 80 ανά 100.000 στους Ασκεναζί στο Ισραήλ σε σχέση με 19 και 55 ανά 100.000 στους Σεφαραδίτες που ζουν στο Ισραήλ. Επιπλέον, οι εβραϊκοί πληθυσμοί της Βόρειας Αμερικής είναι πιο πιθανό να πάσχουν από ΙΦΝΕ σε σύγκριση με αυτούς που ζουν στη Μέση Ανατολή. [2]

1.3. Αιτιοπαθογένεια

Η χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η οποία περιλαμβάνει τη CD και την UC χαρακτηρίζεται από χρόνια επαναλαμβανόμενη φλεγμονή του εντέρου. Θεωρείται ότι η νόσος προκύπτει από μια συνεχιζόμενη ανοσολογική αντίδραση στους μικροοργανισμούς του εντέρου, η οποία καταλύεται από τη γενική ευαισθησία του ατόμου. Αν και η αιτιολογία της νόσου παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών, μικροβιακών ή περιβαλλοντικών και ανοσολογικών αντιδράσεων. [4]

1.3.1. Γενετική

Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί τεράστιες πρόοδοι στην κατανόηση της γενετικής συνεισφοράς στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Αυτό οφείλεται στις νέες τεχνολογικές εξελίξεις στην ανάλυση και στην αλληλούχηση του DNA, καθώς και στη χρήση τεράστιων πολυεθνικών βάσεων δεδομένων. Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα, μελέτες αλληλούχησης νέας γενιάς και άλλες αναλύσεις έχουν εντοπίσει πάνω από 240 μη επικαλυπτόμενους γενετικούς κινδύνους, εκ των οποίων περίπου 30 γενετικές θέσεις είναι κοινές μεταξύ της CD και της UC. Η ανάλυση των γονιδίων και των γενετικών θέσεων που

εντοπίστηκαν στις ΙΦΝΕ δείχνει ότι αρκετές οδοί παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης, όπως η λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού, η έμφυτη άμυνα του βλεννογόνου, η μετανάστευση των κυττάρων, η ρύθμιση του ανοσοποιητικού, η αυτοφαγία, η προσαρμοστική ανοσία και οι μεταβολικές οδοί, που σχετίζονται με την κυτταρική ομοιόσταση. Η διαπερατότητα του επιθηλιακού φραγμού επιτρέπει την είσοδο μικροβίων, τα οποία αναγνωρίζονται από το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο στη συνέχεια εκκινεί κατάλληλες ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω εξωκυτταρικών μεσολαβητών που προσλαμβάνουν τα κατάλληλα κύτταρα. [4,5]

Το γονίδιο της περιοχής 2 δέσμευσης νουκλεοτιδίων και ολιγομερισμού (NOD2) είναι το πρώτο γονίδιο που έχει βρεθεί να σχετίζεται με τη CD, και είναι συχνά μεταλλαγμένο σε ασθενείς με τη CD. Εμφανίζεται σε περίπου 1/3 των ασθενών. Η ανακάλυψή του χρονολογείται το 2001. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που αρχικά περιγράφηκε ως ενδοκυτταρικός υποδοχέας που αναγνωρίζει το μονοπάτι του μυραμυλοδιπεπτιδίου (MDP), ένα συντηρημένο μοτίβο που υπάρχει στην πεπτιδογλυκάνη των Gram θετικών και Gram αρνητικών βακτηρίων. Η διέγερση του MDP προκαλεί αυτοφαγία, η οποία ελέγχει την αναπαραγωγή των βακτηρίων και την παρουσίαση αντιγόνου και ρυθμίζει τόσο τις έμφυτες όσο και τις προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Το NOD2 συμμετέχει σε διακριτές οδούς ανεξάρτητες από το MDP, όπως η ρύθμιση της απόκρισης των T-κυττάρων. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με CD που σχετίζονται με την μετάλλαξη 1007fs στο γονίδιο NOD2 εμφανίζουν πολύ πιο σοβαρό φαινότυπο της νόσου σε σχέση με άλλους ασθενείς της CD, ενώ οι μεταλλάξεις επίσης R702W και G908R οδηγούν σε αυξημένες φλεγμονώδεις αποκρίσεις με κυτταροκίνες. [4,5]

Επιπλέον, οι γενετικές αναλύσεις έχουν δείξει τον αναντικατάστατο ρόλο της αυτοφαγίας στις ανοσολογικές αποκρίσεις στις ΙΦΝΕ και έχουν αναφερθεί δυο γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία, το γονίδιο που σχετίζεται με την αυτοφαγία 16 (ATG16L1) και το γονίδιο της πρωτεΐνης M της οικογένειας των GTPασών που σχετίζονται με την ανοσία (IRGM). Η αυτοφαγία εμπλέκεται στην ενδοκυτταρική ομοιόσταση συμβάλλοντας στην αποδόμηση και ανακύκλωση των κυτταροπλασματικών περιεχομένων και οργανιδίων, καθώς και στην αντίσταση κατά των λοιμώξεων και την απομάκρυνση ενδοκυτταρικών μικροβίων. Το ATG16L1 είναι απαραίτητο για όλες τις μορφές αυτοφαγίας και η μετάλλαξη στο T300A σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για τη CD. Το IRGM ανήκει στην οικογένεια των GTPase, που σχετίζονται με την ανοσία και το p47. Οι πολυμορφισμοί του IRGM που σχετίζονται με τη CD οδηγούν σε μειωμένη έκφραση πρωτεϊνών. Τα επιθηλιακά κύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα που περιέχουν παραλλαγές του ATG16L1 και του NOD2 παρουσιάζουν ελαττώματα στην αντιβακτηριακή αυτοφαγία. [4]

Η μελέτη συσχέτισης στο γονιδίωμα έχει εντοπίσει πολυάριθμους, επίσης, πολυμορφισμούς σε μονήρη νουκλεοτίδια στο γονίδιο του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 23 (IL23R), με υψηλή συσχέτιση για τη CD και την UC. Το γονίδιο IL23R κωδικοποιεί μια υπομονάδα του υποδοχέα για την προφλεγμονώδη κυτταροκίνη IL-23, που εμπλέκεται στην παραγωγή των βοηθητικών κυττάρων 17 (Th17). Η οδός Th17 και IL23 είναι καλά καθιερωμένη στην παθογένεια των ΙΦΝΕ, με τις θέσεις γονιδίων ευαισθησίας IL23R, για την πρωτεΐνη-υπομονάδα της ιντερλευκίνης 12 (IL12B) , για την πρωτεϊνική κινάση 2 (JAK2) και τον μεταφορέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής 3 (STAT3) να έχουν αναγνωριστεί τόσο στη CD όσο και στην UC. Οι παραλλαγές στο IL12B, το οποίο κωδικοποιεί την υπομονάδα p40 του IL-12 και IL-23 έχουν συσχετιστεί με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, καθώς και άλλες ανοσολογικές διαταραχές. Επιπλέον, ελαττώματα στη λειτουργία του γονιδίου για την ιντερλευκίνη 10 (IL10) έχουν επίσης συσχετιστεί με τις ΙΦΝΕ. [4]

Αν και πολλοί ασθενείς φέρουν θέσεις κινδύνου σχετικές με την ΙΦΝΕ, μόνο ένα μικρό ποσοστό εμφανίζει ΙΦΝΕ. Επομένως, απαιτούνται επιπλέον περιβαλλοντικοί παράγοντες και τροποποιήσεις στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων, του εντερικού μικροβιώματος, του περιβάλλοντος και του ανοσοποιητικού συστήματος για την εξέλιξη των ΙΦΝΕ. [5]

1.3.2. Εντερικό Μικροβίωμα

ΟΙ ΙΦΝΕ φαίνεται να προκύπτουν από μη φυσιολογικές ανοσολογικές αντιδράσεις του ξενιστή στο εντερικό μικροβίωμα. Το εντερικό μικροβίωμα είναι ο κύριος περιβαλλοντικός παράγοντας που οδηγεί στις ΙΦΝΕ. Ο γαστρεντερικός σωλήνας του ανθρώπινου σώματος αποικίζεται απ' τη γέννηση από ένα ευρύ φάσμα μικροοργανισμών, οι οποίοι αριθμητικά υπερβαίνουν τα κύτταρα του ξενιστή κατά 10 φορές. Το ανθρώπινο έντερο περιέχει από 1.000 έως 5.000 διαφορετικά είδη με το 99% αυτών να προέρχονται από το Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria και Actinobacteria. Αυτοί οι μικροοργανισμοί περιέχουν περίπου 100 φορές περισσότερα γονίδια σε σχέση με το ανθρώπινο γονιδίωμα. Το εντερικό μικροβίωμα καθιερώνεται μέσα στις 2 πρώτες εβδομάδες της ζωής και συνήθως παραμένει σε γενικές γραμμές σταθερό μετά απ' αυτό το διάστημα. Ωστόσο, το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεαστεί από τη διατροφή, τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά, τα αντιβιοτικά, τη μεταμόσχευση κοπράνων και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αυτό το εντερικό μικροβίωμα είναι απαραίτητο για την εντερική ομοιοστασία και λειτουργία του εντέρου, την υγεία αλλά και την ασθένεια. Η ανοχή στο εντερικό μικροβίωμα πρέπει να διατηρείται για να ωφεληθούμε από τη συνύπαρξή τους. Αντίθετα, η αποικισμένη με συγκεκριμένα παθογόνα μικρόβια κατάσταση μπορεί να είναι επιβλαβής για τον ξενιστή, οδηγώντας σε ασθένεια. [4,5]

Οι μικροοργανισμοί μπορούν να ανιχνευθούν μέσω της αναγνώρισής τους από υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs) όπως τους υποδοχείς τύπου Toll (TLRs), υποδοχείς τύπου NOD (NLRs), υποδοχείς τύπου C και υποδοχείς τύπου του γονιδίου που ενεργοποιείται από το ρετινοϊκό οξύ (RIG) που αναγνωρίζουν τα μοριακά πρότυπα (PAMPs), τα οποία βρίσκονται σε πολλά είδη μικροοργανισμών. Η αναγνώριση από τους PRRs ενεργοποιεί το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα ενισχυτή της ελαφριάς αλυσίδας κ των ενεργοποιημένων B-λεμφοκυττάρων (NF-κB) και του φλεγμονώδους συμπλόκου, που προκαλεί την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών και αυτό μπορεί επίσης να ενισχύσει την ομοιοστασία των ιστών και τη βλεννογονική ανοχή, στην απουσία διαταραχής της φραγής. Τα PAMPs είναι μικρά μοριακά μοτίβα που διατηρούνται σε πολλά είδη μη παθογόνων και παθογόνων μικροβίων. Επομένως, η αναγνώρισή τους από τους PRRs είναι γενικά αδύνατον να διακρίνει τα παθογόνα από τα μη παθογόνα μικρόβια. Αυτό οδηγεί στην αναγνώριση από το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα των μικροοργανισμών, οι οποίοι έχουν κρίσιμο ρόλο στην εντερική ομοιοστασία και είναι καθοριστικοί για την προστασία από τις βλάβες του εντέρου. Η ανισορροπία αυτών των αλληλεπιδράσεων συμβάλλει στην ανάπτυξη εντερικής φλεγμονής. [5]

Αν και είναι δυνατή η καλλιέργεια μόνο του 20%-30% του εντερικού μικροβιώματος, η σχέση μεταξύ των αλλαγών στο μικροβίωμα και των ΙΦΝΕ έχει αποδειχθεί. Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη χλωρίδα του εντέρου σε ασθενείς με CD και UC τόσο σε φλεγμονώδη όσο και μη φλεγμονώδη τμήματα του εντέρου και βρήκαν ότι υπάρχει σημαντική μείωση της βιοποικιλότητας στο μικροβίωμα των κοπράνων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Άλλες έρευνες έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα στους ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι πιο ασταθές από αυτό των υγιών ατόμων. Στο υγιές έντερο τα φύλα Firmicutes και Bacteroidetes επικρατούν και συμβάλλουν στην παραγωγή μεταβολικών υποστρωμάτων του επιθηλίου. Αντίθετα, στη CD το μικροβίωμα χαρακτηρίζεται από σχετική έλλειψη Firmicutes και Bacteroidetes και υπερεκπροσώπηση των εντεροβακτηρίων, ενώ στην UC αναφέρεται μείωση των ειδών Clostridium και αύξηση του Escherichia Coli. Επιπλέον, η παρουσία του Mycobacterium Avium υποείδος paratuberculosis και του προσκολλητικού Escherichia Coli αυξάνεται σε ασθενείς με CD. Οι αυξημένοι αριθμοί βακτηρίων και η μείωση του αντιφλεγμονώδους Faecalibacterium prausnitzii παρατηρούνται επίσης σε ασθενείς με CD. Συνοψίζοντας, οι μικροβιακοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των ΙΦΝΕ επηρεάζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα και επιδρώντας στον μεταβολισμό του ξενιστή. [4,5]

1.3.3. Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Η έρευνα για την παθογένεια των ΙΦΝΕ κυριαρχείται για πολύ καιρό από μελέτες της ανοσίας του βλεννογόνου, ειδικά της απόκρισης των Τ κυττάρων. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι δυσλειτουργίες των ενδογενών και προσαρμοστικών ανοσολογικών μονοπατιών συμβάλλουν στην ανώμαλη φλεγμονώδη αντίδραση του εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Οι περισσότερες μελέτες των τελευταίων δύο δεκαετιών έχουν επικεντρωθεί στο ρόλο των ανώμαλων προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Η εστίαση στην προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση έχει τελικά οδηγήσει στην αντίληψη ότι οι δύο κύριοι τύποι ΙΦΝΕ αντιπροσωπεύουν σαφώς διακριτές μορφές φλεγμονής του εντέρου: η CD θεωρείται ότι οδηγείται από την απόκριση Τ βοηθητικών κυττάρων 1 (Th1) και η UC έχει συσχετιστεί με μια μη-συμβατική απόκριση Τ βοηθητικών κυττάρων 2 (Th2). Τα Τ βοηθητικά κύτταρα 17 (Th17), επίσης, εμπλέκονται στη φλεγμονώδη αντίδραση του εντέρου στις ΙΦΝΕ. [4]

Η ανοσολογική δυσλειτουργία στις ΙΦΝΕ χαρακτηρίζεται από βλάβη του επιθηλίου με μη φυσιολογική παραγωγή βλέννας και ελαττωματική αποκατάσταση καθώς και επέκταση της φλεγμονής, που καθοδηγείται από την εντερική χλωρίδα και μεγάλο αριθμό κυττάρων, που διεισδύουν στην υποβλεννογόνια στιβάδα συμπεριλαμβανομένων των Τ και Β κυττάρων, των μακροφάγων, των δένδριτικών κυττάρων και των ουδετερόφιλων. Επίσης, χαρακτηρίζεται από αποτυχία ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος να ελέγξει τη φλεγμονώδη αντίδραση. Τα ενεργοποιημένα κύτταρα παράγουν υψηλό επίπεδο προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον τοπικό ιστό, όπως τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF), την ιντερλευκίνη 1β (IL-1β), την ιντερφερόνη γ (IFN-γ) και κυτταροκίνες της οδού IL-23/Th17. [5]

Η ενδογενής ανοσολογική απόκριση αντιπροσωπεύει την πρώτη γραμμή άμυνάς μας κατά των παθογόνων. Είναι μη ειδική, επιτρέποντας στο σώμα να αντιδράσει γρήγορα σε ερεθίσματα μέσα σε λεπτά ή ώρες. Η ενδογενής ανοσολογική απόκριση μεσολαβείται από μια μεγάλη ποικιλία διαφορετικών τύπων κυττάρων, όπως επιθηλιακά κύτταρα, ουδετερόφιλα, δένδριτικά κύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα και φυσικά κύτταρα-φονείς. Αυτή η μορφή ανοσίας ξεκινά με την αναγνώριση μικροβιακών αντιγόνων, η οποία μεσολαβείται από υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων, όπως τους TLRs στην επιφάνεια του κυττάρου και τους υποδοχείς τύπου NOD στο κυτταρόπλασμα. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η συμπεριφορά των κυττάρων που μεσολαβούν στην ενδογενή ανοσία και η έκφραση και λειτουργία τόσο των TLRs όσο και των πρωτεϊνών NOD είναι σημαντικά αλλοιωμένες σε άτομα με ΙΦΝΕ. Μια βρετανική μελέτη δείχνει ότι η συσσώρευση των ουδετερόφιλων στον

βλεννογόνο και η παραγωγή IL-1β και IL-8 ως αντίδραση σε τραύματα μειώνονται επιλεκτικά σε ασθενείς με CD αλλά όχι σε ασθενείς με UC. [4]

Επίσης, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω η IL-23 είναι μια σημαντική κυτταροκίνη στην ενδογενή και προσαρμοστική ανοσία και κατέχει κεντρικό ρόλο στην απόκριση κατά των μικροβίων. Πέρα από τη δράση της στα κύτταρα Th17, η IL-23 μπορεί επίσης να δράσει στα κύτταρα του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος. Η CD έχει επίσης συσχετιστεί με τα γονίδια ATG16L1 και IRGM, τα οποία εμπλέκονται στην αυτοφαγία. Η αυτοφαγία είναι ένας από τους μηχανισμούς διατήρησης της κυτταρικής ομοιόστασης και θεωρείται πολύ σημαντική για την άμυνα του οργανισμού κατά των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών. Φυσιολογικά, η αυτοφαγία ενεργοποιείται κατά την παρουσίαση ενδογενών αντιγόνων και αυτές οι διαδικασίες αυτές είναι διαταραγμένες σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο NOD2 ή ATG16L1. [4]

Επιπλέον, η ελαττωματική ακεραιότητα του επιθηλιακού φραγμού και η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου έχουν παρατηρηθεί σε πληθώρα ασθενών με ΙΦΝΕ. Το πρώτο φυσικό εμπόδιο, που συναντούν τα βακτήρια του εντέρου και τα αντιγόνα των τροφίμων στην επιφάνεια του βλεννογόνου είναι η βλεννώδης στιβάδα που καλύπτει το εντερικό επιθήλιο. Η σημασία της βλέννας στην αποτροπή της βακτηριακής διείσδυσης και της εντερικής φλεγμονής έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες. Η δεύτερη γραμμή άμυνας κατά της βακτηριακής εισβολής σχηματίζεται από το εντερικό επιθήλιο, το οποίο αποτελείται από εντεροκύτταρα και εξειδικευμένα επιθηλιακά κύτταρα, όπως τα κύτταρα του Paneth. Εκτός από το σχηματισμό του φυσικού φραγμού κατά των βακτηρίων, τα επιθηλιακά κύτταρα μπορούν να εκκρίνουν αντιμικροβιακά πεπτιδία. Η ελαττωματική έκφραση των αντιμικροβιακών αυτών πεπτιδίων έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με CD. [4]

Σε αντίθεση με την ενδογενή ανοσολογική απόκριση, η προσαρμοστική ανοσία είναι εξαιρετικά ειδική, συχνά απαιτεί αρκετές ημέρες για να ανταποκριθεί και εξαρτάται από τον αριθμό και τον τύπο των T κυττάρων. Τα Th1 κύτταρα, που ενεργοποιούνται από την IL-12 παράγουν μεγάλες ποσότητες IFN-γ, ενώ τα κύτταρα Th2 εκκρίνουν IL-4, IL-5 και IL-13. Θεωρείται ότι μια ανώμαλη απόκριση Th1 προκαλεί εντερική φλεγμονή στη CD και έχει παρατηρηθεί ότι τα T κύτταρα του βλεννογόνου από ασθενείς με CD παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες IL-2 και IFN-γ σε σχέση με τα T κύτταρα από ασθενείς με UC ή υγιείς. Έχει, επίσης, αποδειχθεί ότι στην UC τα T κύτταρα εκκρίνουν μεγαλύτερες ποσότητες της Th2 κυτταροκίνης IL-13 σε σχέση με T κύτταρα από υγιείς ή ασθενείς με CD. Επομένως, η CD θεωρείται ότι χαρακτηρίζεται από μια απόκριση Th1, ενώ η UC θεωρείται μια νόσος που μεσολαβείται από Th2. [4]

1.3.4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Η συχνότητα των ΙΦΝΕ έχει αυξηθεί σημαντικά στις πιο αναπτυγμένες χώρες τα τελευταία 50 χρόνια. Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων κινδύνου ενοχοποιούνται, όπως το κάπνισμα, τα φάρμακα, οι ψυχολογικοί παράγοντες, το άγχος και φυσικά η διατροφή. [4]

Το κάπνισμα παραμένει από τους πιο καλά μελετημένους περιβαλλοντικούς παράγοντες για τις ΙΦΝΕ. Από την πρώτη περιγραφή της αντίστροφης σχέσης μεταξύ της UC και του καπνίσματος το 1982, οι επόμενες μελέτες επιβεβαίωσαν την προστατευτική επίδραση του βαρέος καπνίσματος στην UC με χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών. Αντίθετα με την επίδραση του στην UC, το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο της CD και σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών. Έχει αποδειχθεί ότι το κάπνισμα επηρεάζει τις κυτταρικές ανοσολογικές αντιδράσεις και προκαλεί την παραγωγή βλέννας στο κόλον. Η νικοτίνη, που είναι κύριο συστατικό των τσιγάρων, έχει ανασταλτική επίδραση στη λειτουργία των Th2 κυττάρων, αλλά καμία επίδραση στη λειτουργία των Th1 κυττάρων. Υπάρχουν αποδείξεις ότι το κάπνισμα επιδεινώνει την αυτοφαγία, μια διαδικασία που θεωρείται ότι εμπλέκεται ειδικά στη CD. [4,5]

Η επίδραση της ασπιρίνης και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) στο γαστρεντερικό σύστημα είναι καλά αναγνωρισμένη. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα αξιόπιστα δεδομένα που να υποστηρίζουν την άποψη ότι η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ έχουν επίδραση στην πρόκληση εμφάνισης ή υποτροπής των ΙΦΝΕ. Ο Ananthakrishnan και οι συνεργάτες του δε βρήκαν καμία σχέση μεταξύ της δόσης, της διάρκειας ή της συχνότητας χρήσης της ασπιρίνης και του κινδύνου για CD ή UC, αλλά η υψηλή δόση και η παρατεταμένη και συχνή χρήση ΜΣΑΦ σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χρήση αντιβιοτικών είναι σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας που επηρεάζει τον κίνδυνο ΙΦΝΕ μέσω της επίδρασης στο μικροβίωμα. Η χρήση αντιβιοτικών κατά το πρώτο έτος της ζωής είναι πιο συχνή μεταξύ των παιδιατρικών περιπτώσεων ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. [6,4]

Το άγχος, επίσης, παίζει ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Ο Bitton και οι συνεργάτες του πρότειναν ότι τα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα άγχους είχαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Συναισθήματα, όπως η κατάθλιψη και το άγχος, ενδέχεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιδείνωση των ΙΦΝΕ. Μια αναδρομική μελέτη του Goodhand βρήκε μείωση στον αριθμό των συμπτωματικών υποτροπών στους συμμετέχοντες με τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα λοιπόν να έχουν ευεργετική επίδραση στην πορεία των ΙΦΝΕ.

