



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΝΟΣΟ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**"Η επίδραση της παχυσαρκίας στην πρόγνωση και πορεία των
ασθενών με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου σε
πληθυσμό της Θεσσαλίας"**

Χριστίνα Δ. Κατέρη

Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής
Καψωριτάκης Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Οικονόμου Κωνσταντίνος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογίας

Λάρισα 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΝΟΣΟ**

**"The Impact of Obesity on the Prognosis and Course of Patients
with Inflammatory Bowel Disease in a population of Thessaly,
Greece."**

Larisa 2017

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
1.1 Παχυσαρκία: Ορισμός και Επιδημιολογία.....	10
1.2 Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσοι	11
1.2.1 Επιδημιολογία	11
1.2.2 Αιτιοπαθογένεια	12
1.2.3 Κλινική εικόνα	13
1.2.4 Αντιμετώπιση	14
1.3 Σχέση παχυσαρκίας με τις ΙΦΝΕ	14
1.3.1 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας στις ΙΦΝΕ	14
1.3.2 Αιτιολογική συσχέτιση παχυσαρκίας και ΙΦΝΕ	15
1.4 Η παχυσαρκία ως προγνωστικός παράγοντας νοσημάτων.....	16
1.5 Η παχυσαρκία ως προγνωστικός παράγοντας στις ΙΦΝΕ	17
1.5.1 Η παχυσαρκία ως θετικός προγνωστικός παράγοντας	17
1.5.2 Η παχυσαρκία ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας.....	18
1.5.3 Η παχυσαρκία ως παράγοντας ανεξάρτητος της πορείας της νόσου	20
1.6 Η παχυσαρκία στις παιδιατρικές ΙΦΝΕ	22

1.7 Παχυσαρκία και Φάρμακα στις ΙΦΝΕ	24
1.7.1 Παχυσαρκία και αζαθειοπρίνη	24
1.7.2 Παχυσαρκία και αντι-TNF παράγοντες	25
1.8 Παχυσαρκία και χειρουργική παρέμβαση στις ΙΦΝΕ.....	25
1.8.1 Αύξηση περιεγχειρητικής νοσηρότητας.....	26
1.8.2 Περιεγχειρητική νοσηρότητα ανεξάρτητη βάρους σώματος.....	28
1.9 ΙΦΝΕ και χειρουργική αντιμετώπιση παχυσαρκίας.....	29
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	31
2.1 Σκοπός.....	31
2.2 Πληθυσμός μελέτης	31
2.3 Μέθοδος	32
2.3.1 Προσδιορισμός Παχυσαρκίας.....	33
2.3.2 Στατιστική Ανάλυση	34
2.4 Αποτελέσματα	35
2.5 Συζήτηση.....	48
2.6 Συμπεράσματα.....	51
3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	53
4. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	58

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η παχυσαρκία είναι μια προφλεγμονώδης κατάσταση που παρατηρείται σήμερα και στα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Παρ' όλα αυτά οι υπάρχουσες μελέτες για τη συσχέτιση της με την πορεία των νοσημάτων αυτών έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Στόχος: Η μελέτη της επίδρασης της παχυσαρκίας στην εξέλιξη της διαγνωσμένης ΙΦΝΕ.

Μέθοδος: Εκατό τρεις ασθενείς με Νόσο Crohn (NC) ή Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ) απάντησαν σε ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τη νόσο τους (είδος, εντόπιση, έκταση, αντιμετώπιση, νοσηλείες, χειρουργεία) αλλά και τη σωματική τους διάπλαση. Χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) και ο λόγος περιμέτρου μέσης προς αυτή των ισχίων (χαρακτηρίζοντας την παχυσαρκία «σπλαγγχνική»). Βαριά νόσος χαρακτηρίστηκε η νόσος που χρειάστηκε χειρουργείο, ήταν εκτεταμένη, οδηγούσε συχνά τον ασθενή στα επείγοντα ή εξωτερικά ιατρεία (ΤΕΠ/ΕΙ) ή σε νοσηλεία, είχε διάρκεια μεγαλύτερη της διάμεσης τιμής (6 χρόνια) και απαιτούσε ενισχυμένο θεραπευτικό σχήμα.