Ωστόσο, μια ανασκόπηση της Cochrane δεν έδειξε κανένα όφελος από τις ψυχολογικές παρεμβάσεις στις ΙΦΝΕ. [7,8,9,4]

Η παραδοσιακή αντίληψη για το ρόλο της βιταμίνης D επικεντρώνεται στον μεταβολισμό του ασβεστίου και την υγεία των οστών. Σήμερα, αυξάνεται η αναγνώριση του ανοσολογικού ρόλου της βιταμίνης D. Πρόσφατη βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι ο ρόλος της βιταμίνης D είναι πολυδιάστατος και σχετίζεται με διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των ΙΦΝΕ. Η Leslie και οι συνεργάτες της διαπίστωσαν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D ήταν κοινή στους ασθενείς με διαγνωσμένες ΙΦΝΕ και επεσήμαναν ότι η χαμηλή βιταμίνη D συνέβαλε στην αύξηση του κινδύνου για ΙΦΝΕ. Σε πειραματόζωα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στην πρόκληση κολίτιδας από δεξτράνη θειικού νατρίου (DSS) και η συμπλήρωση με 1,25(OH)2D3 μειώνει τη σοβαρότητα της εντερικής φλεγμονής. [10,4]

Υπάρχουν πρόσφατες οικολογικές και επιδημιολογικές ενδείξεις ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να συμβάλλει στον κίνδυνο για CD και UC. Η αυξανόμενη επίπτωση των ΙΦΝΕ στις αναπτυσσόμενες χώρες παραλληλίζεται με την ανάπτυξη της βιομηχανοποίησης. Η αυξημένη ατμοσφαιρική ρύπανση σχετίζεται με αύξηση των κυκλοφορούντων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων και των κυτταροκινών του πλάσματος. Ο Kaplan και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν την Υγειονομική Βελτίωση Δικτύου του Ηνωμένου Βασιλείου και βρήκαν ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις διοξειδίου του αζώτου και θείου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για CD και UC. Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη, η συνολική εκπομπή ρύπων συνδέθηκε με αυξημένα ποσοστά νοσηλείας υποδηλώνοντας ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να επηρεάσει αυτές τις ασθένειες. [11,12,4]

Η κατανάλωση τροφής είναι ένας σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας, που επιδρά στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο για τη CD, ενώ η κατανάλωση fast food, που περιέχει πολλά λιπαρά και ζάχαρη ίσως να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης. Μια μελέτη δείχνει επίσης ότι τα λιπαρά οξέα μέσης αλύσου είναι πιο αποτελεσματικά στη μείωση της εντερικής φλεγμονής από τα μεγάλης αλύσου. Στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες της Δύσης, τα πλούσια σε ζάχαρη τρόφιμα αναγνωρίζονται ως παράγοντας κινδύνου για τη CD, ενώ τα τεχνητά πρόσθετα τροφίμων που είναι κοινά στις δυτικές δίαιτες μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή εντέρου παρεμβαίνοντας στη λειτουργία του εντερικού φραγμού. [14,13,5]

Τέλος, υπάρχουν και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, που επηρεάζουν την ανάπτυξη ΙΦΝΕ, όπως η σκωληκοειδεκτομή. Φάνηκε ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της CD, αλλά προστατευτική για την UC. Πάρα το γεγονός ότι πολλές

επιδημιολογικές μελέτες έχουν ήδη εντοπίσει αυτούς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, εξακολουθούν να υπάρχουν προκλήσεις στη μελέτη των μηχανισμών με τους οποίους αυτοί οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την εξέλιξη των ΙΦΝΕ. [5]

1.3.5. Ο ρόλος της διατροφής στην παθογένεια των ΙΦΝΕ

Η διατροφή έχει συνδεθεί εδώ και καιρό με την παθογένεια της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, αν και η σχέση αυτή είναι περίπλοκη για να αποκωδικοποιηθεί πλήρως. Η διατροφή θεωρείται από τους σημαντικότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες που καθορίζουν την εμφάνιση καθώς και την εξέλιξη της νόσου. Υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες που υποδεικνύουν ότι η διατροφή μπορεί να αποτελεί βασικό παράγοντα στην εμφάνιση της νόσου, γενικά συνδέοντας ορισμένες ομάδες τροφίμων, θρεπτικά συστατικά και συστατικά με αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. [15]

Η πιο πρώιμη διατροφική έκθεση στη ζωή που εξετάζεται σε σχέση με τις ΙΦΝΕ είναι ο θηλασμός. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η οποία περιελάμβανε δεδομένα από 35 μελέτες, ανέφερε χαμηλότερο κίνδυνο για τις ΙΦΝΕ σε άτομα που είχαν θηλάσει, αλλά σημείωσε επίσης μια δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ αυτού του κινδύνου και της διάρκειας του θηλασμού. Μια άλλη μελέτη, που εξέτασε ένα συνολικό διατροφικό πρότυπο ανέφερε ότι η κατανάλωση ψαριών, η πρόσληψη φυτικών ινών και η γενικότερα ισορροπημένη διατροφή, μετρούμενη με ένα δείκτη που λαμβάνει υπόψη την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ψαριών κατά την εφηβεία, συνδέθηκαν με μειωμένο κίνδυνο για τη CD. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με δεδομένα από μια καναδική ομάδα, όπου μια διατροφή χαρακτηριζόμενη από κρέας, λιπαρές τροφές και γλυκίσματα βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για CD, ενώ ένα προσεκτικό διατροφικό πρότυπο χαρακτηριζόμενο από λαχανικά, φρούτα, ελαιόλαδο, ψάρια, δημητριακά και ξηρούς καρπούς είχε προστατευτική δράση. Ομοίως, δεδομένα από μελέτες σε Αυστραλία και Σουηδία έδειξαν ότι η συχνή κατανάλωση fast food αυξάνει τον κίνδυνο τόσο για CD όσο και για UC. [18,17,20,19,16]

Η ευρέως διαδεδομένη αντίληψη είναι ότι ο ανθυγιεινός δυτικός τρόπος ζωής επιδρά στον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ. Οι δυτικές δίαιτες προσφέρουν στους καταναλωτές περισσότερες επιλογές και μεγαλύτερης διάρκειας τρόφιμα σε χαμηλή τιμή. Μια συνέπεια αυτής της ευκολίας είναι ότι τα τρόφιμα είναι συγκριτικά υψηλότερα σε συνολική ενέργεια, κορεσμένα λιπαρά, ζάχαρη και πρόσθετα τροφίμων και χαμηλότερα σε φυτικές ίνες. Αυτά τα διατροφικά συστατικά, που θεωρούνται βασικοί παράγοντες στην εξέλιξη των ΙΦΝΕ υποστηρίζονται από επιδημιολογικές και προκλινικές μελέτες. Η αναγνώριση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου είναι ελκυστική για την πρόληψη των ΙΦΝΕ στο γενικό πληθυσμό και ειδικότερα στους υψηλού κινδύνου, όπως τους πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΙΦΝΕ. Η καθιέρωση του ρόλου της διατροφής στην πρόληψη των ΙΦΝΕ καθορίζεται μέσω μεγάλων

προοπτικών μελετών παρακολούθησης, που αξιολογούν τη διατροφή μέσω ερωτηματολογίων σε υγιή πληθυσμό που παρακολουθείται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η εμφάνιση της CD σχετίστηκε με τα ροφήματα με ζάχαρη και την πρόσληψη πρωτεΐνης διπλάσιας από αυτήν που προτείνουν οι περισσότερες διαιτητικές κατευθυντήριες γραμμές. Προστατευτικοί διατροφικοί παράγοντες περιλάμβαναν το εικοσιδυαεικοσαεξανοϊκό οξύ, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τις ίνες, ειδικότερα από φρούτα ή δημητριακά, τις πολυφαινόλες του κρασιού, των σταφυλιών και ορισμένων βοτάνων, το διαιτητικό κάλιο και τον ψευδάργυρο. Για την UC, η κατανάλωση κρέατος, ιδιαίτερα κόκκινου, trans και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σχετίστηκε με την εξέλιξη της νόσου. Το ελαϊκό οξύ και η βιταμίνη D ήταν προστατευτικά. [21]

Επίσης, τα ευρήματα από προοπτικές μελέτες παρακολούθησης υποδεικνύουν ότι ένα διατροφικό πρότυπο βασισμένο στις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής, το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, φυτικών ινών και ψαριών, συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα της CD. Αντίθετα, μεταξύ των διαφόρων συστατικών που μελετήθηκαν, η αυξημένη κατανάλωση υπερ-επεξεργασμένων τροφίμων συνδέεται με την ανάπτυξη CD. Όσον αφορά την UC, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ζωικής πρωτεΐνης και κόκκινου κρέατος και του κινδύνου εκδήλωσης της νόσου. Οι μελέτες συσχέτισης έχουν, επίσης, εξετάσει τις σχέσεις μεταξύ διατροφής και κινδύνου υποτροπής της νόσου σε άτομα με προγενέστερη διάγνωση ΙΦΝΕ που λαμβάνουν ιατρική θεραπεία, ωστόσο τα συσσωρευμένα δεδομένα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό ασαφή. Για παράδειγμα, ενώ σε πολυκεντρική, προοπτική μελέτη η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος δεν προέβλεψε τον κίνδυνο μελλοντικής υποτροπής της νόσου σε ασθενείς με UC, η υψηλή κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος συνδέθηκε θετικά με αυξημένο κίνδυνο κλινικής υποτροπής σε μια ερευνητική μελέτη που διεξήχθη από άλλη ομάδα. Ένα από τα σημαντικά σημεία που λείπουν από τη διατροφική επιδημιολογία είναι η εξέταση των παραμέτρων του ξενιστή, ιδιαίτερα του μικροβιώματος του εντέρου. Είναι πιθανό οι προστατευτικοί ή αιτιολογικοί διατροφικοί παράγοντες να δρουν διαφορετικά σε διαφορετικούς πληθυσμούς, όπου το μικροβίωμα είναι πιθανό να είναι ένας σημαντικός παράγοντας που τροποποιεί την επίδραση της διατροφής στην εξέλιξη των ΙΦΝΕ. [22]

Όσον αφορά τώρα τα διάφορα μακροθρεπτικά συστατικά υπάρχουν ποικίλες μελέτες. Οι υδατάνθρακες και οι διατροφικές τους πηγές έχουν προσελκύσει μεγάλο επιδημιολογικό ενδιαφέρον για τον ρόλο τους στις ΙΦΝΕ. Μια μελέτη πασχόντων-μαρτύρων στη Δανία έδειξε ότι η καθημερινή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ψωμιού ολικής άλεσης ήταν προστατευτικοί παράγοντες για τις δύο νόσους, ενώ η υψηλή κατανάλωση ζάχαρης

συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για CD. Μια μελέτη πληθυσμιακής βάσης με παρόμοιο σχεδιασμό που ερευνήσε τους περιβαλλοντικούς παράγοντες στην εξέλιξη των ΙΦΝΕ στα παιδιά ανέφερε ότι η κατανάλωση λαχανικών μειώνει τις πιθανότητες εμφάνισης τόσο της CD όσο και της UC, ενώ η κατανάλωση ψωμιού ολικής άλεσης είναι προστατευτική μόνο για τη CD. Αντίθετα, η κατανάλωση λευκού ψωμιού και αναψυκτικών βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης CD. Δεδομένα από τη μελέτη Υγειονομικών Νοσοκόμων έχουν προτείνει ότι η υψηλότερη πρόσληψη συνολικών ινών αλλά και ινών από φρούτα είναι προστατευτική για τη CD αλλά όχι για την UC. [24,23]

Η διατροφική πρωτεΐνη και τα ζωικής προέλευσης τρόφιμα έχουν επίσης εξεταστεί σε επιδημιολογικές μελέτες. Τα πρόσφατα δεδομένα από τη μελέτη ευρωπαϊκής προοπτικής παρακολούθησης ανέφεραν ότι οι καταναλωτές γάλακτος είχαν μειωμένο κίνδυνο για τη CD σε σύγκριση με τους μη καταναλωτές, αλλά η συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και η πρόσληψη ασβεστίου δε συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο για ΙΦΝΕ. Μια άλλη μελέτη παρατήρησης που ερευνήσε παρόμοια δεδομένα σε Γερμανούς διδύμους με ΙΦΝΕ ανέφερε ότι η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος συνολικά, αλλά και επεξεργασμένου κρέατος συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για τις δύο νόσους. Αυτό ισχύει τόσο για τους μονοζυγωτικούς όσο και για τους διζυγωτικούς διδύμους. Η συνολική πρόσληψη πρωτεΐνης αναφέρθηκε επίσης ότι αυξάνει τον κίνδυνο για ΙΦΝΕ, με την πρωτεΐνη ζωικής προέλευσης να εξηγεί αυτή τη συσχέτιση. Η πρωτεΐνη φυτικής προέλευσης δε συνδέθηκε με τον κίνδυνο για ΙΦΝΕ. [27,26]

Η πρόσληψη λιπαρών στη διατροφή έχει επίσης συσχετιστεί με τον κίνδυνο για ΙΦΝΕ. Η υψηλή κατανάλωση μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων έχει συνδεθεί με αυξημένες πιθανότητες για UC σε μια μελέτη πασχόντων-μαρτύρων. Παρόμοια, τα δεδομένα από τη μελέτη EPIC ανέφεραν ότι η πρόσληψη λινολεϊκού οξέος, ενός πολυακόρεστου λιπαρού οξέος συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης UC. Από την άλλη πλευρά, τα δεδομένα από τη μελέτη προοπτικής παρακολούθησης του Ηνωμένου Βασιλείου έδειξαν ότι η υψηλή πρόσληψη δοκοσαεξανοϊκού οξέος, ενός ω-3 λιπαρού οξέος, είναι προστατευτική για την ανάπτυξη UC. Περαιτέρω δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο ανέφεραν ότι η πρόσληψη αραχιδονικού οξέος, ενός πολυακόρεστου λιπαρού οξέος συνδέεται θετικά με τον κίνδυνο για UC, ενώ η πρόσληψη ελαϊκού οξέος συνδέεται αρνητικά. Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την πρόσληψη πολυφαινολών είναι περιορισμένα. Παρά την απουσία συσχέτισης μεταξύ της συνολικής πρόσληψης πολυφαινολών και του κινδύνου για ΙΦΝΕ, η πρόσληψη των υποτύπων πολυφαινολών φλαβονοειδών και ρεσβερατρώλης βρέθηκε να είναι προστατευτική για τη CD, αλλά όχι για την UC. [27,28,29]

Άλλοι διατροφικοί παράγοντες που έχουν εμπλακεί στην παθογένεια των ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν τα βιομηχανοποιημένα πρόσθετα τροφίμων, όπως τα συντηρητικά, τους γαλακτωματοποιητές και παράγοντες που προκαλούν πήξη των τροφίμων. Πρόσφατα, η επίπτωση της CD και η ετήσια κατανάλωση γαλακτωματοποιητών που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία τροφίμων και ποτών διαφόρων χωρών χρησιμοποιήθηκαν για δευτερογενή ανάλυση. Αυτή η ανάλυση πρότεινε μια σημαντική θετική συσχέτιση, ενισχύοντας την υπόθεση που περιγράφηκε σε προκλινικά πειράματα με ζώα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επιδημιολογικές ή πειραματικές ανθρώπινες μελέτες που να εξετάζουν το ρόλο της βιομηχανοποίησης των τροφίμων στην αιτιολογία των ΙΦΝΕ. Τα εκτενή δεδομένα από πειράματα με ζώα προτείνουν πλήθος μηχανισμών, περιλαμβανομένων των αλλαγών στο μικροβίωμα του εντέρου και της διαταραχής της εντερικής διαπερατότητας, μέσω των οποίων αυτοί οι παράγοντες θα μπορούσαν να προκαλέσουν τη γαστρεντερική φλεγμονή. [30]

Τα υπερ-επεξεργασμένα τρόφιμα ορίζονται μέσω του συστήματος ταξινόμησης NOVA και συνήθως περιέχουν περισσότερα από 5 συστατικά, εξαγόμενα από τροφικά συστατικά και συχνά περιέχουν πρόσθετα τροφίμων. Μετα-ανάλυση πέντε προοπτικών μελετών έδειξε μια αύξηση του κινδύνου έως και 40% για την εμφάνιση CD από την κατανάλωση αυτών των τροφίμων, αλλά όχι για την ανάπτυξη UC. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες δυσκολίες στην ερμηνεία των δεδομένων, καθώς υπάρχουν λανθασμένες κατατάξεις των τροφίμων αυτών, ακόμη και μέσω διαφόρων μοντέλων που εφαρμόστηκαν στη βάση δεδομένων τροφίμων. Προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν παράξει στοιχεία για το ρόλο συγκεκριμένων διατροφικών συστατικών, διατροφικών προτύπων και παραμέτρων του τρόπου ζωής στην εμφάνιση CD, και σε μικρότερο βαθμό, της UC. Το γενικό μήνυμα ότι χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Διατροφής, η οποία είναι πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, με μέτρια κατανάλωση ψαριών και γαλακτοκομικών και χαμηλή κατανάλωση κρέατος και υπερ-επεξεργασμένων τροφίμων, είναι σε γενικές γραμμές σύμφωνο με τις κατευθυντήριες γραμμές για υγιεινή διατροφή, παρέχοντας τη διαβεβαίωση ότι αυτές οι προτεινόμενες διατροφικές συστάσεις πιθανόν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης CD. Ενώ οι διατροφικές συσχετίσεις για την ανάπτυξη UC είναι λιγότερο εμφανείς, με εξαίρεση την κατανάλωση κόκκινου κρέατος που αυξάνει τον κίνδυνο, είναι λογικό να συνιστάται η ίδια διατροφή για εκείνους που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν UC. [21]

1.4. Κλινική Εικόνα

1.4.1 Νόσος Crohn (CD)

Η CD μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα, από τη στοματική κοιλότητα μέχρι τον πρωκτό και η φλεγμονή είναι διατοίχωματική με τμηματικές

βλάβες. Η σοβαρότητα και η θέση της ασθένειας καθορίζουν τα συνοδευτικά σημεία και συμπτώματα, οδηγώντας σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Τα κλασικά χαρακτηριστικά της CD περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, υδαρή διάρροια και απώλεια βάρους. Ο κοιλιακός πόνος είναι συνήθως κωλικοειδής και συχνά επιμένει για πολλά χρόνια πριν από τη διάγνωση. Συνήθως σχετίζεται με τις κινήσεις του εντέρου και ανακουφίζεται μετά από αυτές. Εξαιτίας της προτίμησης για εμπλοκή του τελικού ειλεού, ο πόνος εντοπίζεται συχνά στη δεξιά κάτω κοιλιακή χώρα. Αυτός ο πόνος μπορεί να είναι οξύς και σοβαρός, συχνά μιμούμενος την οξεία σκωληκοειδίτιδα. Πιο συχνά όμως είναι σταδιακής έναρξης με εξάρσεις και υφέσεις. Η διάρροια της CD είναι γενικά υδαρής, αλλά μπορεί να είναι και αιματηρή. Η αιματηρή διάρροια εμφανίζεται πιο συχνά με εμπλοκή του παχέος εντέρου και του ορθού. Η σοβαρή αιμορραγία είναι σπάνια, αλλά μπορεί να συμβεί στο 1% έως 2% των ασθενών. Όπως και ο πόνος, η διάρροια είναι συχνά επεισοδιακή και μπορεί επίσης να επιμένει διαλείπουσα για πολλά χρόνια πριν από τη διάγνωση. Η απώλεια βάρους είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται στη χρόνια διάρροια, την κακή απορρόφηση θρεπτικών συστατικών και την ανορεξία που προκαλείται από το φόβο για τροφή. [31]

Η διατοιχωματική φλεγμονή της CD μπορεί να εξελιχθεί σε διεισδυτικό συρίγγιο ή φλεγμονώδη στένωση του αυλού. Τα εντερικά συρίγγια εμφανίζονται στο 20% έως το 40% των ασθενών με CD. Η δημιουργία συριγγίων μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε παρακείμενο όργανο, συμπεριλαμβανομένων του εντέρου, της ουροδόχου κύστης, του δέρματος ή του κόλπου. Τα εντεροεντερικά συρίγγια είναι η πιο κοινή μορφή της νόσου, με συρίγγια στο εσωτερικό του εντέρου. Αυτά τα συρίγγια μπορεί να είναι κλινικά ασυμπτωματικά, αλλά μπορεί να συμβάλλουν στην κακή απορρόφηση και στη διάρροια. Τα εντεροκολπικά είναι τα επόμενα πιο συχνά και εμφανίζονται με την αποβολή κοπράνων ή αερίων μέσω του κόλπου. [31]

Το ινοστενωτικό μοτίβο φλεγμονής οδηγεί στην ανάπτυξη στενώσεων. Οι στενώσεις μπορεί να εμφανιστούν σε όλο το πεπτικό σύστημα. Η εμπλοκή και η απόφραξη του λεπτού εντέρου είναι η πιο συνηθισμένη, αλλά εμφανίζονται επίσης αποφράξεις στον στόμαχο, στο παχύ έντερο και τον πρωκτό. Οι στενώσεις μπορούν να εκδηλωθούν με χαρακτηριστικά απόφραξης, όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετοι. [31]

Έως το 1/3 των ασθενών με CD έχουν περιπρωκτική φλεγμονή. Οι πιο κοινές εκδηλώσεις της περιπρωκτικής CD περιλαμβάνουν συρίγγια, διατρήσεις και αποστήματα. Ο φαινότυπος της νόσου με περιπρωκτικά συρίγγια είναι συνήθως μια πιο επιθετική μορφή της νόσου και μπορεί να απαιτεί διαφορετικές ιατρικές και χειρουργικές παρεμβάσεις. Η επίπτωση των περιπρωκτικών συριγγίων αυξάνεται με τη μεγαλύτερη εμπλοκή του πεπτικού συστήματος, με πιο στενά συσχετιζόμενη την Crohn κολίτιδα με εμπλοκή του ορθού. Περίπου το 15% των

ασθενών έχουν περιπρωκτικό συρίγγιο κατά τη στιγμή της διάγνωσής τους. Η συνολική επίπτωση των περιπρωκτικών συριγγίων κυμαίνεται από 17% έως 43%. [31]

Τα συστηματικά συμπτώματα είναι επίσης συχνά εμφανή στη CD. Η κόπωση είναι συχνή λόγω της συνεχιζόμενης φλεγμονής και της κακής απορρόφησης. Οι πυρετοί είναι επίσης συχνά παρόντες και συνήθως χαμηλής θερμοκρασίας. Υψηλότεροι πυρετοί υποδεικνύουν μια πιο σοβαρή φλεγμονώδη διαδικασία, όπως την ανάπτυξη αποστήματος ή διάτρηση. [31]

1.4.2. Ελκώδης Κολίτιδα (UC)

Η φλεγμονή στην UC περιορίζεται στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου κάνοντας την λιγότερο ετερογενή σε σχέση με τη CD. Η UC εντοπίζεται σχεδόν πάντα στο ορθό, επεκτείνεται προοδευτικά από αυτό, είναι περιορισμένη στο κόλον και επεκτείνεται σε άλλοτε άλλη έκταση, χωρίς μεσοδιαστήματα φυσιολογικού βλεννογόνου. Έτσι, ανάλογα με την έκταση διακρίνεται σε ορθίτιδα, περιορισμένη ή αριστερή ελκώδη κολίτιδα και γενικευμένη κολίτιδα ή πανκολίτιδα. Το σύστημα ταξινόμησης του Μόντρεαλ περιγράφει την έκταση της συμμετοχής του παχέος εντέρου στη νόσο και χρησιμοποιείται πιο συχνά για να κατατάξει αντικειμενικά την έκταση και τη σοβαρότητα της ασθένειας και να βοηθήσει στην καθοδήγηση της κλινικής διαχείρισης. Ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση είναι συνήθως μικρότερος στην UC από ό,τι στη CD και συνήθως εκδηλώνεται μέσα σε εβδομάδες έως μήνες. [31]

Το κύριο χαρακτηριστικό της UC είναι η διάρροια λόγω της ταχείας διέλευσης των εντερικών περιεχομένων μέσω του φλεγμονώδους παχέος εντέρου. Είναι συχνά μεταγευματική και μπορεί να είναι και νυχτερινή. Η σοβαρότητα της διάρροιας σχετίζεται με την έκταση της φλεγμονής. Η φλεγμονή του ορθού οδηγεί σε συχνές, μικρού όγκου κενώσεις, ενώ συνδέεται και με την αποβολή βλέννας. Όταν η ασθένεια είναι πιο εκτεταμένη, όπως στην πανκολίτιδα, η διάρροια είναι πιο σοβαρή, με μεγαλύτερο όγκο και υγρά κόπρανα. Το αίμα συνδέεται κλασικά με την UC, αλλά δεν είναι πάντα παρόν, ιδιαίτερα στις ήπιες μορφές της νόσου. Η αιματηρή διάρροια είναι παρούσα στους περισσότερους ασθενείς και η σοβαρότητα της αιμορραγίας σχετίζεται με την έκταση της συμμετοχής του παχέος εντέρου. Οι ασθενείς με πιο απομακρυσμένη νόσο μπορεί να αποβάλλουν μόνο βλέννα με ίχνη αίματος ή μικρές ποσότητες φρέσκου αίματος. Καθώς η νόσος επεκτείνεται πιο κοντά στην αρχή του εντέρου, το αίμα αναμειγνύεται με τα κόπρανα και μπορεί να οδηγήσει σε μαζική αιμορραγία. Σοβαρή αιμορραγία παρατηρείται στο 10% των ασθενών με περίπου 1% με 3% του πληθυσμού με UC να εμφανίζουν τουλάχιστον 1 επεισόδιο μαζικής αιμορραγίας που μπορεί να απαιτήσει χειρουργική επέμβαση. Η φλεγμονώδης κολίτιδα ή το τοξικό megacolon εμφανίζονται στο 15% περίπου των ασθενών με UC και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή

αιμορραγία ή διάτρηση του παχέος εντέρου, ενώ συχνά απαιτούν επείγουσα χειρουργική επέμβαση. [31]

Άλλα κοινά χαρακτηριστικά της UC περιλαμβάνουν τον τεινισμό και τον κοιλιακό πόνο. Ο κοιλιακός πόνος κυμαίνεται από ήπιο κωλικοειδή πόνο μέχρι σοβαρές κοιλιακές κράμπες με πιο εκτεταμένη νόσο. Τα συστηματικά συμπτώματα, όπως η κόπωση, ο πυρετός και η απώλεια βάρους μπορεί επίσης να είναι παρόντα. Κατά τη διάρκεια της νόσου, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν στενώσεις του παχέος εντέρου, που μπορεί να οδηγήσουν σε απόφραξη και πόνο. Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα υποκείμενου ορθοκολικού καρκίνου όπου συναντώνται στενώσεις. Αφορά περισσότερο την UC και λιγότερο τη CD. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με UC είναι συνάρτηση της χρονιότητας και εκτάσεως της νόσου. Ασθενείς με εκτεταμένη νόσο διαρκείας μεγαλύτερη των 15 ετών έχουν 20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Για την πρόληψη του καρκίνου συνιστάται περιοδική κολονοσκόπηση και βιοψίες. Η δυσκοιλιότητα είναι επίσης πιθανή στην UC και εμφανίζεται πιο συχνά σε περιορισμένη, απομακρυσμένη νόσο, η οποία οδηγεί σε καθυστερημένη κινητικότητα και μεταφορά του εντερικού περιεχομένου. Ακόμα και με δυσκοιλιότητα οι ασθενείς συνήθως εκκρίνουν αίμα και βλέννα. [31]

Και οι δύο νόσοι εμφανίζουν εξωεντερικές εκδηλώσεις, οι οποίες όμως είναι πιο συχνές στη CD. Αυτές παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Εξωεντερικές Εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ

Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ		
Τομέας	Εκδηλώσεις	Συχνότητα (%)
Δερματολογικές		2%-34%
	Οζώδες ερύθημα	10%
	Γαγγραινώδες πυόδερμα	10%-12%
Ρευματολογικές	Περιφερική αρθρίτιδα	5%-20%
	Σπονδυλίτιδα	1%-26%
	Συμμετρική ιερολαγονίτιδα	<10%

Οφθαλμικές	Επιπεφυκίτιδα Ιρίτιδα, Επισκληρίτιδα	0.3%-5%
Ηπατικές	Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα, Αυτοάνοση Ηπατίτιδα, Ηπατική Στεάτωση, Χολολιθίαση	2%-5%
Νεφρικές	Νεφρολιθίαση Αποφρακτική Ουροπάθεια	6%-23%
Καρδιαγγειακές	Υπερπηκτικότητα (φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή , αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) Ενδοκαρδίτιδα, Μυοκαρδίτιδα, Περικαρδίτιδα	
Οστικές	Οστεοπόρωση, Οστεομαλακία	
Στοματικές	Μεμονωμένες άφθες, αφθώδης στοματίτιδα, κοκκιωματώδης στοματίτιδα, Στοματική καντιντίαση (ως παρενέργεια της εφαρμοζόμενης θεραπείας κορτικοστεροειδών, ανοσοκατασταλτικών)	
Αιματολογικές	Αναιμία (σιδηροπενική, χρονίας νόσου,	

	μεγαλοβλαστική, αυτοάνοση αιμολυτική) Λευκοκυττάρωση, Υπερπηκτικότητα	
--	--	--

[31]

1.5. Διάγνωση

Η πορεία προς τη διάγνωση των ΙΦΝΕ ξεκινάει με ένα λεπτομερές ιστορικό και φυσική εξέταση. Είναι σημαντικό να αποκλείονται λοιμώδη αίτια με ένα ιστορικό πρόσφατων ταξιδιών και εκθέσεων. Θα πρέπει να γίνεται συλλογή ιστορικού φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των ΜΣΑΦ και των αντιβιοτικών. Οι ασθενείς θα πρέπει, επίσης, να αξιολογούνται για παράγοντες κινδύνου, όπως το οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ και το κάπνισμα. [31]

Η CD σχετίζεται κλασικά με πόνο στη δεξιά κάτω κοιλιακή χώρα λόγω της εντόπισης της νόσου κυρίως στον τελικό ειλεό και ειλεΐτιδας, αλλά ο κοιλιακός πόνος μπορεί να εντοπίζεται και σε όλη την κοιλιακή χώρα. Στην κλινική εξέταση, μπορεί επίσης να ανιχνευθεί ψηλαφητή μάζα, που σχετίζεται με φλεγμονώδη μάζα ή απόστημα στην κοιλιακή χώρα. Θα πρέπει επίσης να γίνει πρωκτική εξέταση, για να αξιολογηθούν πιθανές αλλαγές στην περιοχή του πρωκτού, όπως συρίγγια, σχισμές ή αποστήματα. Οι ασύμμετρα εντοπισμένες σχισμές είναι ανησυχητικές για ΙΦΝΕ. [31]

Οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να είναι φυσιολογικές, αν και η αναιμία και η θρομβοκυττάρωση είναι συχνές. Η υπολευκωματιναίμία και η έλλειψη βιταμινών μπορεί να οφείλονται στη δυσαπορρόφηση και την κακή διατροφή που σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ. Οι εξετάσεις κοπράνων έναντι παρασίτων, συγκεκριμένων βακτηρίων και *Clostridium difficile* βοηθούν στον αποκλεισμό λοιμωδών αιτιών. Πολλοί βιοδείκτες έχουν αναγνωριστεί για την παρακολούθηση της φλεγμονώδους διαδικασίας. Δύο από τους πιο βασικούς είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η καλπροτεκτίνη των κοπράνων. [31]

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης φλεγμονής στο αίμα. Η φλεγμονή προκαλεί βλάβη στους ιστούς, η οποία με τη σειρά της προκαλεί την έκκριση μιας κυτταροκίνης, που καταλήγει στη σύνθεση της CRP από το ήπαρ. Τα επίπεδα της CRP μπορεί να αυξηθούν γρήγορα εντός ωρών από την αρχική προσβολή. Παρόλα αυτά, η CRP είναι μη ειδική και τα επίπεδά της μπορούν να αυξηθούν λόγω διαφόρων παραγόντων, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η χρήση φαρμάκων. Η CRP έχει υψηλή αρνητική

προγνωστική αξία και επίπεδα CRP 5 mg/dl υποδηλώνουν λιγότερο από 1% πιθανότητα ενεργών ΙΦΝΕ. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της CRP μπορεί να είναι αρνητικά έως και σε 30% των ασθενών με ενεργό CD και δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ CD και UC. [31]

Η καλπροτεκτίνη των κοπράνων είναι ένας άμεσος δείκτης της φλεγμονής του βλεννογόνου της εντερικής μεμβράνης. Αυτή η πρωτεΐνη προέρχεται από το κυτταρόπλασμα των ουδετερόφιλων και είναι αποτέλεσμα της αποκοκκίωσής τους. Εξαιτίας αυτού, τα επίπεδά της μπορεί να είναι αυξημένα επίσης σε καταστάσεις, όπως η εκκολπωματίτιδα, η λοιμώδης κολίτιδα, τα νεοπλάσματα του εντέρου, η κίρρωση και η χρήση φαρμάκων, όπως τα ΜΣΑΦ και οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Η χρησιμότητα της καλπροτεκτίνης κοπράνων ως διαγνωστικό εργαλείο βασίζεται τόσο στην τιμή που θεωρείται θετική όσο και στην πιθανότητα του προελέγχου για ΙΦΝΕ. Οι Bressler και οι συνεργάτες πρότειναν ότι επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων κάτω από 50-100 μg/g πιθανότατα αντιπροσωπεύουν ύφεση της νόσου, επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων πάνω από 250 μg/g υποδεικνύουν φλεγμονή, ενώ επίπεδα μεταξύ 100 και 250 μg/g είναι αδιευκρίνιστα. Τόσο η CRP όσο και η καλπροτεκτίνη κοπράνων έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία. Μια χρήσιμη στρατηγική για την παρακολούθηση αυτών των βιοδεικτών μπορεί να περιλαμβάνει τη συνδυασμένη παρακολούθηση των δύο με τα επίπεδα των θεραπευτικών φαρμάκων, κάτι που έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει καλύτερα την υποτροπή της νόσου. [32,31]

Επίσης, έχουν μελετηθεί διάφορα αντισώματα [περιτυρηνικά αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (p-ANCA), αντισώματα έναντι του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης OmpC (anti-OmpC) και αντισώματα έναντι της δομικής πρωτεΐνης του μαστιγίου ενός εντερικού βακτηρίου (CBir1 flagelin)]. Τα πιο καλά μελετημένα αντισώματα είναι τα p-ANCA και τα ASCA που φαίνεται να συσχετίζονται με τη διάγνωση της UC και της CD αντίστοιχα. Η ευαισθησία των αντισωμάτων αυτών, μόνα τους ή σε συνδυασμό, κυμαινόταν μεταξύ 40%-60%, ενώ η ειδικότητά τους ήταν >90% στη διάκριση ασθενών με ΙΦΝΕ από φυσιολογικά άτομα, και λίγο μικρότερη στη διάκριση μεταξύ UC και CD. [33]

Η ενδοσκόπηση παραμένει ωστόσο η κύρια διαγνωστική μέθοδος για τις ΙΦΝΕ. Κάθε ασθενής που εξετάζεται για ΙΦΝΕ θα πρέπει να υποβληθεί σε κολονοσκόπηση με παρέμβαση μέχρι τον τελικό ειλεό, όταν είναι δυνατόν. Τα τμήματα με εμφανή νόσο πρέπει να αποστέλλονται προς βιοψία και τουλάχιστον 2 βιοψίες να ληφθούν από 5 διαφορετικά σημεία, περιλαμβανομένων του ειλεού και του ορθού. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται βιοψίες από φυσιολογικά εμφανιζόμενους ιστούς για να βοηθήσουν στον προσδιορισμό της πλήρους ιστολογικής έκτασης της νόσου του ασθενούς. Κλασικά ευρήματα στην κολονοσκόπηση για ΙΦΝΕ παρατίθενται στον Πίνακα 2. [31]

Πίνακας 2. Ενδοσκοπικά Ευρήματα στις ΙΦΝΕ

Ενδοσκοπικά Ευρήματα στις ΙΦΝΕ	
Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος Crohn
<u>Τοποθεσία</u> Παχύ Έντερο: Από το απομακρυσμένο στο εγγύς Απομονωμένη νόσος περίξ της σκωληκοειδούς 5% Χωρίς να επηρεάζει σχετικά το ορθό 10-15% Ειλεΐτιδα Στιγμαία εμφάνιση 33-44%	<u>Τοποθεσία</u> +- παχύ έντερο +- ειλεός Μπορεί να είναι διακεκομμένη η εμφάνιση της νόσου (skip lesions)
<u>Βλεννογόνος</u> Απώλεια αγγείωσης Ερύθημα Κοκκώδης υφή βλεννογόνου Ευθραστότητα Διαβρώσεις Έλκη Ψευδοπολύποδες	<u>Βλεννογόνος</u> Απώλεια αγγείωσης Ερύθημα Κοκκώδης υφή βλεννογόνου Ευθραστότητα Διαβρώσεις Έλκη Ψευδοπολύποδες Αφθώδη έλκη Εικόνα «λιθόστρωτου»

<u>Βιοψία</u>	<u>Βιοψία</u>
Απουσία κρυπτών	Υπερκείμενες μάζες ιστού κυρίως από μακροφάγα και άλλα ανοσοποιητικά κύτταρα (Granulomas) 33%
Αποστημάτια κρυπτών	Ίνωση
Μείωση μήκους κρυπτών	Υπερπλασία νευρικών κυττάρων στο τοίχωμα του εντέρου
Πάχυνση μυικής στιβάδας	Κανονική βλέννα
Μεταπλασία κυττάρων Paneth	Φλεγμονή που εκτείνεται στον υποβλεννογόνιο
Έλλειψη βλέννας	
Βασική πλασματοκυττάρωση	
Αυξημένα κύτταρα και λεμφοειδή κύτταρα στη βασική μεμβράνη	
Ηωσινοφιλία	

[31]

Η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού δε συνιστάται στην καθημερινή διαχείριση ασυμπτωματικών ασθενών, αν και η νόσος του ανώτερου πεπτικού μπορεί να βρεθεί έως και στο 16% των ασθενών με CD. Η οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση συχνά εκτελείται, επειδή υπάρχει επικαλυπτόμενη συμπτωματολογία μεταξύ των ΙΦΝΕ και διαφόρων νόσων του ανώτερου πεπτικού. Ομοίως, η εντεροσκόπηση, είτε μέσω κάψουλας είτε με υποβοήθηση μπαλονιού θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά την επιβεβαίωση της παρουσίας της νόσου στο λεπτό έντερο, η οποία είναι απρόσιτη με τις παραδοσιακές ενδοσκοπικές τεχνικές. Όταν εξετάζεται η κάψουλα ενδοσκόπησης, είναι σημαντικό πρώτα να αξιολογηθεί η διαπερατότητα του εντέρου, καθώς υπάρχει κίνδυνος για κατακράτηση της κάψουλας σε έως και το 13% των ασθενών που υποβάλλονται στη διαδικασία αυτή. Αυτή η αξιολόγηση μπορεί να γίνει με μαγνητική εντερογραφία (MRE) ή με τη χρήση κάψουλας διαπερατότητας, της οποίας η διέλευση μπορεί να παρακολουθείται με απλή ακτινογραφία και η οποία διαλύεται μετά από 40-80 ώρες αν δεν περάσει μέσω στενώματος. Η

ενδοσκόπηση με κάψουλα εντοπίζει βλάβες που παραλείφθηκαν στην MRE σε έως 71% των ασθενών με CD. [31]

1.6. Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ΙΦΝΕ περιλαμβάνει γενικά μέτρα, φαρμακευτική θεραπεία, χειρουργική θεραπεία και διατροφική θεραπεία.

1.6.1. Γενικά μέτρα

Τα νοσήματα αυτά αποτελούν θεραπευτική πρόκληση για τον γιατρό που αναλαμβάνει τη φροντίδα τους. Οι ΙΦΝΕ εκτός από τις εκδηλώσεις από το πεπτικό χαρακτηρίζονται από μια μεγάλη ποικιλία μορφών, εξωεντερικών εκδηλώσεων και επιπλοκών, που επιδρούν στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, στον ψυχισμό του, στις σχέσεις του με το περιβάλλον και στις καθημερινές δραστηριότητές του. Για αυτούς τους λόγους είναι χρήσιμο να υπάρχει θεραπευτική ομάδα, που να περιλαμβάνει εξειδικευμένο γαστρεντερολόγο και χειρουργό, ψυχίατρο ή κοινωνικό λειτουργό και διαιτολόγο. Η διατροφή των ασθενών με ΙΦΝΕ πρέπει να είναι πλούσια σε θερμίδες και πρωτεΐνες. Κατά τις εξάρσεις της νόσου συχνό πρόβλημα είναι η υποθρεψία, που εκφράζεται με απώλεια βάρους, υπολευκωματιναιμία, ανεπάρκεια βιταμινών και ιχνοστοιχείων και αναιμία (έλλειψη σιδήρου, φυλλικού οξέος, B12) επομένως χρειάζονται συγκεκριμένα υπερθερμιδικά εντερικά διαλύματα και αναλόγως διατροφές, όπως η πολυμερής ή στοιχειακή εντερική διατροφή. [34]

1.6.2. Φαρμακευτική Θεραπεία

Η ακριβής αιτιοπαθογένεια των νόσων παραμένει αδιευκρίνιστη επομένως η φαρμακευτική αντιμετώπιση αποσκοπεί στην επίτευξη και συντήρηση της κλινικής ύφεσης, χωρίς να είναι εφικτή η ριζική θεραπεία των νόσων αυτών. Για πολλά χρόνια, η παραδοσιακή θεραπευτική προσέγγιση περιοριζόταν στη χρήση σαλικυλικών παραγώγων και κορτικοστεροειδών. Αν και τα φάρμακα αυτά έχουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στις ΙΦΝΕ, δεν είναι επαρκή για τον έλεγχο της νόσου σε όλες τις περιπτώσεις. Μεγάλο ποσοστό των ασθενών δεν ανταποκρίνονται. Ωστόσο, με βάση τις σύγχρονες εξελίξεις στη μελέτη των ΙΦΝΕ, όπως αναφέραμε και σε προηγούμενα κεφάλαια ειδικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεια των νόσων αυτών. Επομένως, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως η αζαθειοπρίνη, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη ανήκουν στη φάρετρα για την αντιμετώπιση της νόσου με τους βιολογικούς παράγοντες στο τέλος να αποτελούν την πιο σύγχρονη θεραπευτική εξέλιξη. [34]

Οι βιολογικοί παράγοντες συνιστούν φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες παράγονται με βιολογικές διαδικασίες. Το infliximab και το adalimumab αποτελούν μονοκλωνικά

αντισώματα που δεσμεύουν τον TNF-a. Ο TNF-a είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται όταν υπάρχει φλεγμονή και ευθύνεται για την επέκταση της φλεγμονής. Το vedolizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που μπορεί να προσκολλάται στην α4β7 ιντεγκρίνη, μια πρωτεΐνη που υπάρχει κυρίως στην επιφάνεια συγκεκριμένων λευκών αιμοσφαιρίων στο έντερο. Στις ΙΦΝΕ τα εν λόγω κύτταρα προκαλούν φλεγμονή στο έντερο. Αναστέλλοντας την α4β7 ιντεγκρίνη το vedolizumab μειώνει τη φλεγμονή στο έντερο και τα συμπτώματα των νόσων αυτών. Το ustekinumab είναι ένα άλλο φάρμακο μονοκλωνικών αντισωμάτων που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ, στοχεύοντας τόσο στην IL-12 όσο και στην IL-23, που είναι φυσικά απαντώμενες πρωτεΐνες που ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και τις ανοσομεσολαβούμενες φλεγμονώδεις διαταραχές. Τέλος, και τα αντιβιοτικά αποτελούν φαρμακευτική επιλογή θεραπείας σε περιπτώσεις συριγγίων, σε περιπρωκτική νόσο και σε ενεργή νόσο. Στον πίνακα 3 σας παραθέτω παραδείγματα αυτών των κατηγοριών, τον τρόπο δράσης και τις ενδείξεις τους. [35,37,36]

Πίνακας 3. Φαρμακευτική θεραπεία στις ΙΦΝΕ

Φαρμακευτική θεραπεία στις ΙΦΝΕ			
<u>Φάρμακα</u>	<u>Ενδείξεις για νόσο Crohn</u>	<u>Ενδείξεις για ελκώδη κολίτιδα</u>	<u>Παραδείγματα</u>
<u>Αμινοσαλικυλικά</u> Per os, διά του ορθού	<u>Επίτευξη ύφεσης και συντήρηση της ύφεσης</u> Ήπιας ή μέτριας βαρύτητας εντοπισμένα ειλεοτυφλική, κολική	<u>Επίτευξη ύφεσης και συντήρηση της ύφεσης</u> Ήπιας ή μέτριας βαρύτητας περιπρωκτική, ήπιας ή μέτριας βαρύτητας νόσος στο αριστερό κόλον, ήπιας ή μέτριας βαρύτητας εκτεταμένη, σοβαρή μορφή της νόσου	Μεσαλαζίνη, Σουλφασαλαζίνη
<u>Κορτικοστεροειδή</u> Per os, διά του ορθού, ενδοφλεβίως	<u>Επίτευξη της ύφεσης</u> Ήπιας ή μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας εντοπισμένα	<u>Επίτευξη της ύφεσης</u> Ήπια ή μέτριας βαρύτητας περιπρωκτική, ανθεκτική φλεγμονή του πρωκτού ή	Πρεδνιζολόνη, Πρεδνιζόνη, Υδροκορτιζόνη, Βουδεσονίδη,

	ειλεοτυφλική, κολική, εκτεταμένη του λεπτού εντέρου, οισοφαγική και γαστροδωδεκαδακτυλική	κατώτερη κολίτιδα, ήπιας ή μετριας βαρύτητας στο αριστερό κόλον, ήπιας ή μέτριας βαρύτητας εκτεταμένη, μεγάλης βαρύτητας νόσος	Βεκλομεθαζόνη
<u>Ανοσοκατασταλτικά</u> Per os, υποδόρια, ενδομυϊκά	<u>Επίτευξη ύφεσης και συντήρηση της ύφεσης</u> Μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας εντοπισμένη ειλεοτυφλική, κολική, εκτεταμένη του λεπτού εντέρου, πρώιμη υποτροπή, περιπρωκτική νόσος	<u>Επίτευξη ύφεσης και συντήρηση της ύφεσης</u> Ανθεκτική πρωκτίτιδα ή κατώτερη κολίτιδα, βαριά μορφή της νόσου, ανθεκτική στη θεραπεία με στεροειδή οποιασδήποτε μορφής (ενδοφλέβια ή per os), ενεργά εξαρτώμενη απ' τα στεροειδή, πρώιμη υποτροπή	Αζαθειοπρίνη, Μερκαπτοπουρίνη, Μεθοτρεξάτη, Tacrolimus , Κυκλοσπορίνη
<u>Βιολογικοί Παράγοντες</u> Υποδόρια, Ενδοφλεβίως	<u>Επίτευξη ύφεσης και συντήρηση της ύφεσης</u> Μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας εντοπισμένη ειλεοτυφλικά, κολική, εκτεταμένη του λεπτού εντέρου, οισοφαγική και γαστροδωδεκαδακτυλική, πρώιμη υποτροπή, ανθεκτική στα στεροειδή, περιπρωκτική	<u>Επίτευξη ύφεσης και συντήρηση της ύφεσης</u> Ανθεκτική πρωκτίτιδα ή κατώτερη κολίτιδα, μεγάλης βαρύτητας, ανθεκτική στη θεραπεία με στεροειδή οποιασδήποτε μορφής, ενεργή εξάρτηση απ' τα στεροειδή, ανθεκτική στα ανοσοκατασταλτικά	Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Natalizumab, Certolizumab pegol, Alicaforfen, Ustekinumab
<u>Αντιβιοτικά</u> Per os, ενδοφλεβίως	<u>Επίτευξη της ύφεσης</u> Περιπρωκτική, σηπτικές επιπλοκές	<u>Επίτευξη της ύφεσης</u> Σηπτικές επιπλοκές, προηγούμενη χειρουργική επέμβαση	Μετρονιδαζόλη Σιπροφλοξασίνη ΡΙφαξιμίνη

<u>Αναστολείς του γαστρικού οξέος</u>	<u>Επίτευξη της ύφεσης και συντήρηση της ύφεσης</u> Οισοφαγική και γαστροδωδεκαδακτυλική		Αναστολείς αντλίας πρωτονίων, Ανταγωνιστές H2- ισταμίνης
---	--	--	---

[34,38]

Ο κύριος θεραπευτικός στόχος στη θεραπεία των ΙΦΝΕ είναι η επίτευξη κλινικής ύφεσης λαμβάνοντας υπόψη και τη διατήρηση της ύφεσης μετά την επαγωγή της. Στην πράξη, χρησιμοποιείται συχνά μια προσέγγιση "step up", προσθέτοντας θεραπείες, εάν η αρχική θεραπεία δεν αποδώσει εντός του κατάλληλου χρονικού διαστήματος. Ωστόσο, μπορεί να προτιμηθεί και μια προσέγγιση "top down", με τη χρήση ισχυρών φαρμάκων για την επαγωγή της ύφεσης σε πρώιμο στάδιο. [34]

1.6.3. Χειρουργική Θεραπεία

Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΙΦΝΕ θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της νόσου τους. Υπάρχουν αρκετές καταστάσεις που μπορεί να απαιτούν χειρουργικές διαδικασίες, όπως τα αποφρακτικά συμπτώματα σε περίπτωση στένωσης, τα συρίγγια, η περιπρωκτική νόσος, η αποτυχία των θεραπειών που αναφέρθηκαν παραπάνω, η δυσπλασία ή ο καρκίνος. Μια μετα-ανάλυση πληθυσμιακών μελετών ανέφερε ότι η πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης 10 χρόνια μετά τη διάγνωση είναι περίπου 47% για τους ασθενείς με CD και 16% για τους ασθενείς με UC. Ο χρόνος της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, την έκταση της νόσου, το φλεγμονώδες φορτίο και τις απόψεις του ασθενούς. [39,40]

1.6.4. Διατροφική Θεραπεία

Η πρώτη διατροφική παρέμβαση για την επίτευξη ύφεσης ήταν η EEN για τη CD, αλλά πολλές φορές είναι δύσκολο να διατηρηθεί πέρα από τις 6-8 εβδομάδες. Την τελευταία δεκαετία, έχουν αναδυθεί πολλές νέες δίαιτες ως άλλες υποψήφιες για επαγωγή της ύφεσης. Καμία ωστόσο από τις δίαιτες αυτές δεν έχει δείξει συνεπή, αναπαραγώγιμα στοιχεία για τη βελτίωση των δεικτών αίματος, των βιοδεικτών του εντέρου ή της ενδοσκοπικής δραστηριότητας της νόσου. Όπως και στην πρόληψη των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, ο ρόλος της διατροφής στη θεραπεία της CD και της UC φαίνεται να είναι διαφορετικός. Μια άλλη δίαιτα με αναπαραγώγιμα δημοσιευμένα στοιχεία αποτελεσματικότητας στη διαχείριση της ενεργού CD είναι η CDED, όταν συνδυάζεται με PEN. Πρόκειται για ένα διατροφικό πρότυπο, που εξαιρεί τα διατροφικά συστατικά, που σχετίζονται με την εξέλιξη της CD από την επιδημιολογία της διατροφής και ζωικά μοντέλα. Υπάρχουν πολλές ακόμη

δίαιτες, οι οποίες παίζουν βασικό ρόλο στην επαγωγή και συντήρηση της ύφεσης, τις οποίες θα αναλύσουμε διεξοδικά σε επόμενα κεφάλαια. [22,21]

Καταλήγοντας, συμπεραίνουμε ότι η διατροφή είναι ευρέως αναγνωρισμένη ως παράγοντας που μπορεί να τροποποιήσει την πρόληψη και τη θεραπεία της CD και UC. Η EEN και η CDED αναγνωρίζονται ως θεραπείες επαγωγής, αλλά δημιουργούν ένα παράδοξο, καθώς ο περιορισμός πιθανών διατροφικών αιτιών, όπως οι πρωτεΐνες και τα επεξεργασμένα τρόφιμα, δε θα αντιστρέψει απαραίτητα τη φλεγμονή. Απαιτούνται μελέτες μακροχρόνιων διατροφικών θεραπειών με στόχο την επαγωγή και τη διατήρηση της ύφεσης, πριν οι διατροφικές συστάσεις στις ΙΦΝΕ μπορέσουν να τροποποιηθούν. [21]

Εκτός από τις παραπάνω καλά μελετημένες παρεμβάσεις, η βιβλιογραφία αναφέρει και άλλες διατροφικές παρεμβάσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη ή/και συντήρηση της ύφεσης. Η συστηματική ανασκόπηση που παραθέτουμε στην επόμενη ενότητα αναφέρεται σε αυτές τις παρεμβάσεις.