Αποτελέσματα: Το 11,7% ήταν παχύσαρκοι κατά BMI και το 34% υπέρβαροι. Οι ασθενείς με ΕΚ φάνηκε να πάσχουν συχνότερα από σπλαγγχνική παχυσαρκία σε σχέση με τους ασθενείς με NC (50 και 27,3% αντίστοιχα, $p=0,049$), αλλά έπασχαν σπανιότερα από βαριά νόσο (6,6 και 30,1% αντίστοιχα, $p=0,01$). Δεν υπήρχε κάποια συσχέτιση της βαρύτητας της νόσου με την παχυσαρκία σε καμία από τις δύο νόσους. Το 86% των νορμοβαρών πασχόντων από NC χρειάστηκαν συνδυασμό 4 κατηγοριών φαρμάκων ή χρήση κορτικοστεροειδών συγκριτικά με το 65% των υπολοίπων ομάδων βάρους ($p=0,067$). 33% των παχύσαρκων πασχόντων από NC επισκέπτονταν τα ΤΕΠ/ ΕΙ συχνά έναντι 66% των υπολοίπων ομάδων βάρους (κατά BMI) ($p=0,078$), ενώ στην ΕΚ από τους 3 παχύσαρκους ασθενείς κανείς δεν επισκεπτόταν συχνά τα ΤΕΠ/ ΕΙ έναντι 59% των υπολοίπων ομάδων βάρους ($p=0,09$).

Συμπέρασμα: Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την πορεία και την πρόγνωση των ασθενών με ΙΦΝΕ. Οι νορμοβαρείς ασθενείς τείνουν να έχουν μεγαλύτερη ανάγκη για επιθετικότερη θεραπεία σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες BMI, ενώ οι παχύσαρκοι τείνουν να επισκέπτονται σπανιότερα τα ΤΕΠ/ΕΙ.

Λέξεις- κλειδιά: Παχυσαρκία, Δείκτης Μάζας Σώματος, Νόσος Crohn, Ελκώδης κολίτιδα, Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου

ABSTRACT

Background: Obesity is a proinflammatory state which occurs nowadays in Inflammatory Bowel Diseases (IBD) too. However, previous studies of the correlation between obesity and the course of those diseases have mixed results.

Aim: The study of the impact of obesity on the evolution of diagnosed IBD.

Methods: One hundred and three patients with Crohn's Disease (CD) or Ulcerative Colitis (UC) completed a questionnaire on their disease (type, location, extension, therapy, health care utilization, surgery) and their anthropometric characteristics. Body Mass Index (BMI) was used as indicator of obesity whereas waist to hip ratio was used as indicator of visceral obesity. Severe disease was named the one that was accompanied with surgery, was extended, led to often health care utilization, had duration above the mean 6 years and required combined treatment with more than 3 categories of medication or corticosteroid use.

Results: Obese patients were 11.7% of the sample, while 34% were overweight. Those with UC were more frequently viscerally obese than those with CD (50 and 27.3% respectively, $p=0,049$) but the first suffered more rarely from a severe type of disease (6.6 και 30.1% respectively, $p=0.01$). There was not a correlation between the severity of the disease and obesity for either type of IBD. 86% of CD patients with normal body weight needed a combination of 4 categories of medication or corticosteroid use compared to a 65% of the rest types of body weight ($p=0,067$). 33% of obese patients with CD used health care often as opposed to 66% of the rest types of body weight ($p=0,078$), whereas of the 3 obese patients with UC no one used health care often as opposed to 59% of the rest types of body weight ($p=0,09$).

Conclusion: No important correlation between obesity and the course and prognosis of IBD was observed. Normal weighted patients (according to their BMI) tend to necessitate a more aggressive treatment compared to the rest types of body weight, while the health care utilization among the obese was less often.

Keywords: Obesity, Body Mass Index, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Inflammatory Bowel Disease

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη συγκεκριμένη ερευνητική μεταπτυχιακή εργασία μελετάται η επίδραση της παχυσαρκίας στην πρόγνωση και πορεία των ασθενών με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Ο πληθυσμός της μελέτης είναι ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου από όλη τη Θεσσαλία που παρακολουθούνται στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Η παχυσαρκία, όπως ορίζεται με βάση το Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI), περιγράφεται σήμερα ως μια σταθερά αυξανόμενη πανδημία. Σύμφωνα με κάποιες αμερικανικές μελέτες μάλιστα αυτή η αύξηση μπορεί να οδηγήσει και σε ελάττωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Σύμφωνα με παγκόσμια δεδομένα, 2,1 δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι το 2013 τόσο σε αναπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες χώρες, αν και το 64% των παχύσαρκων παρατηρούνται στις ανεπτυγμένες χώρες, με κύριο εκπρόσωπο τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ). Το 36,9% των ανδρών το 2013 ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και αντίστοιχα το 38% των γυναικών παγκοσμίως [1]. Η πανδημία αυτή δεν αφορά μόνο τους ενήλικες αλλά και τα παιδιά και τους εφήβους. Στις ΗΠΑ την περίοδο 2011- 2012 αναφέρεται ότι το 31,8% των νέων έως και 19 ετών ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι [2]. Πρόκειται δηλαδή για μια παγκόσμια απειλή για την υγεία η οποία έχει παγκοσμίως κόστος έως και 2 τρισεκατομμύρια αμερικανικά δολάρια, τόσο για τη διαχείριση της ίδιας όσο και των επιπλοκών της [3].

Στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ) ανήκουν κυρίως η νόσος του Crohn (NC) και η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ). Αυτή η κατηγορία γαστρεντερολογικών νοσημάτων είναι μια οντότητα με σημαντικά αυξανόμενη επίπτωση με την πάροδο των ετών και εμφανίζεται παγκοσμίως, κυρίως όμως σε χώρες με Δυτικό τρόπο ζωής. Ο Καναδάς και η Ευρώπη (κυρίως η Βόρεια) έχουν τη μεγαλύτερη επίπτωση και επιπολασμό των νόσων αυτών [4]. Πρόκειται δηλαδή για νοσήματα που παρατηρούνται ολοένα και περισσότερο και, καθώς επηρεάζουν σημαντικά τον τρόπο και την ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν, κρίνεται αναγκαία η διερεύνηση μεθόδων διαχείρισής τους. Γι' αυτό και αποτελούν συχνό αντικείμενο μελέτης από την ιατρική κοινότητα.

Η σχέση της παχυσαρκίας με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι ένα ζήτημα υπό διερεύνηση το οποίο συζητείται σχετικά συχνά αλλά χωρίς να έχουν δοθεί ξεκάθαρες απαντήσεις. Παρόλο που παλαιότερα οι ασθενείς με ΙΦΝΕ θεωρούνταν άτομα με φυσιολογικό ή και μειωμένο σωματικό βάρος που χάνουν ακόμα περισσότερο βάρος στην πορεία της νόσου τους, νεότερα δεδομένα έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία παρατηρείται και στους συγκεκριμένους ασθενείς και μάλιστα σημειώνεται σημαντική αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας και στους ασθενείς αυτούς με την πάροδο των ετών [5]. Σύμφωνα με μια πορτογαλική μελέτη [6], πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών με

ΙΦΝΕ φαίνεται ότι είναι υπέρβαροι, ενώ σε μια σκωτσέζικη μελέτη [7] φαίνεται ότι 18% των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι παχύσαρκοι και το 52% αυτών με NC είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Παρόμοια δεδομένα αναφέρονται και στους παιδιατρικούς ασθενείς [8,9]. Παρ' όλα αυτά, οι μελέτες αυτές για τις περιπτώσεις παιδιών συμφωνούν ότι απαιτούνται περισσότερες έρευνες για να μελετηθεί η επιρροή της παχυσαρκίας στην εξέλιξη της εγκατεστημένης ελκώδους κολίτιδας ή νόσου Crohn. Προκύπτει επομένως το συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία ως πανδημία έχει επηρεάσει και αυτή την κατηγορία ασθενών. Από τα συμπεράσματα όμως από τις διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για την ανάλυση της μεταξύ τους συσχέτισης φαίνεται ότι δεν υπάρχει ομοφωνία. Υπάρχουν δηλαδή αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση της παχυσαρκίας στην πορεία αυτής της κατηγορίας νοσημάτων.