2. Ειδικό Μέρος

2.1. Ο σκοπός

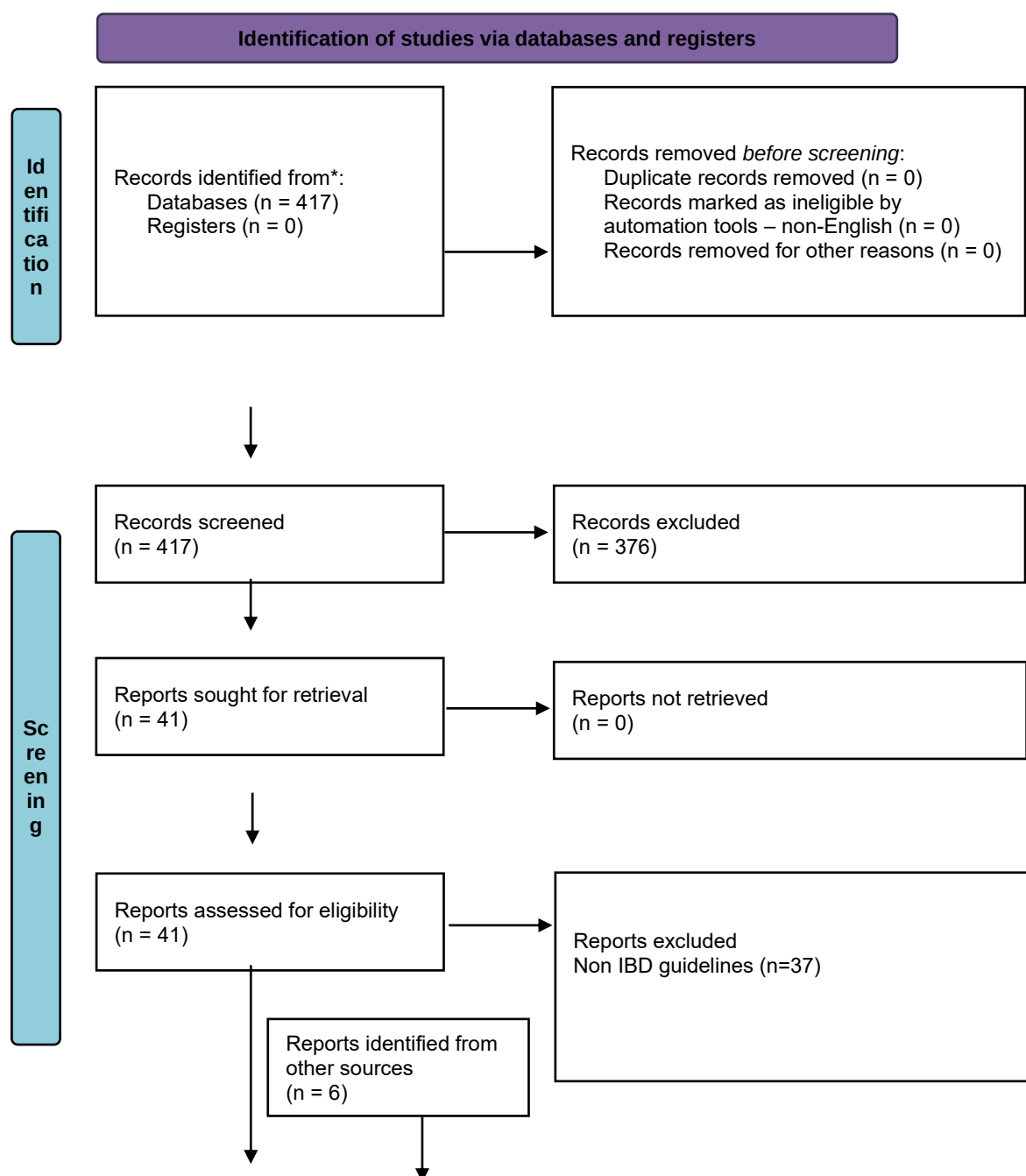
A) Ο σκοπός της ερευνητικής μας εργασίας ήταν αρχικά να αναζητηθούν όλες οι διαιτητικές κατευθυντήριες οδηγίες της τελευταίας δεκαετίας από επίσημους διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ και να εντοπιστούν οι διαιτητικές συστάσεις για επαγωγή ή/και συντήρηση ύφεσης της νόσου.

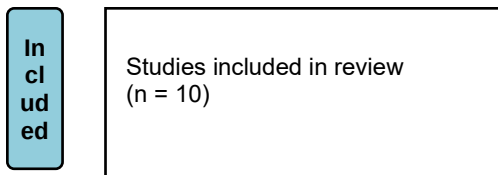
B) Στο δεύτερο ερευνητικό μας σκέλος στόχος ήταν να εκτιμήσουμε τη συμμόρφωση στις διαιτητικές συστάσεις.

2.2. Πληθυσμός Μελέτης και Μέθοδος

Έγινε εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στο PubMed ψάχνοντας πληροφορίες από τον Ιανουάριο του 2014 έως τον Νοέμβριο του 2024 περιλαμβάνοντας όρους στην αναζήτηση (“Inflammatory Bowel Disease” or IBD or Crohn or Colitis) and (diet or diet* or food or nutrition or nutri*) and (guideline or consensus or “expert review” or “topical review”). Τα άρθρα που επιλέχθηκαν περιελάμβαναν κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διατροφή βασισμένες σε αποδείξεις και καθοδήγηση για τη διατροφή για ενήλικες που ζουν έχοντας ΙΦΝΕ. Οι κατευθυντήριες αυτές οδηγίες εξήχθησαν από εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς. Οι διαιτητικές οδηγίες για παιδιατρικούς πληθυσμούς και τα άρθρα που δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα εξαιρέθηκαν.

Έτσι, η αρχική συλλογή άρθρων που περιελάμβαναν τους παραπάνω όρους ήταν 417. Δεν υπήρχαν άρθρα που να εξαιρέσαμε λόγω μη αγγλικής γλώσσας ή για άλλους λόγους. Έγινε screening μελετώντας τις περιλήψεις των άρθρων και το περιεχόμενό τους και αποκλείσαμε έτσι 376 άρθρα. Από τα 41 άρθρα που συλλέχθηκαν διαβάζοντας το πλήρες περιεχόμενό τους καταλήξαμε ότι τα 37 δεν πραγματεύονταν διαιτητικά guidelines για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Επιπλέον, προστέθηκαν από άλλες πηγές (εκτός του pubmed) άλλα 6 άρθρα που να αναφέρονται σε διαιτητικές συστάσεις και guidelines από διεθνείς οργανισμούς. Επομένως, τα άρθρα που περιελάβαμε στην ανασκόπησή μας είναι 10, όπως φαίνεται και στην εικόνα 1.





*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Εικόνα 1. Διάγραμμα πορείας συστηματικής ανασκόπησης (flowchart)

Συλλέξαμε τις πιο πρόσφατες διαιτητικές οδηγίες από 10 διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς για το πώς να επιτευχθεί η ύφεση της νόσου σε περιόδους έξαρσης των ΙΦΝΕ και για το πώς να συντηρηθεί η ύφεση. Οι οργανισμοί αυτοί είναι οι AGA (American Gastroenterological Association, guidelines 2024), ECCO (European Crohn and Colitis Organisation, guidelines 2024), BDA (British Dietetic Association, guidelines 2023), BSG (British Society of Gastroenterology, guidelines 2021), ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, guidelines 2022), AUPEN (Australasian Society of Parenteral and Enteral Nutrition, guidelines 2019), ASIAN (The Asian Working Group, guidelines 2019), IOIBD (International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease, guidelines 2020), DECCAN (Dietitian Crohn's Colitis Australian Network, guidelines 2024), και ECCO Topical review on perinatal care (Perinatal, guidelines 2023)

Στο δεύτερο ερευνητικό κομμάτι της εργασίας μας προχωρήσαμε στη σύνταξη ερωτηματολογίων τηρώντας τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας βασισμένοι στα guidelines που βρήκαμε στα οποία ερωτούνταν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ για το τι διαιτητικές επιλογές ακολουθούν όταν είναι σε έξαρση η νόσος με σκοπό την επαγωγή ύφεσης και σε ύφεση με σκοπό τη διατήρηση της ύφεσης. Ο πληθυσμός στον οποίο απευθυνθήκαμε ήταν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ του εξωτερικού ιατρείου των ΙΦΝΕ του ΠΓΝΑ κατά το διάστημα του Οκτωβρίου 2024-Μαρτίου 2025. Έγινε η συλλογή 70 ερωτηματολογίων από 70 ασθενείς.

2.3. Αποτελέσματα – Περιγραφή κατευθυντήριων οδηγιών

2.3.1. Επαγωγή ύφεσης Νόσου Crohn σε έξαρση

Όσον αφορά τη CD και την επίτευξη ύφεσης κατά τις εξάρσεις της νόσου την EEN συστήνει ο οργανισμός AGA και ECCO, ο BSG, ο BDA, ο ESPEN, ο AUPEN, οι ASIAN και το

PERINATAL. Συγκεκριμένα, ο AGA αναφέρει ότι η EEN χρησιμοποιώντας υγρές φόρμουλες είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για την επίτευξη κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης της ενεργού CD, καθώς και ότι η EEN μπορεί να θεωρηθεί σαν μια γέφυρα απαλλαγής από τα στεροειδή για τους ασθενείς με CD. Ο ECCO προτείνει την EEN ως θεραπεία επαγωγής της ύφεσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια CD που έχουν τάση να τηρούν διαιτητικές θεραπείες, έχουν πρόσβαση σε διαιτητική υποστήριξη και προτιμούν να αποφεύγουν τα κορτικοστεροειδή. Ο BSG συστήνει την EEN για επίτευξη ύφεσης σε ήπια έως μέτρια CD για ασθενείς που επιθυμούν την αποφυγή κορτικοστεροειδών και έχουν κίνητρο να τηρούν αυστηρά την EEN για έως και 8 εβδομάδες. Ο BDA αναφέρει ότι η EEN είτε χρησιμοποιούμενη μόνη της είτε ως επικουρική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το ελάχιστο διάστημα των 6 εβδομάδων ώστε να επάγει ύφεση και να πετύχει επούλωση του βλεννογόνου σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια CD όπου αντενδείκνυται η χρήση κορτικοστεροειδών ή επιθυμούν οι ίδιοι να τα αποφύγουν. Τα guidelines του ESPEN αναφέρουν ότι η EEN είναι αποτελεσματική και μπορεί να συστηθεί ως η πρώτη γραμμή θεραπείας ώστε να επάγει ύφεση σε παιδιά και ενήλικες με ήπια ενεργή CD. Ο AUSPEN στα statements του δηλώνει ότι η EEN είναι πιθανό να είναι τόσο αποτελεσματική όσο τα κορτικοστεροειδή για να οδηγήσει σε ύφεση της νόσου σε ενήλικες με CD που μπορούν να ανεχτούν την EEN ως διαιτητική θεραπεία. Επιπλέον, ο ίδιος οργανισμός επισημαίνει ότι η EEN μπορεί να είναι αποτελεσματική στο να αντιμετωπιστεί και επιπλεγμένη CD, η οποία περιλαμβάνει εντεροκυστικά συρίγγια και φλεγμονώδεις στενώσεις. Παράλληλα, ο AUPEN τονίζει ότι η EEN μπορεί να μειώσει τη βαρύτητα της νόσου πριν το χειρουργείο και να βελτιώσει τα χειρουργικά αποτελέσματα ή να απαλύνει την ανάγκη για χειρουργείο. Τέλος, οι Asian έχουν να πουν για την EEN ότι είναι αποτελεσματική στην έξαρση της CD σε ενήλικες αλλά κατώτερη των κορτικοστεροειδών, ενώ και το PERINATAL θεωρεί ασφαλή και χρήσιμη την EEN για επίτευξη ύφεσης σε εγκύους με CD με διατροφική, ωστόσο, καθοδήγηση και παρακολούθηση από διαιτολόγο . [48,47,43,46,45,42,41,44]

Όσον αφορά την μερική εντερική σίτιση (PEN) ο AUPEN αναφέρει ότι η PEN δεν μπορεί να συσταθεί για την επίτευξη ύφεσης. Αρκετός ,ωστόσο, λόγος γίνεται για την CDED+PEN. Ο AGA αναφέρει ότι η CDED+PEN, ένας τύπος μερικής εντερικής σίτισης, είναι αποτελεσματική θεραπεία για την επίτευξη κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης σε ήπιας έως μέτριας βαρύτητας CD σχετικά σύντομης διάρκειας, ενώ επίσης και ο οργανισμός DECCAN συστήνει την CDED+PEN ως αποτελεσματική όσο η EEN και τα κορτικοστεροειδή για την επίτευξη ύφεσης σε ενήλικες με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νόσο. Ο ESPEN στα guidelines του επισημαίνει και αυτός ότι η CDED με ή χωρίς εντερική σίτιση μπορεί να εφαρμοστεί από ενήλικες με ήπια έως μέτρια ενεργή CD. Οι Asian υποστηρίζουν ότι περισσότερες αποδείξεις και στοιχεία απαιτούνται ώστε να αποδειχθούν θεραπευτικές δίαιτες για την ύφεση της νόσου

περιοριστικές δίαιτες όπως και η CDED+PEN. Για την παρεντερική σίτιση (PN) οι Asian αναφέρουν ότι η διαίτα διά του στόματος με υψηλή πρωτεΐνη προτιμάται από την PN κατά την ενεργή CD. [47,48,46,41,49]

Σχετικά με τις δίαιτες περιορισμού, όπως η διαίτα ειδικών υδατανθράκων (SCD), η ημιχορτοφαγική διαίτα (SVD), η αντιφλεγμονώδης διαίτα (IBD-AID) ή η low-FODMAP διαίτα οι Asian συστήνουν ότι δεν είναι επαρκείς οι αποδείξεις για να θεωρηθούν ότι έχουν θεραπευτική αξία αυτές οι δίαιτες στην έξαρση της CD. Όσον αφορά τη low-FODMAP διαίτα ο BDA υποστηρίζει ότι η διαίτα αυτή μπορεί να βελτιώσει τα λειτουργικά συμπτώματα του εντέρου σε ήπια ή μέτρια ενεργή νόσο χωρίς να κάνει λόγο για θεραπευτικό ρόλο της διαίτας αυτής. Επιπλέον, ο IOIBD συστήνει ότι είναι συνετό να χρησιμοποιείται η διαίτα low-FODMAP από ασθενείς με μόνιμα συμπτώματα παρά τη λύση της φλεγμονής και την απουσία στενώσεων. Σχετικά με τη διαίτα υψηλή σε φυτικές ίνες ο IOIBD αναφέρει ότι σε ασθενείς με συμπτωματική ή σημαντική ινοστενωτική νόσο οι αδιάλυτες ίνες θα έπρεπε να περιορίζονται. Επίσης, οι Asian αναφέρουν ότι εκτός από τους ασθενείς με στενωτική νόσο δεν υπάρχει καμία απόδειξη να συστήσουν σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είτε χαμηλής είτε υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες χωρίς να γίνεται λόγος για θεραπευτικό ρόλο της διατροφής αυτής. Επιπλέον, σχετικά με τη διαίτα ολόκληρων τροφών (whole food diet) ο BDA επισημαίνει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να υποστηρίξει τη συγκεκριμένη διαίτα με σκοπό να επάγει ύφεση σε ενεργό CD. [47,50,42]

Επιπροσθέτως, με βάση τα πιο πρόσφατα guidelines του IOIBD, δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις να συστηθεί οποιαδήποτε αλλαγή στην κατανάλωση σύμπλοκων υδατανθράκων, ραφιναρισμένης ζάχαρης και φρουκτόζης. Ο ίδιος οργανισμός αναφέρει ότι είναι συνετό να καταναλώνεται από τους ασθενείς με ΙΦΝΕ μέτρια με υψηλή ποσότητα φρούτων και λαχανικών, ενώ υποστηρίζει ότι τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα δε θα έπρεπε να καταναλώνονται. Την ίδια στιγμή οι Asian επισημαίνουν ότι το γάλα δε θα έπρεπε να περιορίζεται καθημερινά σε όλους τους ασθενείς με ΙΦΝΕ, αν δεν έχει ο ασθενής σοβαρή υπολακτασία. Ο IOIBD επίσης τονίζει ότι είναι μη απαραίτητο να περιοριστεί η μέτρια κατανάλωση μη επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος, λευκού κρέατος (κοτόπουλο, πουλερικά, κλπ) και αυγών, ενώ υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να συστηθούν αλλαγές στη χαμηλού βαθμού κατανάλωση του αλκοόλ. Παράλληλα, υποστηρίζει ότι είναι συνετό να μειωθεί η έκθεση σε κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα, τεχνητά γλυκαντικά, τρόφιμα που περιέχουν μαλτοδεξτρίνη, καθώς και σε επεξεργασμένα τρόφιμα που περιέχουν καραγενάνη, διοξείδιο του τιτανίου και θειώδη. Επιπλέον, όσον αφορά τους γαλακτωματοποιητές και τα πυκνωτικά ο IOIBD κάνει λόγο για περιορισμό κατανάλωσης καρβοξυμεθυλοκυτταρίνης και πολυσορβικού-80. Σχετικά με τη γλουτένη, οι Asian υποστηρίζουν ότι μια διαίτα ελεύθερη

γλουτένης δεν είναι αποδεδειγμένης αξίας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, ενώ την ίδια στιγμή ο IOIBD αναφέρει ότι δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για περιορισμό της κατανάλωσης γλουτένης και σιτηρών. [47,50]

Όσον αφορά τα συμπληρώματα διατροφής, οι οδηγίες για τα προβιοτικά είναι σαφείς. Ο BDA και οι Asian αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι τα προβιοτικά επάγουν ύφεση σε έξαρση της CD. Επιπλέον, ο ESPEN υποστηρίζει ότι τα προβιοτικά δε θα έπρεπε να συστήνονται για τη θεραπεία της ενεργού CD. Για τα πρεβιοτικά, κατά τον ίδιο τρόπο ο ESPEN υποστηρίζει ότι δε θα έπρεπε να συστήνονται για τη θεραπεία της ενεργού νόσου. Σχετικά με τα συμπληρώματα ιχθυελαίων ο BDA υποστηρίζει ότι δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες ότι τα συμπληρώματα ιχθυελαίων μειώνουν την ενεργότητα της νόσου. Ο ESPEN τονίζει ότι ειδικά υποστρώματα και σκευάσματα, όπως η γλουταμίνη και τα ω-3 λιπαρά οξέα δε θα έπρεπε να συστήνονται στη χρήση EEN ή PN. [46,42,41]

2.3.2. Συντήρηση ύφεσης Νόσου Crohn

Για την EEN κάνει λόγο μόνο ο οργανισμός ESPEN και επισημαίνει ότι δεν μπορεί να συσταθεί ως πρωταρχική θεραπεία για τη συντήρηση ύφεσης της νόσου. Όσον αφορά τη PEN ο ECCO δηλώνει ότι μπορεί να θεωρηθεί ως στρατηγική για τη συντήρηση ύφεσης της CD, με ή χωρίς επιπρόσθετη φαρμακευτική αγωγή σε μία ομάδα ασθενών που επιθυμούν και μπορούν να ανεχτούν της φόρμουλες διατροφής με καθημερινή παρακολούθηση. Παράλληλα, ο BDA αναφέρει ότι η PEN παράλληλα με την καθημερινή φαρμακευτική αγωγή μπορεί να υποστηρίξει τη συντήρηση της ύφεσης. Την ίδια άποψη ασπάζονται και οι Asian υποστηρίζοντας ότι η PEN έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη στη συντήρηση της ύφεσης παράλληλα με τη φαρμακοθεραπεία. Αντιθέτως, ο οργανισμός Auspen δηλώνει ότι η PEN δεν μπορεί να συσταθεί για τη συντήρηση ύφεσης σε ενήλικες. [48,47,42,44]

Για τη CDED+PEN στη συντήρηση της ύφεσης δύο μόνο οργανισμοί κάνουν λόγο. Ο οργανισμός των Αυστραλών DECCAN δηλώνει ότι η CDED+PEN δεν μπορεί να συσταθεί ως δίαιτα μακράς συντήρησης της νόσου. Οι Asian υποστηρίζουν ότι περισσότερες αποδείξεις απαιτούνται πριν δίαιτες περιοριστικού τύπου, όπως η CDED+PEN να μπορούν να συσταθούν ως θεραπεία για τη νόσο. Περνώντας τώρα στην PN ο AGA προτείνει την PN για υψηλής παροχής γαστροεντερικά συρίγγια, παρατεταμένο ειλεό, σύνδρομο βραχέος εντέρου και για ασθενείς με σοβαρού βαθμού κακή διατροφική υποστήριξη όπου η διά του στόματος και η εντερική διατροφή έχει αποτύχει ή η εντερική οδός δεν είναι εφικτή ή αντενδείκνυται. Ο ESPEN υποστηρίζει ότι η PN δεν μπορεί να συσταθεί ως πρωταρχική θεραπεία για τη συντήρηση της ύφεσης. [47,46,42,49]

Σχετικά με τις δίαιτες περιορισμού, όπως η SCD, η SVD, η IBD-AID και η low-FODMAP diet οι Asian υποστηρίζουν ότι απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες ώστε να μπορούν να συσταθούν ως θεραπεία για τη CD. Παράλληλα επισημαίνει ότι σε περίοδο ύφεσης της νόσου δεν υπάρχει ανάγκη για τροποποίηση ή συγκεκριμένο περιορισμό της διατροφής και οι ασθενείς μπορούν να ακολουθούν μια κανονική, φυσιολογική διατροφή όπως και τα άλλα μέλη της οικογένειας που δε νοσούν. Την ίδια άποψη εκφράζει και ο BDA αναφέροντας ότι υπάρχει έλλειψη αποδείξεων να συστήσουν οποιαδήποτε ειδικού περιορισμού δίαιτα για τη συντήρηση της ύφεσης. Όσον αφορά την SCD ο IOIBD επισημαίνει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να συστηθεί οποιαδήποτε ειδική αλλαγή στην κατανάλωση σύμπλοκων υδατανθράκων, ραφιναρισμένης ζάχαρης και φρουκτόζης ενώ για τη δίαιτα low-FODMAP αναφέρει ότι είναι συνετό να ακολουθείται από τους ασθενείς με ΙΦΝΕ με επίμονα συμπτώματα παρά τη λύση της φλεγμονής και της απουσίας συμπτωμάτων. Επομένως, δεν κάνει λόγο για την θεραπευτική αξία αυτών των ειδικών διαιτών στη συντήρηση ύφεσης της νόσου. Για την IBD-AID ο BDA επίσης υποστηρίζει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις ώστε να τη συστήσουν ως θεραπεία συντήρησης. [47,50,42]

Όσον αφορά τη δίαιτα με φυτικές ίνες οι Asian υποστηρίζουν ότι εκτός από τους ασθενείς με στενωτική CD δεν υπάρχει καμία απόδειξη για να συστήσουν δίαιτα υψηλή ή χαμηλή σε φυτικές ίνες. Την ίδια στιγμή ο IOIBD τονίζει ότι με συμπτωματική ή σημαντική στενωτική νόσο οι αδιάλυτες ίνες θα έπρεπε να περιορίζονται. Ο BDA αναφέρει, επίσης, στα guidelines του ότι δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για τη χρήση υψηλής σε φυτικές ίνες δίαιτα ή συμπλήρωμα φυτικών ινών για συντήρηση της ύφεσης. [47,50,42]

Συνεχίζοντας με τα guidelines για συγκεκριμένα είδη τροφίμων ο IOIBD αναφέρει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις για να συστήσει οποιαδήποτε ειδική αλλαγή στην κατανάλωση σύμπλοκων υδατανθράκων ή ραφιναρισμένης ζάχαρης και φρουκτόζης. Επιπλέον, όσον αφορά το κρέας και τα ζωικά προϊόντα ο ίδιος οργανισμός υποστηρίζει ότι δεν είναι απαραίτητο να περιορίσουν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ την μέτρια κατανάλωση μη επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος καθώς και του λευκού, άπαχου κρέατος (πχ στήθος κοτόπουλο) και των αυγών. Για τα γαλακτοκομικά προϊόντα δεν υπάρχει κάποια ομόφωνη άποψη για τα παστεριωμένα προϊόντα, ενώ αντίθετα για τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα εξήχθη το συμπέρασμα ότι δε θα έπρεπε να καταναλώνονται. Παράλληλα, οι Asian επισημαίνουν ότι το γάλα δε θα έπρεπε να περιορίζεται στην καθημερινή διατροφή των ασθενών με ΙΦΝΕ, εκτός αν ο ασθενής έχει σοβαρή υπολακτασία χωρίς να κάνουν λόγο για τη θεραπευτική ή μη αξία του γάλακτος στη συντήρηση των ασθενών με ΙΦΝΕ. Όσον αφορά τα φρούτα και τα λαχανικά, ο IOIBD συστήνει την κατανάλωση υψηλής ποσότητας φρούτων και λαχανικών, ενώ σε ασθενείς με συμπτωματική ινοστενωτική νόσο η κατανάλωση

αδιάλυτων ινών θα πρέπει να περιορίζεται. Σχετικά με τα διαιτητικά λίπη, ο IOIBD αναφέρει ότι θα ήταν συνετό οι ασθενείς με ΙΦΝΕ να μειώσουν την έκθεση σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και να αποφεύγουν τα trans λιπαρά οξέα. [47,50]

Περνώντας στα guidelines για τη γλουτένη οι Asian επισημαίνουν ότι μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης δεν είναι αποδεδειγμένης αξίας για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Παράλληλα, ο IOIBD υποστηρίζει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις για να συστήσει περιορισμό γλουτένης και σιτηρών. Ο IOIBD επίσης τονίζει ότι είναι συνετό να περιορίσουν οι ασθενείς την κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν μαλτοδεξτρίνη και τεχνητά γλυκίσματα καθώς και τα επεξεργασμένα τρόφιμα, που περιέχουν καραγενάνη, διοξείδιο του τιτανίου και θειώδη. Επιπλέον, όσον αφορά τους γαλακτωματοποιητές και τα πυκνωτικά, ο IOIBD κάνει λόγο για περιορισμό της κατανάλωσης πολυσορβικού οξέος-80 και καρβοξυμεθυλοκυτταρίνης. Για τα αλκοολούχα ποτά υπάρχει guideline του IOIBD που αναφέρει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις για να συστηθούν αλλαγές στη χαμηλού βαθμού κατανάλωση του αλκοόλ για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ. [47,50]

Σχετικά με τα συμπληρώματα διατροφής, τρεις οργανισμοί αναφέρθηκαν στα προβιοτικά για τους ασθενείς σε ύφεση. Ο BDA και οι Asian υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι τα προβιοτικά μπορούν να ωφελήσουν στη συντήρηση ύφεσης της CD. Ο ESPEN είναι αυτός που θεωρεί αρνητικό τον ρόλο των προβιοτικών στη συντήρηση της ύφεσης, καθώς αναφέρει ότι τα προβιοτικά δεν πρέπει να συστήνονται για την πρόληψη των εξάρσεων της νόσου κατά την ύφεση. Για τα πρεβιοτικά γίνεται λόγος μόνο από τον ESPEN, ο οποίος ενστερνίζεται την ίδια άποψη με τα προβιοτικά δηλώνοντας ότι τα πρεβιοτικά δε θα πρέπει να συστήνονται για τη συντήρηση της ύφεσης. Για τα συμπληρώματα διατροφής ο BDA θεωρεί ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να συστήσουν τη χρήση συμπληρωματικών ή εναλλακτικών ιατρικών προϊόντων για τη συντήρηση της ύφεσης. Ο ESPEN υποστηρίζει ότι η συμπλήρωση με ω-3 λιπαρά οξέα δε θα έπρεπε να συστήνεται για τη συντήρηση της ύφεσης της CD. Τέλος, ο BDA αναφέρει για τη βιταμίνη D ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις για να υποστηρίξουν τη χρήση υψηλής δόσης βιταμίνης D με σκοπό τη συντήρηση ύφεσης. [47,46,42]