Αφενός, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) συμβάλλει στην καλύτερη πορεία και πρόγνωση της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. Οι Suibhne et al. [10] συμπέραναν στην έρευνά τους ότι το υψηλότερο BMI σχετιζόταν με λιγότερο ενεργή νόσο του Crohn και μικρότερο αριθμό λευκοκυττάρων, υποδηλώνοντας έτσι σταθερότητα της νόσου, αλλά και με υψηλότερα επίπεδα CRP. Σύμφωνα με τους Flores et al. [11], η παχυσαρκία σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με πιο ήπια πορεία των ΙΦΝΕ. Οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΙΦΝΕ, δηλαδή, σε σχέση με τους μη παχύσαρκους λάμβαναν σπανιότερα θεραπεία με αντι- TNF παράγοντα, υποβάλλονταν σπανιότερα σε εγχείρηση και χρειάζονταν σπανιότερα νοσηλεία. Σε μια μελέτη συσχέτισης της παχυσαρκίας με την ελκώδη κολίτιδα φαίνεται ότι υπάρχει μια τάση ο υψηλός Δείκτης Μάζας Σώματος να επιδρά θετικά στην πρόγνωση της νόσου, ενώ ο χαμηλός BMI σχετιζόταν με πιο σοβαρή νόσο [12].

Αφετέρου, υπάρχουν μελέτες που καταλήγουν στο αντίθετο συμπέρασμα, ότι δηλαδή ο αυξημένος BMI επηρεάζει αρνητικά την εξέλιξη των ΙΦΝΕ. Σε μια γαλλική μελέτη για παράδειγμα, παρατηρήθηκε ότι η παχυσαρκία στη νόσο του Crohn συνδέεται με συχνότερες περιπρωκτικές επιπλοκές και πιο έντονη ετήσια δραστηριότητα της νόσου [13]. Αντίστοιχα, οι Hass et al. [14] κατέληξαν ότι οι υπέρβαροι ασθενείς με νόσο του Crohn είχαν ανάγκη για χειρουργική επέμβαση σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα αλλά και για πιο επιθετική θεραπεία. Οι Nascimento et al. [15] σημειώνουν ομοίως αρνητική συσχέτιση του αυξημένου σωματικού βάρους με τη νόσο του Crohn και παρατηρούν επίσης ότι αυτή αφορά συχνότερα ασθενείς με νόσο του Crohn σε σχέση με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Υπάρχουν και άλλες μελέτες που συσχετίζουν το αυξημένο BMI με περιορισμένη απόκριση σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα όπως το infliximab [16].

Τέλος, νεότερες μελέτες [17, 18] καταλήγουν ότι η παχυσαρκία δεν επηρεάζει την πορεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου όσον αφορά την ανάγκη για χειρουργεία ή νοσηλείες.

Φαίνεται δηλαδή ότι υπάρχει διχογνωμία στο θέμα της επιρροής της παχυσαρκίας στην πορεία των νόσων αυτών και παρ' όλο που παλαιότερα υπήρχε η άποψη ότι δεν υπάρχουν παχύσαρκοι ασθενείς με ΙΦΝΕ, πλέον φαίνεται ότι όχι μόνο υπάρχουν αλλά συζητείται και το ενδεχόμενο αυτό το πλεονάζον

σωματικό βάρος να βοηθά στην εξέλιξη της νόσου. Με αυτή τη μελέτη, στόχος είναι να προστεθούν και νέα δεδομένα σε αυτή την αμφιλεγόμενη υπόθεση με σκοπό να υπάρχει πιο ξεκάθαρη κατεύθυνση στη διαχείριση του σωματικού βάρους στις ΙΦΝΕ.

Με αυτή την ερευνητική εργασία αναμένεται να προκύψει η επίδραση του αυξημένου σωματικού βάρους στην εξέλιξη της διαγνωσμένης ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντερικής νόσου. Τίθεται σαν αρχική υπόθεση ότι οι παχύσαρκοι και οι υπέρβαροι ασθενείς που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn έχουν πιο βαριά εικόνα και πορεία της νόσου τους σε σχέση με τους νορμοβαρείς ασθενείς με την αντίστοιχη νόσο και η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους δυσχεραίνεται από αυτή την διαφορά ως προς το βάρος σώματός τους. Εάν αποδειχθεί αυτή η υπόθεση, τότε θα πρέπει οι ασθενείς αυτοί οι οποίοι υπερβαίνουν το φυσιολογικό για τα δεδομένα τους βάρος σώματος να καθοδηγηθούν για απώλεια βάρους με υιοθέτηση νέων και υγιεινών διατροφικών συνηθειών αλλά και σωματικής άσκησης στην καθημερινή τους ζωή.

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Παχυσαρκία: Ορισμός και Επιδημιολογία

Η παχυσαρκία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) [19] είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική ή υπέρμετρη συσσώρευση λίπους που μπορεί να επιδεινώσει την υγεία ενός ατόμου. Για να καθοριστεί αν ένας ενήλικας είναι φυσιολογικού βάρους ή όχι χρησιμοποιείται ένας δείκτης βάρους προς ύψος που ονομάζεται Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) και ο οποίος ορίζεται ως βάρους (σε χιλιόγραμμα, kg) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα, m²). Ένας ενήλικας χαρακτηρίζεται νορμοβαρής όταν έχει BMI από 18,50 έως 24,99 kg/m², υπέρβαρος όταν έχει BMI μεταξύ 25 και 29,99 kg/m², παχύσαρκος με BMI ανώτερο ή ίσο του 30 kg/m² και λιποβαρής με BMI κάτω του 18,50. Καθώς συχνά ο BMI δεν είναι ενδεικτικός σπλαγχνικής παχυσαρκίας, η οποία συμμετέχει στο μεταβολικό σύνδρομο και είναι παράγοντας κινδύνου για διάφορα νοσήματα μεταξύ των οποίων και νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος, χρησιμοποιείται και ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς περίμετρο λεκάνης σε εκατοστά για να αξιολογηθεί η κατανομή του λίπους. Τα όρια του λόγου αυτού διαφέρουν ανάμεσα στις διάφορες χώρες και οργανισμούς [20]. Σύμφωνα όμως με τον ΠΟΥ, λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο λεκάνης πάνω από 0,90 στους άντρες και πάνω από 0,85 στις γυναίκες υποδηλώνει σημαντικά αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών, όπως και περίμετρος μέσης μεγαλύτερη των 94 εκατοστών για τους άντρες και των 80 εκατοστών για τις γυναίκες.

Η παχυσαρκία αποτελεί μια πανδημία με ολοένα και αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης. Σύμφωνα με αμερικανικές μελέτες, αν δε γίνει κάποια δραστική παρέμβαση, υπάρχει κίνδυνος στο μέλλον να καθιστά αιτία για ελάττωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Σύμφωνα με παγκόσμια δεδομένα, υπήρχε σημαντική αύξηση του αριθμού των παχύσαρκων από το 1980 έως και το 2013. Πιο συγκεκριμένα, από 921 εκατομμύρια το 1980, οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι αυξήθηκαν σε 2,1 δισεκατομμύρια το 2013. Το 36,9% των ανδρών και το 38% των γυναικών παγκοσμίως, τόσο σε αναπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες χώρες, υπολογίστηκαν, δηλαδή, να έχουν BMI πάνω από 25 kg/m². Αντίστοιχα αυξημένα είναι και τα ποσοστά των παιδιών και εφήβων που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα ανά τον κόσμο: 23,8% των αγοριών και 22,6% των κοριτσιών στις αναπτυγμένες χώρες και 12,9% και 13,4% αντίστοιχα στις αναπτυσσόμενες. Η χώρα με το μεγαλύτερο ποσοστό παχυσαρκίας είναι οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (13% των παχύσαρκων) και ακολουθούν η Ινδία και η Κίνα με συνολικό ποσοστό 15% [1]. Στις ΗΠΑ το 2011- 2012 ο επιπολασμός της παχυσαρκίας υπολογίστηκε ότι ήταν 16,9% στα παιδιά και στους νέους έως 19 ετών και 34,9% στους ενήλικες [2]. Όσον αφορά την παιδική παχυσαρκία μάλιστα, σύμφωνα με τον ΠΟΥ [21], 41 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών ήταν

υπέρβαρα ή παχύσαρκα το 2014. Πρόκειται δηλαδή για μια παγκόσμια απειλή που αποτελεί συχνό αντικείμενο ερευνών και προσπαθειών αντιμετώπισής της καθώς είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για διάφορα νοσήματα όπως καρδιαγγειακά συμβάματα, σακχαρώδη διαβήτη, παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος, κάποιους τύπους καρκίνου και κάποιες παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος [21, 12]. Η απειλή αυτή υπολογίζεται ότι κοστίζει για τη διαχείριση της ίδιας και των επιπλοκών της έως και 2 τρισεκατομμύρια αμερικανικά δολάρια παγκοσμίως [3]. Πιο συγκεκριμένα στην Ευρώπη, σύμφωνα με μια μελέτη [22], περίπου το 0,09- 0,61% του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος ευρωπαϊκών χωρών δαπανάται για λόγους σχετιζόμενους με την παχυσαρκία, δηλαδή περίπου 10 δισεκατομμύρια ευρώ.