2.3.3. Επαγωγή ύφεσης Ελκώδους Κολίτιδας σε έξαρση

Για την επαγωγή της ύφεσης σε ενεργό UC και τον ρόλο της EEN κάνουν λόγο δύο διεθνείς οργανισμοί. Ο ESPEN συστήνει ότι η EEN μέσω πολυμερικής διατροφής με μέτριο περιεχόμενο λιπαρών θα έπρεπε να χρησιμοποιείται για την πρωταρχική και υποστηρικτική διατροφική θεραπεία σε ενεργό UC. Οι Asian αναφέρουν ότι δεν υπάρχει εξειδικευμένος ρόλος της EEN για την επαγωγή της ύφεσης σε ενεργό UC. Ο ίδιος οργανισμός εκφράζει την ίδια άποψη μη βρίσκοντας εξειδικευμένο ρόλο της PEN στην επαγωγή ύφεσης, ενώ δεν υπάρχει άλλος διεθνής οργανισμός που να αναφέρει την PEN στα guidelines του. Το ίδιο

συμβαίνει και με την PN καθώς δεν υπάρχει οργανισμός που να αναφέρεται στο ρόλο της στην επαγωγή της ύφεσης. [47,46]

Σχετικά με τη διαίτα συγκεκριμένων τροφίμων επισημαίνει ο BDA ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να υποστηρίξει τη διαίτα ολόκληρων τροφίμων (whole food diet) ώστε να επάγει ύφεση σε ασθενείς με ενεργό UC. Για τη low-FODMAP διαίτα κάνει λόγο ο IOIBD και επισημαίνει ότι είναι συνετό να τη χρησιμοποιούν οι ασθενείς μόνο με μόνιμα συμπτώματα παρά τη λύση της φλεγμονής, χωρίς να της δίνει θεραπευτικό ρόλο στην πρόκληση ύφεσης. Συνεχίζοντας με τις δίαιτες περιορισμού συγκεκριμένων τροφίμων, ο IOIBD αναφέρει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να συστήσει οποιαδήποτε ειδική αλλαγή στην κατανάλωση σύμπλοκων υδατανθράκων ή ραφιναρισμένης ζάχαρης και φρουκτόζης. [50,42]

Όσον αφορά τη διαίτα με φυτικές ίνες οι Asian υποστηρίζουν ότι στους ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν υπάρχουν αποδείξεις για να συστήσουν είτε χαμηλή είτε υψηλή σε φυτικές ίνες διαίτα, εκτός φυσικά από τους ασθενείς με στενωτική CD. Σχετικά με συγκεκριμένα είδη τροφίμων διάφοροι διεθνείς οργανισμοί έχουν αναφέρει guidelines για την πρόκληση ύφεσης της νόσου. Ο IOIBD αναφέρει ότι είναι συνετό να μειώσουν οι ασθενείς με UC την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος. Ο ίδιος οργανισμός επισημαίνει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να συστήσουν οποιαδήποτε συγκεκριμένη αλλαγή ή περιορισμό στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Για τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχει γίνει λόγος από τους Asian και τον IOIBD. Οι Asian αναφέρουν ότι το γάλα δε θα έπρεπε να περιορίζεται στην καθημερινή κατανάλωση αν ο ασθενής δεν έχει σοβαρή υπολακτασία. Επομένως δε βρίσκουν θεραπευτική ή απαγορευτική την κατανάλωση γάλακτος. Από την άλλη πλευρά, ο IOIBD δηλώνει ότι δεν υπάρχει ομόφωνη άποψη για τα παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, άλλα για τα μη παστεριωμένα υπάρχει ομοφωνία ότι δε θα έπρεπε να καταναλώνονται. Όσον αφορά τις μαλτοδεξτρίνες και τα τεχνητά γλυκίσματα, ο IOIBD υποστηρίζει ότι είναι συνετό να περιορίσουν οι ασθενείς με UC την κατανάλωση τροφών που περιέχουν αυτά. Επιπλέον, ο ίδιος οργανισμός δηλώνει ότι καλό θα ήταν να μειωθεί η κατανάλωση μυριστικού οξέος (που περιέχεται σε φοινικέλαιο, λάδι καρύδας και γαλακτοκομικά λιπαρά) καθώς και να αποφεύγεται η κατανάλωση trans λιπαρών οξέων. [47,50]

Περνώντας στα guidelines για τη γλουτένη, δύο μόνο guidelines την αναφέρουν. Οι Asian επισημαίνουν ότι μια διαίτα ελεύθερη γλουτένης δεν έχει αποδεδειγμένη θεραπευτική αξία για τους ασθενείς με UC. Στο ίδιο μοτίβο, ο οργανισμός IOIBD αναφέρει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις για να συστηθούν περιορισμός των σιτηρών και της γλουτένης. Προχωρώντας στις διαιτητικές οδηγίες για τις κατηγορίες τροφίμων, ο IOIBD συστήνει τον περιορισμό των επεξεργασμένων τροφίμων, που περιέχουν καραγενάνη, διοξείδιο του

τιτανίου και θειώδη. Επιπλέον, όσον αφορά τους γαλακτωματοποιητές και τα πυκνωτικά, ο IOIBD αναφέρει ότι είναι συνετό να περιοριστεί η κατανάλωση πολυσορβικού οξέος-80 και καρβοξυμεθυλοκυτταρίνης. Σχετικά με τα αλκοολούχα ποτά, ο ίδιος οργανισμός δηλώνει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να συστήσουν αλλαγές στη χαμηλού βαθμού κατανάλωση του αλκοόλ. [50]

Σχετικά με τα συμπληρώματα διατροφής, τρεις ομάδες έχουν αναφερθεί στα προβιοτικά και δύο στα πρεβιοτικά. Ο BDA δηλώνει στα guidelines του ότι σε κάποιους ασθενείς με ήπια ενεργό UC το να λαμβάνουν συγκεκριμένα προβιοτικά μαζί με τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή ενδεχομένως να υποστηρίζει την επαγωγή ύφεσης. Επίσης, ο ESPEN κατά τον ίδιο τρόπο αναφέρεται στη θεραπευτικό ρόλο των προβιοτικών στην ύφεση της UC. Συγκεκριμένα δηλώνει ότι σε ασθενείς με UC συγκεκριμένα επιλεκτικά προβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικά στη θεραπεία με 5-αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA), αν το 5-ASA δεν μπορεί να γίνει ανεκτό από τους ασθενείς για τη θεραπεία ήπιας ή μέτριας ενεργού νόσου. Παράλληλα, οι Asian υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχουν επιστημονικές αποδείξεις για να συστήσουν τα προβιοτικά ως συμπλήρωμα διατροφής. Για τα πρεβιοτικά ο BDA αφήνει ασαφή το ρόλο τους κατά την έξαρση της UC, καθώς αναφέρει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις για τη χρήση πρεβιοτικών ινών για τη θεραπεία της UC. Από την άλλη πλευρά, ο ESPEN κατηγορηματικά τονίζει ότι τα πρεβιοτικά δεν μπορούν να συστηθούν στην καθημερινή βάση για τη θεραπεία της ενεργού νόσου. [47,46,42]

Επιπροσθέτως, για τα συμπληρώματα με κουρκουμίνη κάνει λόγο ένας οργανισμός. Συγκεκριμένα, ο BDA υποστηρίζει ότι σε ασθενείς με ενεργό UC τα συμπληρώματα με κουρκουμίνη σε συνδυασμό με τη μεσαλαζίνη ίσως να επάγουν κλινική απάντηση. Όμως άγνωστα παραμένουν ακόμα η ανάλογη δόση, ο ακριβής σχηματισμός και η διάρκεια της θεραπείας. Όσον αφορά, τέλος, τα συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων και ιχθυελαίων ο BDA θεωρεί ότι δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι το συμπλήρωμα ιχθυελαίων μειώνει την ενεργότητα της νόσου. Ο IOIBD στα guidelines του δηλώνει ότι είναι συνετό να αυξάνουν οι ασθενείς με UC την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων από θαλασσινά και ψάρια, αλλά όχι από συμπληρώματα διατροφής. Αντίθετα, ο ESPEN τονίζει ότι ειδικές φόρμουλες ή συστατικά που περιέχουν πχ γλουταμίνη και ω-3 λιπαρά οξέα δε θα έπρεπε να συστήνονται στη χρήση EEN ή PN για τους ασθενείς με UC. [50,46,42]

2.3.4. Συντήρηση ύφεσης Ελκώδους Κολίτιδας

Υπάρχουν δύο guidelines για την EEN. Ο ESPEN υποστηρίζει ότι η EEN δεν μπορεί να συσταθεί ως πρωταρχική θεραπεία για τη συντήρηση ύφεσης της UC. Οι Asian επισημαίνουν ότι δεν υπάρχει ειδικός ρόλος της EEN για τη συντήρηση ύφεσης. Όσον αφορά την PEN οι Asian θεωρούν επίσης μη εξειδικευμένο το ρόλο της στη συντήρηση ύφεσης της νόσου. Την

ίδια στιγμή ο ECCO υποστηρίζει ότι η PEN θα μπορούσε να θεωρηθεί μια στρατηγική για τη συντήρηση ύφεσης, με ή χωρίς επιπρόσθετη φαρμακευτική αγωγή, σε μια υποομάδα ασθενών που έχουν τη θέληση και μπορούν να ανεχτούν τις φόρμουλες αυτές με καθημερινή παρακολούθηση. Για τη PN έχει αναφερθεί μόνο ο ESPEN στηρίζοντας την άποψη ότι η PN δεν μπορεί να συσταθεί ως βασική θεραπεία για τη συντήρηση της ύφεσης. [47,46,44]

Σχετικά με τις δίαιτες περιορισμού, ο BDA αναφέρει ότι υπάρχει έλλειψη αποδείξεων ώστε να συσταθεί οποιαδήποτε διαίτα συγκεκριμένου περιορισμού για τη συντήρηση της ύφεσης. Παράλληλα οι Asian δηλώνουν ότι όταν η νόσος βρίσκεται σε ύφεση δεν υπάρχει καμία ανάγκη για τροποποίηση της διατροφής ή περιορισμό και οι ασθενείς μπορούν να ακολουθούν μια φυσιολογική διατροφή όπως και τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας. Επομένως, συμφωνούν και οι δύο με την άποψη ότι δεν υπάρχει ανάγκη για περιοριστική διατροφή στην ύφεση της νόσου μην έχοντας σαφή θεραπευτικό ή απαγορευτικό ρόλο η όποια τέτοια διαίτα. [47,42]

Συνεχίζοντας με τις περιοριστικές δίαιτες, ο BDA υποστηρίζει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις ώστε να συστήσει την IBD-AID για τη συντήρηση της ύφεσης. Σχετικά με τη low-FODMAP διαίτα ο IOIBD επισημαίνει ότι είναι συνετό να τη χρησιμοποιούν οι ασθενείς με UC με μόνιμα συμπτώματα παρά τη λύση της φλεγμονής, χωρίς να «χρωματίζει» θετικό ή αρνητικό τον ρόλο της συγκεκριμένης διαίτας στη συντήρηση ύφεσης. Ο ίδιος οργανισμός υποστηρίζει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να συστήσει ειδική αλλαγή στην κατανάλωση σύμπλοκων υδατανθράκων ή ραφινάρισμένης ζάχαρης και φρουκτόζης. Όσον αφορά τη διαίτα με φυτικές ίνες ο BDA δηλώνει ότι δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για τη χρήση διαίτας υψηλής σε φυτικές ίνες ή των συμπληρωμάτων με φυτικές ίνες για τη συντήρηση της ύφεσης της UC. Παράλληλα, οι ASIAN υποστηρίζουν ότι εκτός από τους ασθενείς με στενωτική CD δεν υπάρχουν αποδείξεις για να συστήσουν διαίτα είτε χαμηλής είτε υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ. [47,42]

Προχωρώντας σε συγκεκριμένα είδη τροφίμων, έχουν συνταχθεί διάφορα guidelines κυρίως από τον οργανισμό IOIBD. Ο συγκεκριμένος οργανισμός υποστηρίζει ότι είναι συνετό οι ασθενείς με UC να μειώσουν την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος. Επιπλέον ο AGA υποστηρίζει ότι μια διαίτα χαμηλή σε κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας ίσως να μειώσει τις εξάρσεις UC και να συμβάλλει επομένως στη συντήρηση ύφεσης της νόσου. Επίσης, ο συγκεκριμένος οργανισμός αναφέρει γενικά ότι αν δεν υπάρχει αντένδειξη, όλοι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ θα έπρεπε να συμβουλευούνται να ακολουθούν μια Μεσογειακή Διατροφή πλούσια σε ποικιλία φρούτων και λαχανικών, μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, σύμπλοκων υδατανθράκων, φυτικών πρωτεϊνών και χαμηλή σε υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα, προστιθέμενη ζάχαρη και αλάτι για τη συνολική υγεία τους και το ευ ζην. Ο ίδιος οργανισμός

υποστηρίζει ότι καμία συγκεκριμένη δίαιτα δεν έχει βρεθεί που να μπορεί να μειώσει το βαθμό εξάρσεων των ασθενών με ΙΦΝΕ. Σχετικά με τα φρούτα και τα λαχανικά, ο IOIBD υποστηρίζει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να συστήσει οποιαδήποτε ειδική αλλαγή ή περιορισμό στην κατανάλωσή τους. [50,41]

Όσον αφορά τα γαλακτοκομικά προϊόντα οι Asian δηλώνουν ότι το γάλα δε θα έπρεπε να περιορίζεται καθημερινά σε όλους τους ασθενείς με ΙΦΝΕ αν ο ασθενής δεν έχει σοβαρή υπολακτασία. Απ' την άλλη, οι Asian επισημαίνουν ότι δεν υπήρξε ομόφωνη απόφαση για τα παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, ωστόσο υπήρξε ομοφωνία ότι τα μη παστεριωμένα δε θα έπρεπε να καταναλώνονται. Όσον αφορά τις μαλτοδεξτρίνες και τα τεχνητά γλυκίσματα ο IOIBD υποστηρίζει ότι είναι συνετό οι ασθενείς με UC να περιορίσουν τις τροφές αυτές. Για τα διαιτητικά λίπη έχει κάνει λόγο ο ίδιος οργανισμός και θεωρεί καλό να μειώσουν οι ασθενείς με UC την κατανάλωση μυριστικού οξέος (που περιέχεται σε φοινικέλαιο, λάδι καρύδας και γαλακτοκομικά λιπαρά) καθώς και να αποφεύγουν τα trans λιπαρά οξέα. Περνώντας στα guidelines για τη γλουτένη οι Asian δηλώνουν ότι μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης δεν έχει αποδεδειγμένη αξία στους ασθενείς με UC. Παράλληλα, ο IOIBD υποστηρίζει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να συστήσουν περιορισμό σιτηρών και γλουτένης. [47,50]

Προχωρώντας στις διαιτητικές οδηγίες για τις κατηγορίες τροφίμων, ο IOIBD συστήνει τον περιορισμό των επεξεργασμένων τροφίμων, που περιέχουν καραγενάνη, διοξείδιο του τιτανίου και θειώδη. Επιπλέον, όσο αφορά τους γαλακτωματοποιητές και τα πυκνωτικά, ο IOIBD αναφέρει ότι είναι συνετό να περιοριστεί η κατανάλωση πολυσорβικού οξέος-80 και καρβοξυμεθυλοκυτταρίνης. Σχετικά με τα αλκοολούχα ποτά, ο ίδιος οργανισμός δηλώνει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις να συστήσει αλλαγές στη χαμηλού βαθμού κατανάλωση του αλκοόλ. [50]

Όσον αφορά τα συμπληρώματα διατροφής, οι BDA και Asian αναφέρουν ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις για να συστηθούν τα προβιοτικά ώστε να συντηρηθεί η ύφεση. Όσον αφορά τα πρεβιοτικά ο ESPEN δηλώνει ότι η θεραπεία με πρεβιοτικά δεν μπορεί να συστηθεί για τη συντήρηση ύφεσης. Ο BDA σχετικά με τα συμπληρώματα διατροφής υποστηρίζει ότι υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις ώστε να συστήσει γενικότερα τη χρήση συμπληρωματικών ή εναλλακτικών ιατρικών προϊόντων για τη συντήρηση ύφεσης. Ο ESPEN δηλώνει ρητά ότι η συμπλήρωση διατροφής με ω-3 λιπαρά οξέα δε θα έπρεπε να συστήνεται για τη συντήρηση ύφεσης της UC. Ο IOIBD, τέλος, υποστηρίζει ότι είναι συνετό να αυξηθεί η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων από θαλασσινά και ψάρια, αλλά όχι από συμπληρώματα διατροφής. [47,50,46,42]

Τα κυριότερα χαρακτηριστικά και οι κυριότερες μελέτες που υποστηρίζουν τις θεραπείες που εντοπίστηκαν παραπάνω περιγράφονται αναλυτικά στην Ενότητα 2.3.5

2.3.5. Διαιτητικές Παρεμβάσεις ΙΦΝΕ

2.3.5.1. Αποκλειστική Εντερική Σίτιση (Exclusive Enteral Nutrition)

Η EEN χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1970 και υποστηρίχθηκε ως θεραπεία πρώτης γραμμής από τη δεκαετία του 1990. Η EEN είναι μία μέθοδος τεχνητής υποστήριξης της διατροφής, που περιορίζει τη συνήθη διατροφή και παρέχει τις ενεργειακές ανάγκες του ασθενούς χρησιμοποιώντας ειδικές πολυμερικές (όπως το Modulen, Nestle), στοιχειακές (Elemental O28, Nutricia) ή ημι-στοιχειακές τροφές σε υγρή μορφή. Οι όροι «πολυμερική» ή «στοιχειακή» αναφέρονται στην πηγή της πρωτεΐνης στη διατροφή. Οι πολυμερικές περιέχουν ολόκληρα μη υδρολυμένα μακρομόρια (όπως πρωτεΐνες), ενώ οι στοιχειακές συστατικά υδρολυμένα (όπως αμινοξέα αντίστοιχα). Οι τρέχουσες συστάσεις είναι ότι η EEN χορηγείται για περίοδο 6-8 εβδομάδων είτε από το στόμα είτε μέσω ρινογαστρικού καθετήρα. Ο κύριος καθοριστικός παράγοντας για τη συνολική απαίτηση υγρών είναι το βάρος του σώματος του ασθενούς. Η εκτιμώμενη μέση απαίτηση για ενέργεια (βάσει ηλικίας) χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της ημερήσιας θερμιδικής περιεκτικότητας του όγκου EEN που απαιτείται για κάθε ασθενή. [52,51]

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση της EEN ως πρώτη επιλογή θεραπείας για την πρόκληση ύφεσης σε παιδιά με ενεργή CD. Επιπλέον, δεδομένα που προέρχονται από συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις δείχνουν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα της EEN και των από του στόματος κορτικοστεροειδών όταν χρησιμοποιούνται σε παιδιατρικό πληθυσμό με μια πρόσφατη ανασκόπηση Cochrane να προτείνει ποσοστά ύφεσης 83% μετά από έναν κύκλο EEN. Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της EEN στην επούλωση του βλεννογόνου. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη που σύγκρινε την αποτελεσματικότητα της EEN και των κορτικοστεροειδών ανέφερε υπεροχή της EEN. Οι ασθενείς που ακολούθησαν έναν κύκλο 10 εβδομάδων EEN με χρήση πολυμερικής τροφής παρουσίασαν επούλωση του βλεννογόνου σε πολύ υψηλότερα ποσοστά (74%) σε σύγκριση με την ομάδα που θεραπεύτηκε με κορτικοστεροειδή (33%). Οι φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η αλβουμίνη, η CRP, τα αιμοπετάλια και η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών έχουν επίσης αναφερθεί ότι βελτιώνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με EEN. Η EEN διασφαλίζει επίσης επαρκή διατροφική πρόσληψη συμβάλλοντας ιδιαίτερα σε εκείνους που φαίνονται υποσιτισμένοι κατά τη διάγνωση. Η EEN έχει, επίσης, εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας με σχεδόν καθόλου παρενέργειες ή σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες. [54,55,53,52]

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι τύποι ως θεραπεία EEN στην κλινική πρακτική. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σύγκρινε τη σύνθεση των μακροθρεπτικών συστατικών αυτών των τροφών και απέδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στα ποσοστά ύφεσης μεταξύ των τροφών με χαμηλά και υψηλά λιπαρά, τριγλυκερίδια μακράς αλύσου, ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ή ω-9 μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Ομοίως, η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και ο τύπος τους δεν έδειξαν διαφορά στα ποσοστά ύφεσης μεταξύ στοιχειακών, πολυμερικών και ημι-στοιχειακών τροφών. Η πολύ παρόμοια σύνθεση των υδατανθράκων στις διάφορες εντερικές τροφές δεν επιτρέπει υποανάλυση ανάλογα με αυτό το θρεπτικό συστατικό. [52]

Στους ενήλικες πληθυσμούς, η θεραπεία με EEN δε χρησιμοποιείται ως ρουτίνα. Η πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Narula et al έδειξε χαμηλότερα ποσοστά ύφεσης στους ενήλικες που θεραπεύτηκαν με EEN (45%) σε σύγκριση με αυτούς που θεραπεύτηκαν με κορτικοστεροειδή (73%). Ωστόσο, στα υπάρχοντα δεδομένα παρατηρείται μεγάλη παραλλαγή στα ποσοστά ύφεσης με EEN σε μελέτες για ενήλικες, πιθανώς λόγω κακής συμμόρφωσης σε πολλές από τις μελέτες. Καλοσχεδιασμένες μελέτες για ενήλικες με υψηλή συμμόρφωση στη θεραπεία έχουν παράξει την ίδια αποτελεσματικότητα στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Μια πρόσφατη μελέτη περιέγραψε 41 ενήλικες ασθενείς με ενεργό και περιπλεγμένη CD, που περιελάμβανε εντερικές στενώσεις, συρίγγια ή αποστήματα σε κύκλο θεραπείας 12 εβδομάδων με EEN. Υψηλά ποσοστά ύφεσης (81%) επιτεύχθηκαν για όλη την ομάδα με το 75% των ασθενών με εντεροδερματικό συρίγγιο να παρουσιάζουν κλείσιμο του συριγγίου. Παράλληλα, σχεδόν το ήμισυ των ασθενών (47%) με έλκη του βλεννογόνου, που αξιολογήθηκαν μέσω της κολonosκόπησης παρουσίασαν επούλωση του βλεννογόνου μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Παρόμοια ποσοστά ύφεσης αναφέρθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (RCT) που σύγκρινε πολυμερικές και στοιχειακές τροφές σε μια ομάδα ενήλικων ασθενών με ενεργό CD. Το συνολικό ποσοστό ύφεσης ήταν 74%, με κλινική ύφεση να επιτυγχάνεται στο 80% των ασθενών που έλαβαν στοιχειακή και στο 67% των ασθενών, που έλαβαν πολυμερικές τροφές. Επιπλέον, αν και υπάρχει ακόμα συζήτηση σχετικά με την υπέροχη της EEN σε ασθενείς με CD που παρουσιάζουν νόσο του λεπτού εντέρου σε σχέση με τη νόσο του παχέος εντέρου, τα πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα της EEN για την επαγωγή της ύφεσης στην CD είναι ανεξάρτητη από την τοποθεσία της νόσου. [56,57,52]

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη ρουτίνα χρήσης της EEN για την πρόκληση ύφεσης στην UC, αν και η EEN μπορεί να προσφέρει οφέλη στους ασθενείς βελτιώνοντας τα συμπτώματα και τη διατροφική τους κατάσταση. Η περαιτέρω αξιολόγηση της EEN στην UC τίθεται προς έρευνα. [58]

2.3.5.2. Μερική Εντερική Σίτιση (Partial Enteral Nutrition) / Δίαιτα Αποκλεισμού της Νόσου Crohn (Crohn's Disease Exclusion Diet)

Η μερική εντερική σίτιση (PEN), στην οποία ένα μέρος της κανονικής διατροφής αντικαθίσταται από εντερική διατροφή έχει δοκιμαστεί στη διαχείριση της CD. Η PEN καλύπτει ένα ποσοστό των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών χρησιμοποιώντας εντερική φόρμουλα σε συνδυασμό με άλλες τροφές. Η PEN ορίζεται ως η κατανάλωση από 50% έως 90% των θερμίδων από εντερική σίτιση και το υπόλοιπο από ολόκληρες τροφές. [58]

Η χρήση της PEN ως θεραπεία επαγωγής σε ενεργό CD υποστηρίζεται από λιγότερα δεδομένα σε σύγκριση με την EEN, αλλά έχει επίσης μελετηθεί ως θεραπεία για τη διατήρηση της ύφεσης που προκαλείται από φάρμακα ή EEN στη CD. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα είναι ετερογενή όσον αφορά το ποσοστό των θερμιδικών αναγκών που παρέχονται από την εντερική διατροφή στην PEN και τη σύνθεση της διατροφής που καταναλώνεται παράλληλα. [59]

Η πρώτη μελέτη στην οποία συγκρίθηκε επίσημα η αποτελεσματικότητα της PEN και της EEN ως θεραπεία επαγωγής στη CD ήταν μια RCT στην οποία το 50% της θερμιδικής πρόσληψης παρέχονταν μέσω εντερικής σίτισης προστιθέμενη με ελεύθερη δίαιτα, συγκριτικά με μια ομάδα EEN σε παιδιατρικούς ασθενείς με CD για έξι εβδομάδες. Οι συγγραφείς ανέφεραν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ύφεσης για την PEN (15%) σε σύγκριση με την EEN (42%). Η δραστηριότητα της νόσου ωφελήθηκε σημαντικά και στις δύο ομάδες, ωστόσο αυτό το όφελος ήταν πιο έντονο κατά την EEN. Επιπλέον, η ομάδα με την EEN σε σύγκριση με την ομάδα PEN παρουσίασε σημαντική βελτίωση στις εργαστηριακές μετρήσεις, όπως αυξημένα επίπεδα αλβουμίνης και μειωμένη ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυτό τονίζει την επίδραση μιας κανονικής διατροφής στο φλεγμονώδες φορτίο στη CD. [60]