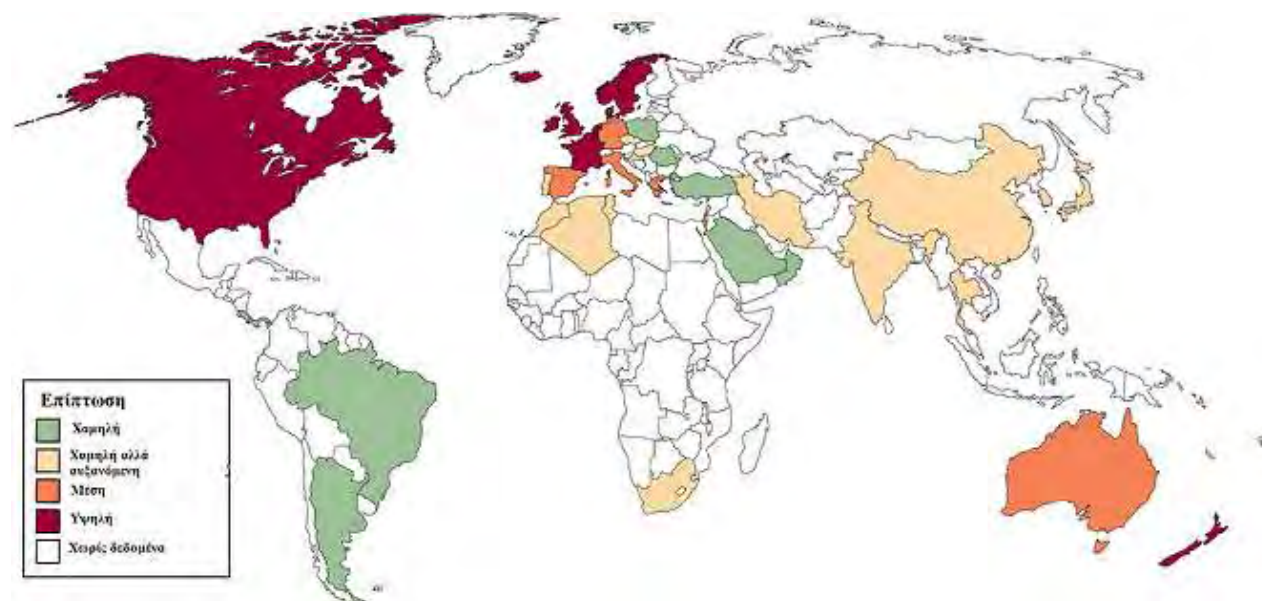
1.2 Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσοι

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ) που θα μελετηθούν στην παρούσα ερευνητική εργασία είναι η νόσος του Crohn (NC) και η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ). Πρόκειται για χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου για την ΕΚ και ολόκληρου του τοιχώματος του πεπτικού σωλήνα για τη NC που παρουσιάζουν εξάρσεις και υφέσεις.