Δύο επιπλέον μελέτες, που χρησιμοποίησαν την PEN για να επάγουν ύφεση σε ενεργό νόσο έδειξαν παρόμοια ποσοστά ύφεσης. Σε αυτές τις μελέτες, το 50% της θερμιδικής ανάγκης καλύφθηκε από εντερική σίτιση και το υπόλοιπο 50% από μια δίαιτα εξαιρέσεων ολόκληρων τροφίμων, την οποία ονόμασαν δίαιτα αποκλεισμού της CD (CDED). Η CDED στοχεύει στον περιορισμό ή την εξαίρεση ορισμένων διατροφικών συστατικών που έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν φλεγμονή του εντέρου και μικροβιακή δυσβίωση, αυξάνουν την εντερική διαπερατότητα, την μετατόπιση βακτηρίων σε πειραματικά μοντέλα ζώων και in-vitro και καταστρέφουν τον βλεννογόνο. Η δίαιτα περιορίζει την πρόσληψη ζωικών λιπαρών, ορισμένων τύπων κρεάτων, γλουτένης, μαλτοδεξτρίνης, γαλακτωματοποιητών, σουλφιδών και ορισμένων μονοσακχαριτών, ενώ περιλαμβάνει την υποχρεωτική κατανάλωση ορισμένων φρούτων, πηγών ανθεκτικού αμύλου και συγκεκριμένων πηγών ζωικής πρωτεΐνης

καθημερινά. Υπάρχει γενική έμφαση στην υψηλής ποιότητας άπαχη πρωτεΐνη, το ανθεκτικό άμυλο και τη μέτρια πρόσληψη φυτικών ινών, ενώ αποφεύγονται τα τρόφιμα με υψηλά λιπαρά, τα γαλακτοκομικά, η υψηλή ζάχαρη, τα τεχνητά πρόσθετα, οι γαλακτωματοποιητές, ο καφές και το αλκοόλ. Τις πρώτες 6 εβδομάδες, το 50% των θερμίδων παρέχεται από φόρμουλα, ακολουθούμενο από 25% τις εβδομάδες 7-12. Οι υπόλοιπες θερμίδες προέρχονται από τροφές επιτρεπόμενες στην CDED, όπως φρούτα, λαχανικά, κρέας, δημητριακά, βρώμη και ρύζι. Μόλις επιτευχθεί η ύφεση, ο ασθενής συνεχίζει με τα επιτρεπόμενα τρόφιμα. Η CDED συνδυάζεται με διαφορετικές ποσότητες PEN κατά τη διάρκεια του χρόνου, περιλαμβάνοντας φάσεις έναρξης και συντήρησης. Κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ποσοστά ύφεσης σε παιδιά και ενήλικες παρόμοια με αυτά της EEN. [61,58]

Οι Sigall Boneh και συνεργάτες απέδειξαν ότι η CDED μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για ασθενείς με CD που δεν έχουν ανταποκριθεί στη βιολογική θεραπεία. Πρόσφατα, οι Yanai και συνεργάτες ολοκλήρωσαν μια πιλοτική μελέτη σε ενήλικες με CDED με/χωρίς PEN και έδειξαν ότι είναι αποτελεσματική για την πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης σε ενήλικες με ήπια έως μέτρια ενεργό CD. Στην έκτη εβδομάδα, το 68% των ασθενών στην ομάδα CDED + PEN και το 57% των ασθενών στην ομάδα CDED είχαν επιτύχει κλινική ύφεση. Μεταξύ των ασθενών σε ύφεση στην εβδομάδα 6, το 80% είχαν διατηρημένη ύφεση στην εβδομάδα 24. Το 35% των ασθενών ήταν σε ενδοσκοπική ύφεση στην εβδομάδα 24. [58]

Η CDED με PEN συνδέεται με σημαντικές αλλαγές τόσο στο εντερικό μικροβίωμα όσο και στο μεταβολισμό. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Verburgt και συνεργατών, η ύφεση που προκαλείται από τη CDED με PEN ή EEN συνδέθηκε με μείωση της αφθονίας των Proteobacteria και αύξηση των Firmicutes. Παρατηρήθηκε ένας συνδυασμός δύο μεταβολικών τύπων, που χαρακτήρισαν ως M1 και M2, στους ασθενείς με CD, ενώ όλοι οι υγιείς μάρτυρες είχαν τον μεταβολικό τύπο M1. Το M1 χαρακτηριζόταν από υψηλά Bacteroidetes και Firmicutes, χαμηλά Proteobacteria και υψηλότερη σύνθεση λιπαρών οξέων μικρής αλυσού (SCFA), ενώ το M2 συνδεόταν με υψηλά Proteobacteria και διάσπαση SCFA. Για τους ασθενείς με CD, η συνεισφορά του M1 αυξήθηκε από 48% στην αρχή σε 74% στις 12 εβδομάδες. Η CDED με PEN καθώς και η ύφεση που προκαλείται από την EEN συνδέονται επίσης με σημαντικές αλλαγές στους μεταβολίτες που σχετίζονται με την ενεργό CD, όπως η κινουρενίνη και οι κεραμίδες. Τα ευρήματα από την PEN με CDED υποστηρίζουν την έννοια της διατροφικής εξαίρεσης για τη διατήρηση της ύφεσης και προσφέρουν μια εναλλακτική και πιο βιώσιμη επιλογή σε σχέση με την EEN, η οποία θα καθιστούσε δυνατή τη συντήρηση της διατροφικής παρέμβασης στις ΙΦΝΕ. [58]

Η αποτελεσματικότητα της PEN ως θεραπεία συντήρησης στη CD έχει επίσης μελετηθεί. Σε ασθενείς που είχαν εκτομή ειλεού ή ειλεοκολικού τμήματος, η PEN με στοιχειώδη τρόφιμα και δίαιτα χαμηλών λιπαρών κατά τη διάρκεια της ημέρας συνδέθηκε με 5% κλινική υποτροπή σε σύγκριση με 35% στην ομάδα ελέγχου. Η PEN προστάτευε από ενδοσκοπική υποτροπή, η οποία παρατηρήθηκε στο 30% της ομάδας PEN και στο 70% της ομάδας ελέγχου. Στην μακροχρόνια παρακολούθηση στα 5 χρόνια, οι ασθενείς που έλαβαν PEN χρειάστηκαν βιολογική θεραπεία ή επανεγχειρήσεις σε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά από την ομάδα ελέγχου. Παρόμοια, μετά από ύφεση που προκλήθηκε από την EEN, η θεραπεία με PEN χρησιμοποιώντας πολυμερική τροφή στο 25% της θερμιδικής πρόσληψης των ασθενών βρέθηκε να αυξάνει τα ποσοστά ύφεσης στην παρακολούθηση ενός έτους. [63,62]

2.3.5.3. Δίαιτα low-FODMAP

Οι ζυμώσιμοι όλιγο-,δι-,μονοσακχαρίτες και πολυόλες (FODMAPS) είναι μόρια που απορροφώνται ανεπαρκώς στο λεπτό έντερο και ζυμώνονται από τα βακτήρια στο παχύ έντερο. Αυτά τα μη πέψιμα συστατικά των τροφών ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που μοιάζουν με εκείνα του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου. Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου είναι μια λειτουργική γαστρεντερική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο συμπτωμάτων, όπως κοιλιακό άλγος, μετεωρισμό και διάρροια. Έχει αναφερθεί υψηλή επικράτηση ταυτόχρονης διάγνωσης του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου και ΙΦΝΕ στη βιβλιογραφία. Αυτό αφορά ασθενείς με επίμονα συμπτώματα παρά την ελάχιστη γαστρεντερική φλεγμονή. Μια πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε 6309 ασθενείς με ΙΦΝΕ ανέφερε ότι το 20% από αυτούς είχαν σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και συσχέτισε αυτό με χαμηλή ποιότητα ζωής. Μια δίαιτα χαμηλή σε FODMAPS (low-FODMAP diet) έχει αναπτυχθεί για τη θεραπεία λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών. Τα υπάρχοντα στοιχεία περιγράφουν τη χρήση και την αποτελεσματικότητα αυτής της δίαιτας στον έλεγχο των λειτουργικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. [64,58]

Η διατροφή αυτή περιλαμβάνει συγκεκριμένα φρούτα και λαχανικά, γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής λακτόζης, δημητριακά ελεύθερης γλουτένης, ενώ ο ασθενής πρέπει να αποφεύγει φρούτα και λαχανικά υψηλά σε φρουκτόζη, φρουκτάνες, πολυόλες (μαννιτόλη, σορβιτόλη), τα περισσότερα όσπρια υψηλά σε γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες, δημητριακά και γαλακτοκομικά. Η εφαρμογή της στηρίζεται στην υπόθεση ότι οι ελάχιστοι απορροφήσιμοι ιδαάνθρακες μικρής αλύσου προκαλούν παραγωγή αερίων και αυξάνουν την οσμωτικότητα του εντέρου λόγω της ταχείας ζύμωσης και οσμωτικής τους δράσης. [58]

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 2 RCT και 3 μελετών που περιλάμβαναν 319 ασθενείς με CD και UC που ακολούθησαν δίαιτα low-FODMAP παρατήρησαν σημαντική βελτίωση στη

διάρροια, στο αίσθημα μετεωρισμού στην κοιλιά, στη ναυτία και στον κοιλιακό πόνο. Η δυσκοιλιότητα ήταν το μόνο λειτουργικό σύμπτωμα που δε βελτιώθηκε με τη συγκεκριμένη δίαιτα. Η δίαιτα low-FODMAP έχει δοκιμαστεί μόνο για τον έλεγχο των λειτουργικών συμπτωμάτων υπό κλινική ύφεση των ΙΦΝΕ και αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν στοιχεία για να προταθεί η αποτελεσματικότητά της στην πρόκληση ή συντήρηση της ανταπόκρισης στη νόσο. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η low-FODMAP δίαιτα μειώνει τη φλεγμονή στις ενεργές ΙΦΝΕ. Σε μια πρόσφατη δοκιμή όπου 9 ασθενείς με κλινικά ήπια CD έλαβαν δίαιτα χαμηλών και υψηλών FODMAPS για 3 εβδομάδες η καθεμία, δεν παρατηρήθηκε καμία βελτίωση της καλπροτεκτίνης των κοπράνων. Η low-FODMAP δίαιτα θα πρέπει να εξετάζεται για εφαρμογή μόνο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση και ενεργό σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. [66,65,58]

2.3.5.4. Δίαιτα Ειδικών Υδατανθράκων (Specific Carbohydrate Diet)

Η SCD είναι η πιο μελετημένη δίαιτα αποκλεισμού στις ΙΦΝΕ. Μια αναδρομική μελέτη ανέλυσε τα ιατρικά αρχεία 20 παιδιατρικών ασθενών με CD και 6 με UC, οι οποίοι χρησιμοποίησαν την SCD ως μέρος της θεραπείας τους για διάστημα από 3 έως 48 μήνες. Η ανάλυση έδειξε βελτίωση των δεικτών δραστηριότητας της νόσου τόσο για τους ασθενείς με CD όσο και για εκείνους με UC. Ωστόσο, οι σημαντικές διακυμάνσεις στη διάρκεια της θεραπείας, την ταυτόχρονη ιατρική θεραπεία και τη βασική δραστηριότητα της νόσου μεταξύ των ασθενών καθιστούν δύσκολο να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα. [67]

Η SCD δίνει έμφαση στην κατανάλωση φρούτων, των περισσότερων λαχανικών, φρέσκων οσπρίων, κρέατος, θαλασσινίων, σκληρών τυριών καθώς και γιαουρτιού, που έχει ζυμωθεί πάνω από 24 ώρες. Όσοι ακολουθούν αυτή τη δίαιτα καταναλώνουν μονοσακχαρίτες και πρέπει να περιορίζουν την κατανάλωση σύμπλοκων υδατανθράκων, στους οποίους περιλαμβάνονται δισακχαρίτες και πολυσακχαρίτες (λακτόζη, σουκρόζη, άμυλο, δημητριακά και όσπρια). Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν δημητριακά, αμυλούχα λαχανικά, τα περισσότερα γαλακτοκομικά, επεξεργασμένα τρόφιμα, τεχνητά γλυκαντικά, γαλακτωματοποιητές, κακάο και σάκχαρα εκτός μελιού. Η υπόθεση στην οποία βασίζεται η χρήση της είναι ότι οι σύμπλοκοι υδατάνθρακες έχουν μειωμένη και δυσλειτουργική απορρόφηση στους ασθενείς με ΙΦΝΕ και η δυσαπορρόφησή τους προκαλεί ένα προφλεγμονώδες εντερικό μικροβίωμα, το οποίο πρέπει να αποκατασταθεί. [68,58]

Σε μια έρευνα με 417 παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με ΙΦΝΕ που ακολουθούσαν την SCD, το 36% ανέφεραν κλινική ύφεση σε διάστημα ενός έως τριών μηνών, με επιπλέον 34% να επιτυγχάνει ύφεση μετά από τρεις μήνες. Από αυτούς που πέτυχαν ύφεση, το 47% ανέφεραν βελτίωση σε παθολογικές εργαστηριακές τιμές. Παρατηρούνται αλλαγές στο

εντερικό μικροβίωμα με την SCD. Μέχρι σήμερα, με περιορισμένο αριθμό δείγματος δεν έχει παρατηρηθεί σταθερή επίδραση στο μικροβίωμα. Σε μια μελέτη από τους Suskind et al, η μικροβιακή ποικιλότητα αυξήθηκε από την αρχική τιμή μετά από δύο εβδομάδες για 4 από τους 9 ασθενείς και είχε ελάχιστη έως καμία αλλαγή σε άλλους 4. Ένας ασθενής παρουσίασε μεγάλη μείωση, κυρίως λόγω της αύξησης του *Faecalibacterium prausnitzii* από 9,6 σε 54%. Η μέση ποικιλότητα για τους 9 ασθενείς έδειξε μόνο μια μέτρια αύξηση από 2,48 σε 2,65. Επίσης, αναδείχτηκε μείωση του *Proteobacteria* σε όλους τους ασθενείς εκτός από 2, ένας από τους οποίους είχε ασυνήθιστα υψηλή αφθονία *Proteobacteria* στο 34% και ένας άλλος είχε την πιο χαμηλή τιμή με βάση την αρχική μέτρηση στο 0,3%. [58]

2.3.5.5. Αντιφλεγμονώδης διαίτα για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (Anti-Inflammatory Diet, IBD-AID)

Η IBD-AID είναι μια διαίτα που αντλήθηκε από την διαίτα SCD και ενισχύθηκε. Βασίστηκε στις υποθέσεις ότι η αποκατάσταση του μικροβιώματος του εντέρου μέσω της τροποποίησης της πρόσληψης υδατανθράκων και της κατανάλωσης προβιοτικών και πρεβιοτικών μπορεί να ωφελήσει τις ΙΦΝΕ. Επίσης η τροποποίηση του τύπου των καταναλωθέντων λιπαρών μπορεί να ωφελήσει τις ΙΦΝΕ. Επιπλέον, στηρίχθηκε στη θεωρία ότι η βελτίωση της θρεπτικής κατάστασης μέσω της ανασκόπησης του συνολικού διατροφικού προτύπου, της ανίχνευσης ελλειπόντων θρεπτικών συστατικών και δυσανεξιών μπορεί να έχει θετικό πρόσημο στις ΙΦΝΕ. Τέλος, η χρήση της βασίστηκε στην υπόθεση ότι η τροποποίηση των υφών των τροφών για να βελτιωθεί η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και να ελαχιστοποιηθεί η ακέραια φυτική ίνα μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στην εξέλιξη των ΙΦΝΕ. [69]

Στη διαίτα αυτή έχουμε παρόμοιους περιορισμούς με την SCD, δηλαδή ορισμένους υδατάνθρακες περιλαμβανομένων της λακτόζης και των ραφινάρισμένων ή επεξεργασμένων σύμπλοκων υδατανθράκων, των συνολικών και κορεσμένων λιπαρών καθώς και των υδρογονωμένων ελαίων. Επιτρέπεται η κατανάλωση υψηλών ποσοτήτων πρεβιοτικών και προβιοτικών τροφών, στις οποίες περιλαμβάνονται οι διαλυτές ίνες, τα πράσα, τα κρεμμύδια και τα ζυμωμένα τρόφιμα. Επίσης καταναλώνονται ω-3 λιπαρά οξέα, θρεπτικά συστατικά που λείπουν μετά την ανασκόπηση του συνολικού διατροφικού προτύπου και τροφές με τροποποιημένη υφή όπως χρειάζεται, συμπεριλαμβανομένων πολτοποιημένων, αλεσμένων ή μαγειρεμένων τροφών. [69]

Δημοσιεύτηκε μελέτη που να αναφέρει στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αντιφλεγμονώδους διαίτας στην πρόκληση αλλαγών της δραστηριότητας των ΙΦΝΕ. Τα ιατρικά αρχεία 11 ενηλίκων ασθενών (8 με CD, 3 με UC), που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με

IBD-AID για 4 ή περισσότερες εβδομάδες εξετάστηκαν σε μία μελέτη. Στη συνέχεια της μελέτης και σε σύγκριση με την αρχική κατάσταση, οι μέσοι δείκτες δραστηριότητας της νόσου μειώθηκαν σημαντικά και όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στα συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων της συχνότητας των κενώσεων. Επίσης, μετά τη θεραπεία με IBD-AID, όλοι οι ασθενείς μπόρεσαν να διακόψουν τουλάχιστον ένα από τα φάρμακα για τις ΙΦΝΕ. [69]

2.3.5.6. Ημιχορτοφαγική διαίτα (Semi-Vegetarian Diet, SVD)

Μια άλλη διαίτα που αναφέρεται στις διαιτητικές κατευθυντήριες οδηγίες των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι η ημιχορτοφαγική διαίτα (SVD). Η διαίτα αυτή βασίστηκε στην υπόθεση ότι μια διαίτα με υψηλή ποσότητα πρεβιοτικών τροφίμων αυξάνει τον αριθμό των ευεργετικών βακτηρίων τα οποία μπορούν να έχουν θετικό αντίκτυπο στις ΙΦΝΕ. Επομένως, μια χορτοφαγική διαίτα θα ήταν κατάλληλη για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η υπερβολική περιοριστική διαίτα μπορεί να είναι λιγότερο αποδεκτή. Επομένως, οι υποθέσεις οδήγησαν ότι μια ημιχορτοφαγική διαίτα θα μπορούσε να είναι κατάλληλη. [70]

Κατά τη διαίτα αυτή οι ασθενείς περιορίζουν την κατανάλωση τροφών, όπως ψωμί, τυρί, μαργαρίνη, fast-food, ανθρακούχα ποτά, χυμούς και αλκοόλ. Αυτοί που ακολουθούν αυτή τη διαίτα καταναλώνουν πράσινο τσάι, λαχανικά, φρούτα, όσπρια, πατάτες, τουρσί λαχανικών, σούπα (ζυμωμένη πάστα φασολιών) και σκέτο γιαούρτι καθημερινά ακολουθώντας μια lacto-ovo-vegetarian diet. Αυτή η ευέλικτη διαίτα, που ονομάζεται SVD επικεντρώνεται σε φυτικά τρόφιμα με περιορισμένη ή περιστασιακή συμπερίληψη κρέατος. Αυτοί που ακολουθούν αυτή τη διαίτα μπορούν να καταναλώνουν μισή μερίδα ψάρι εβδομαδιαία και μισή μερίδα κρέας κάθε 2 εβδομάδες. [70]

Μια SVD έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη των υποτροπών σε ασθενείς με CD. Οι Chiba και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια προοπτική κλινική δοκιμή διάρκειας 2 ετών, στην οποία συμμετείχαν 22 ενήλικες ασθενείς με CD που είχαν επιτύχει ύφεση μετά από φαρμακευτική ή χειρουργική θεραπεία. Δεκαέξι από αυτούς τους ασθενείς ακολούθησαν μια SVD, ενώ έξι ακολούθησαν μια ελεύθερη διαίτα. Στη διάρκεια της παρακολούθησης των δύο ετών, το 94% που ακολούθησε την SVD διατήρησε την ύφεση της νόσου, ενώ το 33% της ομάδας με την ελεύθερη διαίτα διατήρησε την ύφεση. Αν και τα αποτελέσματα αυτής της πιλοτικής μελέτης είναι ενθαρρυντικά, βασίζονται σε μια μικρή ομάδα ασθενών που ακολουθούσαν αυτή τη διαίτα και σε μια ακόμη μικρότερη ομάδα ασθενών που δεν ακολούθησαν τη διαίτα, και δεν έχουν επιβεβαιωθεί από άλλες καλά σχεδιασμένες μελέτες. Οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης ότι στην εν λόγω μελέτη συμπεριλήφθηκαν περιστατικά ήπιας νόσου και ότι χρησιμοποιήθηκαν μεσαλαζίνη ή σουλφασαλαζίνη σε συνδυασμό με την παρέμβαση της διαίτας. [70]

2.3.5.7. Υψηλής ή χαμηλής σε περιεκτικότητα φυτικές ίνες διατροφή (low or high-fibre diet)

Οι φυτικές ίνες είναι ουσίες, που βρίσκονται στα φρούτα, τα λαχανικά και τα δημητριακά. Οι περισσότερες φυτικές ίνες διαπερνούν τον πεπτικό σωλήνα χωρίς να απορροφώνται. Ωστόσο, η παρουσία των φυτικών ινών στο διαιτολόγιο βελτιώνει την πέψη των υπόλοιπων τροφών και ομαλοποιεί την κινητικότητα του εντέρου. Υπάρχουν δύο είδη φυτικών ινών: το πρώτο είδος ονομάζεται «διαλυτή ίνα» και βρίσκεται στα φρούτα, τη βρώμη, κριθάρι, φασόλια, αρακά. Το δεύτερο ονομάζεται «αδιάλυτη ίνα» και βρίσκεται στο σιτάρι, τη σίκαλη και σε άλλα δημητριακά. Και τα δύο είδη ινών ονομάζονται «διαιτητικές ίνες». [71]

Μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες χρησιμοποιήθηκε σε μια RCT σθενών με ήπια CD. Σε αυτή την μικρή ομάδα, τέσσερις ενήλικες ασθενείς με ήπια έως μέτρια CD έλαβαν μια 4 βδομάδων πορεία διατροφής πλούσιας σε φυτικές ίνες, ενώ τρεις ασθενείς λειτούργησαν ως μη θεραπευόμενοι μάρτυρες. Η παρέμβαση περιελάμβανε ειδικές οδηγίες για την κατανάλωση μιας διατροφής πλούσιας σε φυτικές ίνες, η οποία περιλάμβανε την κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσου με πίτουρο σίτου. Επίσης, συστήθηκε περιορισμένη κατανάλωση επεξεργασμένων υδατανθράκων. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης πρότειναν ότι η διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες με πίτουρο σίτου βελτίωσε την ποιότητα ζωής και τη γαστρεντερική λειτουργία. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στους δείκτες φλεγμονής του αίματος, όπως και η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η CRP. [71]

Μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη περιέλαβε ενήλικες ασθενείς με αδρανή ή ήπια ενεργή CD και τους κατανέμισε τυχαία είτε σε μια δίαιτα χωρίς περιορισμούς στη ζάχαρη και χαμηλή σε φυτικές ίνες (n=160) είτε σε μια δίαιτα χαμηλή σε ζάχαρη και πλούσια σε φυτικές ίνες (n=190). Μετά από δυο χρόνια παρακολούθησης, δεν υπήρξε διαφορά στην κλινική δραστηριότητα μεταξύ των δύο ομάδων. Μια επιπλέον μελέτη πασχόντων μαρτύρων που εξέταζε μια παρόμοια ερώτηση ανέφερε ότι οι ασθενείς με CD που υποβλήθηκαν σε δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες για μέσο όρο τεσσάρων ετών και τεσσάρων μηνών είχαν σημαντικά λιγότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο και έμειναν λιγότερες μέρες στο νοσοκομείο (111 ημέρες) σε σύγκριση με τους αντίστοιχους ασθενείς που δεν έλαβαν διατροφική θεραπεία (533 ημέρες). [72,73]

2.3.5.8. Προβιοτικά / Πρεβιοτικά

Τα προβιοτικά είναι συγκεκριμένοι ζωντανοί μικροοργανισμοί, οι οποίοι όταν καταναλώνονται σε κατάλληλη ποσότητα, είναι ευεργετικοί για την υγεία του ξενιστή. Η προβιοτική θεραπεία περιλαμβάνει τη στοχευμένη εισαγωγή ευεργετικών μικροοργανισμών στη χλωρίδα του εντέρου. Παρά τις σχετικά μεγάλες αναφορές δεδομένων για τη χρήση των

προβιοτικών στις ΙΦΝΕ, η δυνατότητα να εξαχθούν σίγουρα συμπεράσματα είναι σημαντικά περιορισμένη. Μελέτες δείχνουν ότι τα προβιοτικά τροποποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου μέσω ενός μηχανισμού που μεσολαβείται από τους TLRs, προάγοντας τη διαφοροποίηση των κυττάρων Th1 και ενισχύοντας την παραγωγή αντισωμάτων. Αυξάνουν τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα, προκαλούν απόπτωση των T-κυττάρων, ενισχύουν τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως την IL-10, ενώ ταυτόχρονα μειώνουν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως τον TNF-α και την IL-8. Για ορισμένα στελέχη προβιοτικών, όπως το *Bifidobacterium longum* spp *longum* 35624, οι αντιφλεγμονώδεις αυτές επιδράσεις έχουν αποσαφηνιστεί με σημαντική λεπτομέρεια. Επιπλέον, τα προβιοτικά αποκαθιστούν τη λειτουργία του εντερικού φραγμού μέσω της αναστολής της απόπτωσης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και της προώθησης της σύνθεσης πρωτεϊνών που είναι σημαντικά συστατικά των στενών συνδέσμων, μειώνοντας έτσι τη διαπερατότητα και ενισχύοντας το στρώμα της βλέννας. Τέλος, τα προβιοτικά προάγουν την ανάπτυξη ευεργετικών ειδών όπως τα στελέχη *Lactobacilli* και *Bifidobacteria*, αυξάνουν τη βακτηριακή ποικιλότητα, ενώ επίσης μπορούν να αυξήσουν την παραγωγή λιπαρών οξέων με αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές ιδιότητες. [75,74]

Τα πρεβιοτικά είναι μη πέψιμα συστατικά τροφίμων που διεγείρουν επιλεκτικά την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων ή ενισχύουν τη δραστηριότητα ενός περιορισμένου αριθμού βακτηρίων που προάγουν την υγεία. Ένας νέος ορισμός δηλώνει τα πρεβιοτικά ως «υποστρώματα που ζυμώνονται επιλεκτικά από τη μικροχλωρίδα του εντέρου και προσφέρουν οφέλη στην υγεία του ξενιστή». Τα πρεβιοτικά ασκούν ευεργετικές επιδράσεις στις ΙΦΝΕ μέσω πολλαπλών μηχανισμών δράσης. Καταρχάς, επιταχύνουν τον επιλεκτικό πολλαπλασιασμό των φυσικών βακτηρίων της μικροχλωρίδας του εντέρου. Αυτά τα συστατικά προσφέρουν καλύτερο χώρο αναπαραγωγής για τα ευεργετικά μικρόβια λόγω της χαλαρής τους δομής και της μεγάλης επιφανειακής τους περιοχής, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλουν την ανάπτυξη παθογόνων. Δεύτερον, αυξάνουν την παραγωγή SCFA, όπως το ακετικό, το βουτυρικό και το προπιονικό οξύ, τα οποία παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη σωστή λειτουργία του εντέρου. Επιπλέον, επιταχύνουν τη διαδικασία αναγέννησης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και διατηρούν το σωστό PH στο έντερο. Η χρήση πρεβιοτικών έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα στη διαχείριση της UC και χρησιμοποιείται ευρέως σε πειραματικά μοντέλα ζώων. Τα πρεβιοτικά αποτελέσματα της ινουλίνης έχουν μελετηθεί σε μοντέλο κολίτιδας τύπου DSS σε αρουραίους, που ιστολογικά μοιάζει με την ανθρώπινη UC. Παρατηρήθηκε ότι οι αρουραίοι που λάμβαναν ινουλίνη παρουσίασαν χαμηλότερο βαθμό βλάβης του βλεννογόνου και λιγότερο σοβαρή βλάβη των κρυπτών. Επιπλέον, τα πηκτικά πολυσακχαρίδια θεωρούνται απαραίτητοι υδατάνθρακες

διαθέσιμοι στη μικροχλωρίδα του εντέρου, διαδραματίζοντας κυρίαρχο ρόλο στη διατήρηση της εντερικής ισορροπίας και είναι πιο ισχυρά από κάποια συμβατικά πρεβιοτικά. [74]

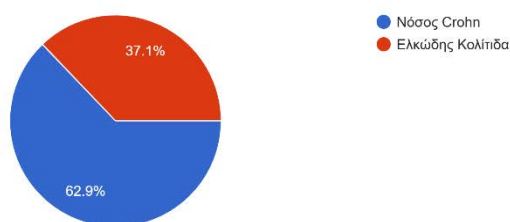
2.3.5.9. Κουρκουμίνη

Η κουρκουμίνη είναι μια χρωστική ένωση που εξάγεται από τη ρίζα του φυτού *Curcuma longa* μέσω βρασμού και ξήρανσης. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η κουρκουμίνη αναστέλλει τη δραστηριότητα δύο κύριων κυτταροκινών που ελέγχουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις, την IL-1 και τον TNF-α. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που διεξήχθη από τους Yin et al, αναλύθηκαν δεδομένα από 385 άτομα με UC από έξι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση κουρκουμίνης ήταν αποτελεσματική στην επίτευξη κλινικής ύφεσης. Ωστόσο, δεν είχε καμία επίδραση στην ενδοσκοπική ύφεση. [76]

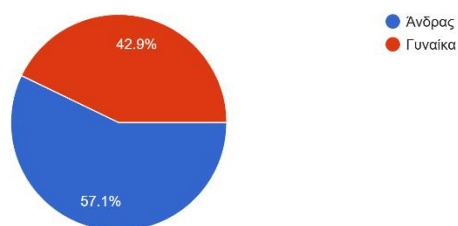
2.4. Αποτελέσματα- Συμμόρφωση στις διατροφικές οδηγίες ανάμεσα σε ασθενείς του ΠΓΝΑ

Έγινε συλλογή δεδομένων από 70 ασθενείς με ΙΦΝΕ από τα εξωτερικά ιατρεία των ασθενών με ΙΦΝΕ του ΠΓΝΑ. Από τους 70 ασθενείς 44 έπασχαν από CD και 26 από UC. Μόλις 19 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργείο για τη νόσο. Κατά την κατανομή σε φύλο, 40 ασθενείς ήταν άνδρες και 30 ήταν γυναίκες. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών παρουσιάζονται στην εικόνα 2.

Διάγνωση
70 responses

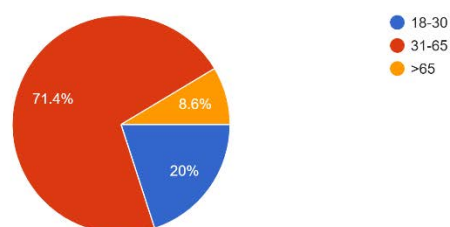


Φύλο
70 responses



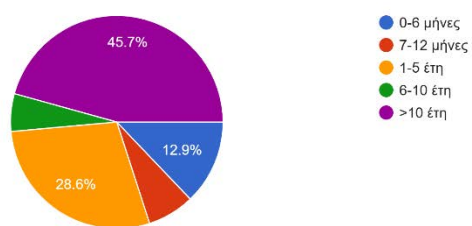
2β

Ηλικία (σε έτη)
70 responses



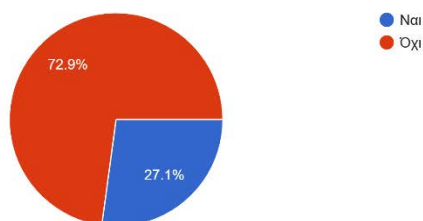
2γ

Διάρκεια Διάγνωσης
70 responses



2δ

Έχω υποβληθεί σε χειρουργείο για τη νόσο μου
70 responses



2ε

Εικόνα 2. Δημογραφικά στοιχεία των ερωτηθέντων ασθενών με ΙΦΝΕ ανάλογα με α) τη νόσο β) το φύλο γ) την ηλικία δ) τη διάρκεια διάγνωσης ε) την υποβολή χειρουργείου για τη νόσο

Στους ασθενείς τέθηκαν ερωτήσεις για την προηγούμενη χρήση διαιτητικών θεραπειών κατά την έξαρση ή ύφεση της νόσου. Στους πίνακες 4 και 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα χρήσης της κάθε διαιτητικής θεραπείας.

Πίνακας 4. Διαιτητικές θεραπείες κατά την έξαρση των ΙΦΝΕ

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΞΑΡΣΗ			
	Σύνολο ασθενών (N=70)	Ασθενείς με CD (N=44)	Ασθενείς με UC (N=26)
EEN	10	9 (20%)	1 (4%)
PEN	21	19 (43%)	2 (8%)
CDED + PEN	10	10 (23%)	0 (0%)
Low-FODMAP diet	16	12 (27%)	4 (15%)
PN	14	5 (11%)	9 (35%)
SCD	4	2 (5%)	2 (8%)

SVD	0	0 (0%)	0 (0%)
High-fibre diet	5	4 (9%)	1 (4%)
IBD-AID	14	9 (20%)	5 (19%)
Αύξηση κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών	7	3 (7%)	4 (15%)
Αποφυγή της γλουτένης	28	23 (52%)	5 (19%)
Αποφυγή των πουλερικών	5	1 (2%)	4 (15%)
Αποφυγή κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος	37	23 (52%)	14 (54%)
Αποφυγή αλκοόλ	56	34 (77%)	22 (85%)
Αποφυγή λιπαρών τροφών	47	28 (64%)	19 (73%)
Αποφυγή Σακχάρων και Υδατανθράκων	32	17 (39%)	15 (58%)
Αποφυγή των γαλακτοκομικών	52	34 (77%)	18 (69%)
Αποφυγή των συντηρητικών και πρόσθετων	42	25 (57%)	17 (65%)
Αποφυγή των γλυκαντικών ουσιών	37	20 (45%)	17 (65%)
Κατανάλωση	17	12 (27%)	5 (19%)

συμπληρωμάτων βιταμίνης D			
Κατανάλωση προβιοτικών	28	15 (34%)	13 (50%)
Κατανάλωση πρεβιοτικών	19	8 (18%)	11(42%)
Κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων ή ιχθυελαίων	12	7 (16%)	5 (19%)
Κατανάλωση συμπληρωμάτων με κουρκουμίνη	4	2 (5%)	2 (8%)

Πίνακας 5. Διαιτητικές θεραπείες κατά την ύφεση των ΙΦΝΕ

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΥΦΕΣΗ			
	Σύνολο ασθενών (N=70)	Ασθενείς με CD (N=44)	Ασθενείς με UC (N=26)
EEN	2	2 (5%)	0 (0%)
PEN	13	13 (30%)	0 (0%)
CDED + PEN	2	2 (5%)	0 (0%)
Low-FODMAP diet	12	9 (20%)	3 (12%)
PN	0	0 (0%)	0 (0%)
SCD	3	1 (2%)	2 (8%)
SVD	3	2 (5%)	1 (4%)

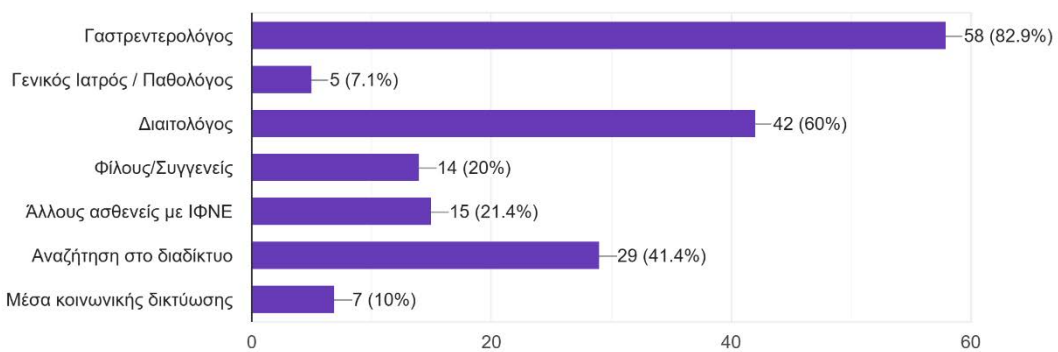
High-fibre diet	10	4 (9%)	6 (23%)
IBD-AID	9	5 (11%)	4 (15%)
Αύξηση κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών	29	17 (39%)	12 (46%)
Αποφυγή της γλουτένης	19	15 (34%)	4 (15%)
Αποφυγή των πουλερικών	3	2 (5%)	1 (4%)
Αποφυγή κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος	19	11 (25%)	8 (31%)
Αποφυγή αλκοόλ	44	28 (64%)	16 (62%)
Αποφυγή λιπαρών τροφών	31	19 (43%)	12 (46%)
Αποφυγή Σακχάρων και Υδατανθράκων	16	9 (20%)	7 (27%)
Αποφυγή των γαλακτοκομικών	38	21 (48%)	17 (65%)
Αποφυγή των συντηρητικών και πρόσθετων	34	19 (43%)	15 (58%)
Αποφυγή των γλυκαντικών ουσιών	29	16 (36%)	13 (50%)
Κατανάλωση συμπληρωμάτων βιταμίνης D	12	7 (16%)	5 (19%)

Κατανάλωση προβιοτικών	21	13 (30%)	8 (31%)
Κατανάλωση πρεβιοτικών	13	5 (11%)	8 (31%)
Κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων ή ιχθυελαίων	10	7 (16%)	3 (12%)
Κατανάλωση συμπληρωμάτων με κουρκουμίνη	7	4 (9%)	3 (12%)

Τέλος, οι συμμετέχοντες απάντησαν πως η κυριότερη πηγή πληροφόρησης για το ρόλο της διαίτας και της διατροφής στις ΙΦΝΕ είναι ο γαστρεντερολόγος, ακολουθεί ο διαιτολόγος και έπειτα η αναζήτηση στο διαδίκτυο όπως απεικονίζεται και στην εικόνα 3.

Ποια/Ποιες από τις παρακάτω πηγές έχετε χρησιμοποιήσει για να ενημερωθείτε για το ρόλο της διαίτας και της διατροφής στη διαχείριση των ΙΦΝΕ

70 responses



Εικόνα 3. Απαντήσεις των ασθενών για τις πηγές ενημέρωσής τους για το ρόλο της διαίτας και της διατροφής στις ΙΦΝΕ

2.5. Συζήτηση

2.5.1. Έξαρση Νόσου Crohn

Όσον αφορά τη CD σε έξαρση παρατηρούμε ότι 8 οργανισμοί συστήνουν την EEN ως θεραπευτική επιλογή για την επαγωγή ύφεσης. Είναι η ειδική δίαιτα που συστήνεται σε μεγαλύτερο βαθμό από όλες για την πρόκληση ύφεσης. Ωστόσο, μόνο 20% των ασθενών έχουν χρησιμοποιήσει EEN κατά την έξαρση της νόσου. Η αμέσως επόμενη δίαιτα με τις περισσότερες συστάσεις για πρόκληση ύφεσης είναι η CDED + PEN με 3 οργανισμούς να κάνουν λόγο για το θεραπευτικό της ρόλο. Ωστόσο, μόνο 23% των ασθενών επίσης έχουν ακολουθήσει αυτή τη διαιτητική επιλογή. Διαπιστώνουμε ότι 43% των ασθενών έχουν ακολουθήσει PEN, θεραπεία που δε συστήνεται από τις επίσημες οδηγίες. Συγκεκριμένα, ο AUSPEN αναφέρει ότι η PEN δεν μπορεί να συσταθεί για την πρόκληση ύφεσης σε ενεργή νόσο. Αναφορικά με την PN δεν υπάρχει επίσημη σύσταση εκτός από τους ASIAN, που αναφέρουν ότι η από του στόματος διατροφή προτιμάται από την PN. Πράγματι, μόνο 11% έχουν ακολουθήσει PN κατά την έξαρση της νόσου.

Συνεχίζοντας με τις δίαιτες περιορισμού όσον αφορά την SVD, IBD-AID, SCD και τη low-FODMAP diet δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ώστε να συστηθούν σε CD σε έξαρση, όπως μας ενημερώνουν και οι ASIAN. Για τη low-FODMAP diet την ίδια άποψη εκφράζουν οι BDA και IOIBD υποστηρίζοντας ότι η συγκεκριμένη δίαιτα βελτιώνει μόνο τα λειτουργικά συμπτώματα των ΙΦΝΕ χωρίς να συμβάλλει στην επαγωγή ύφεσης της νόσου. Πράγματι, μικρό ποσοστό ασθενών έχουν ακολουθήσει τις SVD, anti-IBD diet και SCD. Ωστόσο, τη low-FODMAP diet την έχουν ακολουθήσει αρκετοί ασθενείς χωρίς να υπάρχει ένδειξη για το θεραπευτικό ρόλο της. Για τη δίαιτα υψηλή σε φυτικές ίνες οι επίσημες οδηγίες αναφέρουν ότι με εξαίρεση τη στενωτική νόσο δε συστήνεται. Παρατηρούμε όντως ότι μόλις 9% των ασθενών ακολούθησαν αυτή τη διατροφή κατά την έξαρση της νόσου. Όσον αφορά τη γλουτένη με βάση τα αποτελέσματα που συλλέξαμε διαπιστώνουμε ότι 52% την αποφεύγουν. Ωστόσο σύμφωνα με τα δεδομένα μας, δεν έχει αποδεδειγμένη αξία μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

Συνεχίζοντας με τις οδηγίες για συγκεκριμένα είδη τροφίμων παρατηρούμε ότι οι ερωτηθέντες με CD αποφεύγουν τα λιπαρά τρόφιμα, το αλκοόλ, το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, τα γαλακτοκομικά, τις γλυκαντικές ουσίες, καθώς και τα σάκχαρα και τους υδατάνθρακες, τα συντηρητικά και τα πρόσθετα κατά την έξαρση της νόσου. Όπως φαίνεται και από τα guidelines ο IOIBD συστήνει τον περιορισμό κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων, τεχνητών γλυκισμάτων, μαλτοδεξτρινών, συντηρητικών και πρόσθετων. Ο ίδιος οργανισμός ωστόσο δε θεωρεί απαραίτητη κάποια ειδική αλλαγή στην κατανάλωση σύμπλοκων υδατανθράκων, ραφιναρισμένης ζάχαρης, μη επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος

και χαμηλού βαθμού αλκοόλ όταν αυτή γίνεται με μέτρο. Άλλοι οργανισμοί, ωστόσο, δεν αναφέρονται σε αυτές τις τροφές. Όσον αφορά τα γαλακτοκομικά, τα δεδομένα των ασθενών συμπίπτουν με τα statements του IOIBD, που υποστηρίζει ότι τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα δε θα έπρεπε να καταναλώνονται. Οι Asian αναφέρουν ότι το γάλα θα πρέπει να περιορίζεται μόνο σε σοβαρή υπολακτασία.

Παρατηρούμε επίσης ότι πολλοί από τους ερωτηθέντες καταναλώνουν φρούτα και λαχανικά κατά την έξαρση της νόσου. Πράγματι, ο IOIBD συστήνει την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών κατά την έξαρση της νόσου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν άλλοι οργανισμοί που να αναφέρονται σε αυτή την κατηγορία τροφίμων. Επιπλέον, μόλις 2% αποφεύγουν τα πουλερικά και πράγματι δε συστήνεται περιορισμός στην κατανάλωση λευκού κρέατος.

Όσον αφορά τα συμπληρώματα διατροφής καταλήξαμε ότι τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπευτική επιλογή κατά την έξαρση της νόσου. Ωστόσο, παρατηρούμε ότι 34% και 18% τα καταναλώνουν κατά την έξαρση της νόσου. Επίσης για τα ω-3 λιπαρά οξέα και συμπληρώματα ιχθυελαίων ο ESPEN υποστηρίζει ότι δε θα έπρεπε να καταναλώνονται και ο BDA ότι δε βοηθούν στην ενεργή νόσου. Ωστόσο 16% των ασθενών έχουν καταναλώσει. Τέλος, 16% και 5% κατανάλωσαν συμπληρώματα βιταμίνης D και κουρκουμίνης χωρίς να υπάρχει επίσημη οδηγία.

2.5.2. Ύφεση Νόσου Crohn

Κατά την ύφεση της CD καταλήγουμε ότι τα περισσότερα θετικά guidelines τα συλλέγει η PEN με 3 οργανισμούς να υποστηρίζουν το ρόλο της στη συντήρηση ύφεσης της νόσου, ενώ μόνο ο AUSEPEN υποστηρίζει ότι η διατροφή αυτή δεν μπορεί να συστηθεί για τη συντήρηση ύφεσης. Παρατηρούμε πράγματι ότι ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό έχουν ακολουθήσει αυτή τη δίαιτα στη συντήρηση ύφεσης της νόσου. Για την EEN, PN και CDED +PEN δεν υπάρχουν δεδομένα ότι συμβάλλουν στη συντήρηση ύφεσης της νόσου. Για την ακρίβεια, ο ESPEN αντιτίθεται στη χρήση της EEN και PN. Πράγματι, αυτό συμφωνεί με τα χαμηλά ποσοστά ασθενών με CD που ακολούθησαν αυτές τις δίαιτες κατά την ύφεση της νόσου.

Επίσης, συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει σύσταση για ειδική δίαιτα περιορισμού κατά την ύφεση της νόσου. Ειδικότερα, για τη low-FODMAP diet υποστηρίζεται ότι βοηθάει μόνο σε ασθενείς με λειτουργικά συμπτώματα. Για τις SCD, SVD και IBD-AID απαιτούνται και άλλες αποδείξεις ώστε να συστηθούν για διατήρηση ύφεσης της νόσου. Αυτό συνάδει με τα χαμηλά ποσοστά ασθενών με CD που έχουν ακολουθήσει SCD, SVD και IBD-AID, ωστόσο low-FODMAP diet έχουν ακολουθήσει 20% των ασθενών. Επιπλέον, δεν υπάρχουν στοιχεία για σύσταση high-fibre diet και δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Παρ'όλα αυτά το 1/3 των

ασθενών μας ακολούθησαν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, ενώ high-fibre diet πολύ μικρό ποσοστό ασθενών.

Επιπρόσθετα, διαπιστώνουμε ότι όπως και στην έξαρση της νόσου οι περισσότεροι ερωτηθέντες ασθενείς αποφεύγουν τα γαλακτοκομικά, το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, το αλκοόλ, τις λιπαρές τροφές, τα συντηρητικά, τα πρόσθετα και τις γλυκαντικές ουσίες. Από τα guidelines του IOIBD πηγάζει ότι δεν είναι απαραίτητο οι ασθενείς να περιορίσουν την κατανάλωση σακχάρων, υδατανθράκων, μη επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος και αλκοόλ αρκεί να γίνεται με μέτρο, ενώ για τα γαλακτοκομικά ο IOIBD υποστηρίζει την μη κατανάλωση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων και οι Asian τον περιορισμό του γάλακτος μόνο σε σοβαρή υπολακτασία. Ο IOIBD συστήνει τον περιορισμό κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων, τεχνητών γλυκισμάτων και επεξεργασμένων τροφών, που περιέχουν συντηρητικά, πρόσθετα και μαλτοδεξτρίνες. Διαπιστώνουμε ότι μόλις 5% αποφεύγουν τα πουλερικά και όντως δεν υπάρχει σύσταση για περιορισμό κατανάλωσής τους. Παρατηρούμε, επίσης ότι το statement για σύσταση κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών από τον IOIBD συμπίπτει με το αρκετά μεγάλο ποσοστό ασθενών μας που τα καταναλώνουν.

Διαπιστώνουμε με βάση τα ερωτηματολόγια ότι από συμπληρώματα διατροφής οι περισσότεροι ασθενείς καταναλώνουν προβιοτικά, συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων, ιχθυελαίων και βιταμίνης D, ενώ λίγοι είναι αυτοί που καταναλώνουν πρεβιοτικά και συμπληρώματα κουρκουμίνης. Ωστόσο, σύμφωνα με τα guidelines δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτά τα συμπληρώματα για τη διατήρηση ύφεσης της νόσου. Συγκεκριμένα ο ESPEN κάνει σύσταση για αποφυγή προβιοτικών και πρεβιοτικών.

2.5.3. Έξαρση Ελκώδους Κολίτιδας

Συνεχίζοντας με τους ασθενείς με UC σε έξαρση διαπιστώνουμε ότι οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ακολουθήσει PN, ενώ μόλις 4% και 8% των ασθενών έχουν ακολουθήσει EEN και PEN αντίστοιχα. Ωστόσο, στα guidelines δεν αναφέρεται η PN, ενώ για την EEN και PEN δεν υπάρχει σαφής ειδικός ρόλος για την πρόκληση ύφεσης της νόσου. Ο ESPEN ωστόσο αναφέρει ότι η EEN θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρωταρχική και υποστηρικτική θεραπεία σε ενεργή νόσο. Όσον αφορά τις περιοριστικές δίαιτες, το μεγαλύτερο ποσοστό έχει ακολουθήσει IBD-AID και low-FODMAP diet, ενώ μόνο 8% και 0% τις δίαιτες SCD και SVD αντίστοιχα. Πράγματι, δεν υπάρχει οδηγία για θεραπευτικό ρόλο αυτών των διατροφών στην έξαρση της νόσου. Μόλις 4% έχουν ακολουθήσει high-fibre diet κατά την έξαρση της νόσου, ενώ 19% αποφεύγουν τη γλουτένη. Ωστόσο τα υπάρχοντα guidelines θεωρούν ότι η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης δε συμβάλλει στην ύφεση της νόσου και πράγματι τα

αποτελέσματα για τη high-fibre diet συμβαδίζουν με τα guidelines που τη συστήνουν μόνο σε στενωτική νόσο.

Συνεχίζοντας με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων μας παρατηρούμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποφεύγουν τα σάκχαρα, τους υδατάνθρακες, τις λιπαρές τροφές, τις γλυκαντικές ουσίες, τα γαλακτοκομικά, το αλκοόλ, το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, τα συντηρητικά και τα πρόσθετα. Σύμφωνα με τα guidelines του IOIBD, είναι συνετή η μείωση κατανάλωσης μαλτοδεξτρινών και τεχνητών γλυκισμάτων, κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος. συντηρητικών και πρόσθετων, trans λιπαρών οξέων και μυριστικού οξέος που περιέχεται σε διάφορα λιπαρά. Δεν υπάρχει σύσταση για εξειδικευμένη αλλαγή στην κατανάλωση σύμπλοκων υδατανθράκων, ραφιναρισμένης ζάχαρης ή στην κατανάλωση χαμηλού βαθμού αλκοόλ, ενώ υπάρχει σύσταση για αποφυγή των μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών και του γάλακτος μόνο σε σοβαρή υπολακτασία από δύο οργανισμούς. Διαπιστώνουμε ότι μόνο 15% αποφεύγουν τα πουλερικά και αυξάνουν την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και όντως συνάδει με την μη ύπαρξη σύσταση για αλλαγή στην κατανάλωση αυτών των τροφών.