1.2.1 Επιδημιολογία

Οι ΙΦΝΕ παρουσιάζουν σημαντικά αυξανόμενη επίπτωση με την πάροδο των ετών. Εμφανίζονται παγκοσμίως αλλά κυρίως σε χώρες με Δυτικό τρόπο ζωής. Ο Καναδάς και η Βόρεια Ευρώπη έχουν τη μεγαλύτερη επίπτωση των νόσων αυτών με 19,2 νέα περιστατικά ΕΚ ανά 100.000 κατοίκους και 20,2 νέα περιστατικά NC ανά 100.000 στον Καναδά, 24,3 νέα περιστατικά ΕΚ ανά 100.000 κατοίκους στην Ισλανδία και 10,6/ 100.000 NC στο Ηνωμένο Βασίλειο [4]. Όσον αφορά την κατανομή της επίπτωσης της νόσου στην Ευρώπη, αναφέρεται ότι υπερτερεί η επίπτωση και της ΕΚ και της NC στη Βόρεια Ευρώπη (11,8/ 100000 για ΕΚ και 6,3/ 100.000 για NC στη Βόρεια σε σχέση με 8,7 για ΕΚ και 3,6/ 100.000 για NC στη Νότια) (Εικόνα 1). Στην Κεντρική Ελλάδα αναφέρονται σύμφωνα με μία μελέτη 11,2 νέα περιστατικά ΕΚ ανά 100.000 κατοίκους [23]. Στη Βόρεια Αμερική η NC παρουσιάζει σύμφωνα με δεδομένα επιπολασμό 44- 201/ 100.000 κατοίκους ενώ η ΕΚ 37,5- 238/ 100.000. Υπολογίζεται ότι πάνω από 1.300.000 κάτοικοι των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ) πάσχουν από ΙΦΝΕ. Αντίστοιχα, στην Ευρώπη υπολογίζεται ότι πάσχουν 1.000.000 κάτοικοι από NC και 1.400.000 από ΕΚ. Ένα ποσοστό 7- 20% όλων των περιστατικών με ΙΦΝΕ θεωρείται ότι αφορούν

παιδιά. Συνηθέστερα η NC αναφέρεται ότι εμφανίζεται σε ηλικίες 20 με 30 ετών ενώ η ΕΚ σε ηλικίες 30 με 40 ετών [24].



Εικόνα 1. Παγκόσμιος χάρτης της επίπτωσης των ΙΦΝΕ: με κόκκινο σημειώνεται η ετήσια επίπτωση πάνω από 10/ 100000, με πορτοκαλί ετήσια επίπτωση 5- 10/ 100000, με πράσινο επίπτωση κάτω από 5/ 100000, με κίτρινο χαμηλή επίπτωση που παρουσιάζει όμως αύξηση. Απουσία χρώματος υποδηλώνει ανεπάρκεια δεδομένων. (Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology 2011; 140: 1786)

1.2.2 Αιτιοπαθογένεια

Για την εκδήλωση των ΙΦΝΕ δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία. Θεωρούνται νοσήματα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Στην εκδήλωση των νοσημάτων αυτών εμπλέκονται περιβαλλοντικοί, γενετικοί, μικροβιακοί αλλά και ανοσολογικοί παράγοντες. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες ανήκουν το κάπνισμα, η διατροφή, φάρμακα όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και ψυχογενείς παράγοντες. Θεωρείται ότι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ, καθώς έχει παρατηρηθεί σημαντικά μειωμένη βιοποικιλότητα και αστάθεια στο μικροβίωμα του εντέρου ασθενών με ΙΦΝΕ συγκριτικά με υγιείς πληθυσμούς. Οι μελέτες για την παθογένειά τους επικεντρώνονται επίσης στην ανοσιακή απάντηση του εντερικού βλεννογόνου και ιδιαίτερα στην απόκριση των Τ λεμφοκυττάρων, έχοντας καταλήξει στην άποψη ότι η φλεγμονώδης απάντηση του εντέρου είναι διαφορετική μεταξύ των

δύο αυτών νόσων. Στη φλεγμονώδη απάντηση στη NC φαίνεται να συμμετέχουν τα Th1 βοηθητικά κύτταρα ενώ στην ΕΚ παρατηρείται Th2 απόκριση. Στις ΙΦΝΕ φαίνεται επίσης να συμμετέχουν και Th17 βοηθητικά κύτταρα. Παρ' όλα αυτά νέες έρευνες συνεχίζονται για να δοθεί περισσότερο φως στην αιτιοπαθογένεια αυτής της κατηγορίας νοσημάτων [25].

1.2.3 Κλινική εικόνα

I. Ελκώδης Κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Η φλεγμονή προσβάλλει σχεδόν πάντα το βλεννογόνο του ορθού και επεκτείνεται κεντρικότερα και μπορεί να προσβάλλει κατά συνέχεια ιστού όλο το βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Τα βασικά συμπτώματα της ΕΚ είναι η διάρροια που συνήθως συνοδεύεται από αποβολή αίματος ή βλέννης ή βλεννοπυώδους εξιδρώματος και το κοιλιακό άλγος που συνήθως υποχωρεί μετά την κένωση. Μπορεί να συνυπάρχουν και συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετός, ανορεξία, ναυτία και συμπτώματα της συνυπάρχουσας αναιμίας όπως αδυναμία, καταβολή. Στις πιθανές επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνονται η εντερική διάτρηση, το τοξικό megacolon, μαζική αιμορραγία, καλοήθης στένωση του παχέος εντέρου και πιθανή ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου.