Σχετικά με τα συμπληρώματα διατροφής παρατηρούμε ότι πολλοί ασθενείς μας έχουν καταναλώσει προβιοτικά, πρεβιοτικά, λιγότεροι συμπληρώματα βιταμίνης D και ω-3 λιπαρών οξέων και ακόμα λιγότεροι συμπληρώματα με κουρκουμίνη. Πράγματι δύο οργανισμοί υποστηρίζουν τον ρόλο των προβιοτικών στην επαγωγή ύφεσης της νόσου, ενώ για τα πρεβιοτικά δεν υπάρχουν συστάσεις που να υποστηρίζουν αυτό. Για τα ω-3 λιπαρά οξέα ο IOIBD είναι υπέρ την κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων αλλά από θαλασσινά και ψάρια, ενώ ο ESPEN είναι κατά της κατανάλωσης τέτοιων συμπληρωμάτων. Τέλος, όσον αφορά την κουρκουμίνη ο BDA υποστηρίζει την κατανάλωσή της για την επαγωγή ύφεσης της νόσου.

2.5.4. Ύφεση Ελκώδους Κολίτιδας

Κατά την ύφεση της UC παρατηρούμε ότι κανένας από τους ασθενείς μας δεν ακολουθεί EEN, PN ή PEN. Για τις EEN και PN όντως δεν υπάρχει σύσταση για τη χρήση τους κατά την ύφεση. Ωστόσο για την PEN ο ECCO αναφέρει ότι μπορεί να ακολουθηθεί για τη συντήρηση ύφεσης σε συνδυασμό με την ανάλογη φαρμακευτική αγωγή. Συνεχίζοντας με τις υπόλοιπες δίαιτες, μικρό ποσοστό των ασθενών έχει ακολουθήσει IBD-AID και ακόμη μικρότερο ποσοστό low-FODMAP diet, SCD και SVD. Αυτά τα αποτελέσματα εξηγούνται αν λάβουμε υπόψη την έλλειψη συστάσεων για αυτές τις δίαιτες για συντήρηση ύφεσης της νόσου. Επιπλέον, παρατηρούμε ότι 23% των ασθενών ακολούθησαν δίαιτα υψηλή σε φυτικές ίνες παρόλο που δε συστήνεται κατά την ύφεση. Λίγοι ασθενείς αποφεύγουν τη γλουτένη και όντως δεν έχει αποδειχθεί ότι η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης βοηθάει κατά την ύφεση της νόσου.

Συμπεραίνουμε, επίσης, ότι αρκετοί ασθενείς μας κατά την ύφεση αυξάνουν την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, ενώ πολλοί αποφεύγουν το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, τα συντηρητικά και τα πρόσθετα, τις γλυκαντικές ουσίες, τα γαλακτοκομικά, τις λιπαρές τροφές και το αλκοόλ. Ορισμένες συνήθειες συμπίπτουν με τα guidelines του IOIBD, που κάνει λόγο για περιορισμό της κατανάλωσης κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος και τεχνητών γλυκισμάτων, διαφόρων συντηρητικών και πρόσθετων, μείωση του μυριστικού οξέος που περιέχεται σε διάφορα λιπαρά και αποφυγή των trans λιπαρών οξέων και μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών και του AGA που συστήνει μια μεσογειακή διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και χαμηλής περιεκτικότητας σε κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας και σε ζάχαρη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για να συστηθούν ειδικές αλλαγές στην σύμπλοκων υδατανθράκων και φρουκτόζης, στη χαμηλού βαθμού κατανάλωση αλκοόλ καθώς και στην κατανάλωση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών σύμφωνα με τον IOIBD. Μόνο ένας ασθενής μας αποφεύγει τα πουλερικά και όντως δεν υπάρχει επίσημη σύσταση για αποφυγή τους .

Σχετικά με τα συμπληρώματα διατροφής, παρατηρούμε ότι αρκετοί ασθενείς μας έχουν καταναλώσει προβιοτικά και πρεβιοτικά, ενώ λιγότεροι είναι αυτοί που έχουν καταναλώσει συμπληρώματα με βιταμίνη D, κουρκουμίνη και ω-3 λιπαρά οξέα. Δεν υπάρχουν οδηγίες για σύσταση αυτών, αντιθέτως ο ESPEN υποστηρίζει ότι δε θα έπρεπε να καταναλώνονται ω-3 λιπαρά οξέα και πρεβιοτικά για την υποστήριξη της ύφεσης. Για τη βιταμίνη D και τα συμπληρώματα με κουρκουμίνη δεν υπάρχουν επίσημες συστάσεις.

Επιπλέον με βάση το ερώτημα ποια/ποιες πηγές έχουν χρησιμοποιήσει οι ασθενείς μας για να ενημερωθούν για το ρόλο της δίαιτας και της διατροφής στη διαχείριση των ΙΦΝΕ διαπιστώνουμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών μας (82,9%) ενημερώνεται από τον γαστρεντερολόγο, ένα 60% των ασθενών ενημερώνεται από τον διαιτολόγο, ενώ υπάρχει ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που ενημερώνεται από το διαδίκτυο, από άλλους ασθενείς, συγγενείς και φίλους. Είναι παράδοξο και εγκυμονεί κινδύνους το γεγονός ότι αρκετοί ασθενείς επιλέγουν το διαδίκτυο άκριτα, καθώς και άλλους ασθενείς, συγγενείς και φίλους για να ενημερωθούν για τις διαιτητικές θεραπείες που θα ακολουθήσουν.

2.6. Συμπεράσματα

Συμπεραίνουμε ότι διατροφικές θεραπείες που συμβάλλουν στην ύφεση της ενεργού CD είναι η EEN και η CDED+PEN, ενώ στη συντήρηση της ύφεσης η PEN. Επιπλέον, διαπιστώνουμε ότι τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά δεν έχουν θεραπευτικό ρόλο στη CD σε έξαρση ή ύφεση. Όσον αφορά την UC παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει ειδική δίαιτα που να συλλέγει αρκετά θετικά guidelines για την επαγωγή ή συντήρηση ύφεσης. Μόνο ο ECCO

επισημαίνει το ρόλο της PEN στη συντήρηση ύφεσης της UC. Τα προβιοτικά, όπως και τα συμπληρώματα κουρκουμίνης, φαίνεται να βοηθούν κατά την έξαρσή της. Διαπιστώνουμε, επίσης, ότι το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ΙΦΝΕ αποφεύγουν το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, τα συντηρητικά, τα πρόσθετα και τις λιπαρές τροφές κατά την έξαρση της νόσου, καθώς και το αλκοόλ με τα γαλακτοκομικά ανεξαρτήτως της φάσης της νόσου.

Συμπεραίνουμε, επίσης, ότι υπάρχει αρκετά μεγάλη αναντιστοιχία επίσημων οδηγιών και διατροφικών επιλογών που ακολουθούν οι ασθενείς καθιστώντας απαραίτητη τη σωστή ενημέρωση των ασθενών. Είναι μεγάλης σημασίας η χρήση των θεραπειών που ενδείκνυνται και επίσης επιτακτική η ανάγκη για ενημέρωση και μη χρήση των θεραπειών που αντενδείκνυνται. Επομένως, ιδανική θα ήταν μια διεπιστημονική προσέγγιση με γαστρεντερολόγους, διαιτολόγους, ψυχολόγους και λοιπούς επαγγελματίες υγείας με ειδίκευση στις ΙΦΝΕ.

Βιβλιογραφία

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):e56. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32028-6. PMID: 29050646.
2. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am*. 2015 Dec;95(6):1105-22, v. doi: 10.1016/j.suc.2015.07.006. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26596917.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055. PMID: 21530745.
4. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):91-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91. PMID: 24415861; PMCID: PMC3886036.
5. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019 Dec 1;2019:7247238. doi: 10.1155/2019/7247238. PMID: 31886308; PMCID: PMC6914932.
6. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Mar

- 6;156(5):350-9. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007. PMID: 22393130; PMCID: PMC3369539.
7. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, Cohen A, Vermeire S, Dufresne L, Franchimont D, Wild GE. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1386-92. doi: 10.1136/gut.2007.134817. Epub 2008 Apr 7. PMID: 18390994.
8. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rücker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD006913. doi: 10.1002/14651858.CD006913.pub2. PMID: 21328288.
9. Goodhand JR, Greig FI, Koodun Y, McDermott A, Wahed M, Langmead L, Rampton DS. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jul;18(7):1232-9. doi: 10.1002/ibd.21846. PMID: 22234954.
10. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1451-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01753.x. Epub 2008 Apr 16. PMID: 18422819
11. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, Wheeler AJ, Villeneuve PJ. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2412-9. doi: 10.1038/ajg.2010.252. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20588264; PMCID: PMC3180712.
12. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: an ecologic analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 May;17(5):1138-45. doi: 10.1002/ibd.21455. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20806342.
13. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Jan;61(1):10.1002/mnfr.201600129. doi: 10.1002/mnfr.201600129. Epub 2016 Aug 15. PMID: 27346644; PMCID: PMC5331923.
14. Tsujikawa T, Ohta N, Nakamura T, Yasuoka T, Satoh J, Fukunaga T, Itohi A, Uda K, Ihara T, Andoh A, Sasaki M, Fujiyama Y, Bamba T. Medium-chain triglyceride-rich enteral nutrition is more effective than low-fat enteral nutrition in rat colitis, but is equal in enteritis. *J Gastroenterol*. 2001 Oct;36(10):673-80. doi: 10.1007/s005350170030. PMID: 11686477
15. Gerasimidis K, Godny L, Sigall-Boneh R, Svolos V, Wall C, Halmos E. Current recommendations on the role of diet in the aetiology and management of IBD.

- Frontline Gastroenterol. 2021 May 26;13(2):160-167. doi: 10.1136/flgastro-2020-101429. PMID: 35300465; PMCID: PMC8862489.
16. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Nov;46(9):780-789. doi: 10.1111/apt.14291. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892171; PMCID: PMC5688338.
 17. D'Souza S, Levy E, Mack D, Israel D, Lambrette P, Ghadirian P, Deslandres C, Morgan K, Seidman EG, Amre DK. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Mar;14(3):367-73. doi: 10.1002/ibd.20333. PMID: 18092347.
 18. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology.* 1992 Jan;3(1):47-52. doi: 10.1097/00001648-199201000-00009. PMID: 1313310.
 19. Niewiadomski O, Studd C, Wilson J, Williams J, Hair C, Knight R, Prewett E, Dabkowski P, Alexander S, Allen B, Dowling D, Connell W, Desmond P, Bell S. Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease. *Intern Med J.* 2016 Jun;46(6):669-76. doi: 10.1111/imj.13094. PMID: 27059169.
 20. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, Higuchi LM, Richter JM, Nimptsch K, Wu K, Chan AT. High School Diet and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Oct;21(10):2311-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000501. PMID: 26236952; PMCID: PMC4567521.
 21. Halmos EP, Godny L, Vanderstappen J, Sarbagili-Shabat C, Svolos V. Role of diet in prevention versus treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Frontline Gastroenterol.* 2024 Jan 9;15(3):247-257. doi: 10.1136/flgastro-2023-102417. PMID: 38665795; PMCID: PMC11042448.
 22. Gkikas K, Svolos V, Hansen R, Russell RK, Gerasimidis K. Take-Home Messages from 20 Years of Progress in Dietary Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Ann Nutr Metab.* 2023;79(6):476-484. doi: 10.1159/000535007. Epub 2023 Nov 9. PMID: 37944498.
 23. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2013 Nov;145(5):970-7. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.050. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23912083; PMCID: PMC3805714.
 24. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gamborg M, Munkholm P. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a

- Danish inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2011 Dec;5(6):577-84. doi: 10.1016/j.crohns.2011.05.010. Epub 2011 Jun 28. PMID: 22115378.
25. Opstelten JL, Leenders M, Dik VK, Chan SS, van Schaik FD, Khaw KT, Luben R, Hallmans G, Karling P, Lindgren S, Grip O, Key TJ, Crowe FL, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Palli D, Masala G, Racine A, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Tjønneland A, Olsen A, Andersen V, Kaaks R, Katzke VA, Tumino R, Trichopoulou A, Siersema PD, Bueno-de-Mesquita HB, Hart AR, Oldenburg B. Dairy Products, Dietary Calcium, and Risk of Inflammatory Bowel Disease: Results From a European Prospective Cohort Investigation. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jun;22(6):1403-11. doi: 10.1097/MIB.0000000000000798. PMID: 27120568.
 26. Spehlmann ME, Begun AZ, Saroglou E, Hinrichs F, Tiemann U, Raedler A, Schreiber S. Risk factors in German twins with inflammatory bowel disease: results of a questionnaire-based survey. *J Crohns Colitis*. 2012 Feb;6(1):29-42. doi: 10.1016/j.crohns.2011.06.007. PMID: 22261525.
 27. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Apr;95(4):1008-13. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01942.x. PMID: 10763951.
 28. IBD in EPIC Study Investigators; Tjønneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, Hallmans G, Palmqvist R, Sjödin H, Hagglund G, Berglund G, Lindgren S, Grip O, Palli D, Day NE, Khaw KT, Bingham S, Riboli E, Kennedy H, Hart A. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*. 2009 Dec;58(12):1606-11. doi: 10.1136/gut.2008.169078. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19628674.
 29. Lu Y, Zamora-Ros R, Chan S, Cross AJ, Ward H, Jakszyn P, Luben R, Opstelten JL, Oldenburg B, Hallmans G, Karling P, Grip O, Key T, Bergmann MM, Boeing H, Overvad K, Palli D, Masala G, Khaw KT, Racine A, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Andersen V, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Tumino R, Trichopoulou A, Scalbert A, Riboli E, Hart AR. Dietary Polyphenols in the Aetiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis-A Multicenter European Prospective Cohort Study (EPIC). *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Dec;23(12):2072-2082. doi: 10.1097/MIB.0000000000001108. PMID: 28837515.
 30. Roberts CL, Rushworth SL, Richman E, Rhodes JM. Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013 May;7(4):338-41. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.004. Epub 2013 Jan 27. PMID: 23360575.

31. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am.* 2019 Dec;99(6):1051-1062. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.001. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31676047.
32. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;29(7):369-72. doi: 10.1155/2015/852723. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26125109; PMCID: PMC4610647.
33. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, Vogelsang H, Rutgeerts P, Colombel JF. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology.* 2002 May;122(5):1242-7. doi: 10.1053/gast.2002.32980. PMID: 11984510.
34. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27660341.
35. Cingoz O. Ustekinumab. *MAbs.* 2009 May-Jun;1(3):216-21. doi: 10.4161/mabs.1.3.8593. PMID: 20069753; PMCID: PMC2726595
36. Lightner AL, Edward V Loftus Jr, McKenna NP, Raffals LE. Vedolizumab in the Perioperative Management of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Drug Targets.* 2019;20(13):1317-1322. doi: 10.2174/1389450120666190325130142. PMID: 30914021.
37. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, Bernstein CN, Sandborn WJ. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Jan;15(1):17-24. doi: 10.1002/ibd.20608. PMID: 18668682.
38. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jul 1;11(7):769-784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009. Erratum in: *J Crohns Colitis.* 2017 Dec 4;11(12):1512. doi: 10.1093/ecco-

- jcc/jjx105. Erratum in: *J Crohns Colitis*. 2023 Jan 27;17(1):149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac104. PMID: 28513805.
39. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyne J, Jette N, Fiest KM, Frolkis T, Barkema HW, Rioux KP, Panaccione R, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan GG. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):996-1006. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.041. Epub 2013 Jul 27. PMID: 23896172.
 40. Toh JW, Stewart P, Rickard MJ, Leong R, Wang N, Young CJ. Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct 28;22(40):8892-8904. doi: 10.3748/wjg.v22.i40.8892. PMID: 27833380; PMCID: PMC5083794.
 41. Hashash JG, Elkins J, Lewis JD, Binion DG. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2024 Mar;166(3):521-532. doi: 10.1053/j.gastro.2023.11.303. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38276922.
 42. Lomer MCE, Wilson B, Wall CL. British Dietetic Association consensus guidelines on the nutritional assessment and dietary management of patients with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*. 2023 Feb;36(1):336-377. doi: 10.1111/jhn.13054. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35735908; PMCID: PMC10084145.
 43. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group; Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Gut*. 2021 Apr;70(4):1. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484corr1. PMID: 31562236; PMCID: PMC6872448.
 44. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, Warusavitarne J, Agrawal M, Allocca M, Atreya R, Battat R, Bettenworth D, Bis lenghi G, Brown SR, Burisch J, Casanova MJ, Czuber-Dochan W, de Groof J, El-Hussuna A, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gisbert JP, Sabino JG, Hanzel J, Holubar S, Iacucci M, Iqbal N, Kapizioni C, Karmiris K, Kobayashi T, Kotze PG, Luglio G, Maaser C, Moran G, Noor N, Papamichael K, Peros G, Reenaers C, Sica G, Sigall-Boneh R, Vavricka SR, Yanai H, Myreliid P, Adamina M, Raine T. ECCO Guidelines

- on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024 Oct 15;18(10):1531-1555. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae091. PMID: 38877997.
45. Godny L, Svolos V, Williams AJ, Czuber-Dochan W, Aloï M, Ibarra A, O'Hanlon DV, Dragoni G, Avni Biron I, Campmans-Kuijpers M, Collins P, Eder P, Pfeffer-Gik T, Jäghult S, Wall CL. Multidisciplinary Perinatal Care in IBD. *J Crohns Colitis*. 2023 May 3;17(5):663-680. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac189. PMID: 36541887.
 46. Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, Hébuterne X, Hvas CL, Joly F, Klek S, Krznaric Z, Ockenga J, Schneider S, Shamir R, Stadelova K, Bender DV, Wierdsma N, Weimann A. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2023 Mar;42(3):352-379. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.004. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36739756.
 47. Sood A, Ahuja V, Kedia S, Midha V, Mahajan R, Mehta V, Sudhakar R, Singh A, Kumar A, Puri AS, Tantry BV, Thapa BR, Goswami B, Behera BN, Ye BD, Bansal D, Desai D, Pai G, Yattoo GN, Makharia G, Wijewantha HS, Venkataraman J, Shenoy KT, Dwivedi M, Sahu MK, Bajaj M, Abdullah M, Singh N, Singh N, Abraham P, Khosla R, Tandon R, Misra SP, Nijhawan S, Sinha SK, Bopana S, Krishnaswamy S, Joshi S, Singh SP, Bhatia S, Gupta S, Bhatia S, Ghoshal UC. Diet and inflammatory bowel disease: The Asian Working Group guidelines. *Indian J Gastroenterol*. 2019 Jun;38(3):220-246. doi: 10.1007/s12664-019-00976-1. Epub 2019 Jul 27. Erratum in: *Indian J Gastroenterol*. 2019 Dec;38(6):558-559. doi: 10.1007/s12664-019-01013-x. Erratum in: *Indian J Gastroenterol*. 2020 Dec;39(6):627-628. doi: 10.1007/s12664-020-01112-0. PMID: 31352652; PMCID: PMC6675761.
 48. Day A, Wood J, Melton S, Bryant RV. Exclusive enteral nutrition: An optimal care pathway for use in adult patients with active Crohn's disease. *JGH Open*. 2019 Sep 10;4(2):260-266. doi: 10.1002/jgh3.12256. PMID: 32280775; PMCID: PMC7144766.
 49. Russell EE, Day AS, Dimitroff C, Trakman GL, Silva H, Bryant RV, Purcell L, Yao CK, Landorf E, Fitzpatrick JA. Practical application of the Crohn's disease exclusion diet as therapy in an adult Australian population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Mar;39(3):446-456. doi: 10.1111/jgh.16414. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38059536.
 50. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, Abreu MT, Kamm MA, Gibson PR, Gasche C, Silverberg MS, Mahadevan U, Boneh RS, Wine E, Damas OM, Syme G, Trakman GL, Yao CK, Stockhamer S, Hammami MB, Garces LC, Rogler G, Koutroubakis IE, Ananthakrishnan AN, McKeever L, Lewis JD. Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol. 2020 May;18(6):1381-1392. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.046. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32068150.
51. Ashton JJ, Gavin J, Beattie RM. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):80-89. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.020. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29398336.
 52. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 1;4(4):CD000542. doi: 10.1002/14651858.CD000542.pub3. PMID: 29607496; PMCID: PMC6494406.
 53. Abdalla MI, Sandler RS, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Anton K, Long MD. Prevalence and Impact of Inflammatory Bowel Disease-Irritable Bowel Syndrome on Patient-reported Outcomes in CCFA Partners. Inflamm Bowel Dis. 2017 Feb;23(2):325-331. doi: 10.1097/MIB.0000000000001017. PMID: 28092305.
 54. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, Russo PM, Cucchiara S. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun;4(6):744-53. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.010. Epub 2006 May 6. PMID: 16682258.
 55. Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, Missiou D, Garrick V, Cardigan T, Buchanan E, Barclay AR, McGrogan P, Russell RK. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Mar;37(6):622-9. doi: 10.1111/apt.12230. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23360085.
 56. Wall CL, Day AS, Gearry RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. World J Gastroenterol. 2013 Nov 21;19(43):7652-60. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7652. PMID: 24282355; PMCID: PMC3837264.
 57. Yang Q, Gao X, Chen H, Li M, Wu X, Zhi M, Lan P, Hu P. Efficacy of exclusive enteral nutrition in complicated Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 2017 Sep;52(9):995-1001. doi: 10.1080/00365521.2017.1335770. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28598298.
 58. Reznikov EA, Suskind DL. Current Nutritional Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Improving Clinical Remission Rates and Sustainability of Long-Term Dietary Therapies. Nutrients. 2023 Jan 28;15(3):668. doi: 10.3390/nu15030668. PMID: 36771373; PMCID: PMC9920576.
 59. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E,

- Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1179-207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24909831.
60. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut*. 2006 Mar;55(3):356-61. doi: 10.1136/gut.2004.062554. Epub 2005 Sep 14. PMID: 16162683; PMCID: PMC1856067.
 61. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1353-60. doi: 10.1097/MIB.000000000000110. PMID: 24983973.
 62. Duncan H, Buchanan E, Cardigan T, Garrick V, Curtis L, McGrogan P, Barclay A, Russell RK. A retrospective study showing maintenance treatment options for paediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission with EEN: supplemental enteral nutrition is better than nothing! *BMC Gastroenterol*. 2014 Mar 20;14:50. doi: 10.1186/1471-230X-14-50. PMID: 24645851; PMCID: PMC4234202.
 63. Yamamoto T, Shiraki M, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition to suppress postoperative Crohn's disease recurrence: a five-year prospective cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Mar;28(3):335-40. doi: 10.1007/s00384-012-1587-3. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23014978.
 64. Abdalla MI, Sandler RS, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Anton K, Long MD. Prevalence and Impact of Inflammatory Bowel Disease-Irritable Bowel Syndrome on Patient-reported Outcomes in CCFA Partners. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Feb;23(2):325-331. doi: 10.1097/MIB.0000000000001017. PMID: 28092305
 65. Zhan YL, Zhan YA, Dai SX. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clin Nutr*. 2018 Feb;37(1):123-129. doi: 10.1016/j.clnu.2017.05.019. Epub 2017 May 24. PMID: 28587774.
 66. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Consistent Prebiotic Effect on Gut Microbiota With Altered FODMAP Intake in Patients with Crohn's Disease: A Randomised, Controlled Cross-Over Trial of Well-

- Defined Diets. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 Apr 14;7(4):e164. doi: 10.1038/ctg.2016.22. PMID: 27077959; PMCID: PMC4855163.
67. Obih C, Wahbeh G, Lee D, Braly K, Giefer M, Shaffer ML, Nielson H, Suskind DL. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition*. 2016 Apr;32(4):418-25. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.025. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26655069.
 68. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, Lewis J, Stallworth A, Koch B, Eshee L, Mason D. Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Oct;59(4):516-21. doi: 10.1097/MPG.0000000000000449. PMID: 24897165.
 69. Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitte GM, Ma Y, Baldwin KR, Cave D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J*. 2014 Jan 16;13:5. doi: 10.1186/1475-2891-13-5. PMID: 24428901; PMCID: PMC3896778.
 70. Chiba M, Abe T, Tsuda H, Sugawara T, Tsuda S, Tozawa H, Fujiwara K, Imai H. Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World J Gastroenterol*. 2010 May 28;16(20):2484-95. doi: 10.3748/wjg.v16.i20.2484. PMID: 20503448; PMCID: PMC2877178.
 71. Brotherton CS, Taylor AG, Bourguignon C, Anderson JG. A high-fiber diet may improve bowel function and health-related quality of life in patients with Crohn disease. *Gastroenterol Nurs*. 2014 May-Jun;37(3):206-16. doi: 10.1097/SGA.0000000000000047. PMID: 24871666; PMCID: PMC4260718.
 72. Heaton KW, Thornton JR, Emmett PM. Treatment of Crohn's disease with an unrefined-carbohydrate, fibre-rich diet. *Br Med J*. 1979 Sep 29;2(6193):764-6. doi: 10.1136/bmj.2.6193.764. PMID: 519185; PMCID: PMC1596427.
 73. Ritchie JK, Wadsworth J, Lennard-Jones JE, Rogers E. Controlled multicentre therapeutic trial of an unrefined carbohydrate, fibre rich diet in Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Aug 29;295(6597):517-20. doi: 10.1136/bmj.295.6597.517. PMID: 2822203; PMCID: PMC1247426.
 74. Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023 Apr 14;29(14):2078-2100. doi: 10.3748/wjg.v29.i14.2078. Erratum in: *World J Gastroenterol*. 2023 Sep 21;29(35):5178-5179. doi: 10.3748/wjg.v29.i35.5178. PMID: 37122604; PMCID: PMC10130969.
 75. Abraham BP, Quigley EMM. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):769-782. doi: 10.1016/j.gtc.2017.08.003. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29173520.

76. Erol Doğan Ö, Karaca Çelik KE, Baş M, Alan EH, Çağın YF. Effects of Mediterranean Diet, Curcumin, and Resveratrol on Mild-to-Moderate Active Ulcerative Colitis: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2024 May 16;16(10):1504. doi: 10.3390/nu16101504. PMID: 38794742; PMCID: PMC11123867.