II. Νόσος Crohn

Η νόσος του Crohn μπορεί να εκδηλώνεται σε οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα. Στο 80% των περιπτώσεων εμφανίζεται στο λεπτό έντερο συνήθως στον τελικό ειλεό, ενώ στο 1/3 αυτών εμφανίζεται αποκλειστικά στον ειλεό. Σχεδόν στους μισούς ασθενείς υπάρχει ταυτόχρονη προσβολή του ειλεού και του παχέος εντέρου, ενώ στο 20% αυτών η νόσος εντοπίζεται μόνο στο παχύ έντερο. Στο 30% υπάρχει περιπρωκτική νόσος και σπανιότερα μπορεί να προσβάλλει το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα από τη στοματική κοιλότητα έως και το δωδεκαδάχτυλο και σπανιότερα τη νήστιδα. Συνηθέστερα συμπτώματα είναι διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετός, αίμα από το ορθό, περιπρωκτικές βλάβες. Πιθανές επιπλοκές της NC είναι αποφρακτικός ειλεός, εντερική διάτρηση, αποστήματα, συρίγγια, νεφρική βλάβη, τοξικό megacolon, καρκίνος του πεπτικού σωλήνα.

III. Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Ένα μεγάλο κεφάλαιο στην κλινική εικόνα αυτών των νοσημάτων είναι και οι εξωεντερικές τους εκδηλώσεις οι οποίες επηρεάζουν επίσης σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Αυτές μπορεί να είναι από το ερειστικό σύστημα, περιλαμβάνοντας περιφερική- εντεροπαθητική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ιερολαγονίτιδα, υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια, από το δέρμα

με οζώδες ερύθημα ή γαγγραινώδες πυόδερμα, από τα αγγεία με αγγειίτιδες ή θρομβοεμβολικά επεισόδια, αναιμία, από τους οφθαλμούς με ιρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, επισκληρίτιδα, από το ήπαρ και τα χολαγγεία, με σκληρυντική χολαγγειίτιδα, καρκίνο χοληφόρων, κίρρωση, αμυλοείδωση, πιθανή συμμετοχή και του παγκρέατος με παγκρεατίτιδες ή και των πνευμόνων με διάμεση πνευμονοπάθεια, χρόνια βρογχίτιδα και άλλες σπανιότερες παθήσεις. Συχνά επίσης συνυπάρχει και νεφρολιθίαση [26].

1.2.4 Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των νόσων αυτών μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική και πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό και η ακριβής δοσολογία τους, η έναρξη και η διάρκεια χρήσης τους και η πιθανή αντικατάστασή τους πρέπει να αποφασιστεί και να προσαρμοστεί ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Παρομοίως και η ανάγκη και ο κατάλληλος χρόνος για εφαρμογή χειρουργικής αντιμετώπισης. Κάποιες φορές συστήνεται να συνοδεύεται και συμπτωματική φαρμακευτική αντιμετώπιση, ψυχιατρική υποστήριξη αλλά και, όταν χρειάζεται, διατροφική υποστήριξη. Οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στις ΙΦΝΕ είναι: τα κορτικοστεροειδή, τα αντιβιοτικά (συνήθως μετρονιδαζόλη, σιπροφλοξασίνη), σουλφασαλαζίνη, ανάλογα σουλφασαλαζίνης (συνηθέστερα μεσαλαμίνη), ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη) και οι νεότεροι «βιολογικοί» ή αντι-TNF (έναντι του παράγοντα νέκρωσης όγκου) παράγοντες στους οποίους περιλαμβάνονται το infliximab, το adalimumab και το certolizumab ή, τέλος, και το νεότερο μονοκλωνικό αντίσωμα vedolizumab [26, 27].

1.3 Σχέση παχυσαρκίας με τις ΙΦΝΕ

1.3.1 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας στις ΙΦΝΕ

Όπως αναφέρθηκε, παρουσιάζεται μια σταθερή αύξηση στη συχνότητα τόσο της παχυσαρκίας όσο και της ΕΚ και της ΝΚ. Αν και δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να εστιάζουν στον επιπολασμό της εμφάνισης παχυσαρκίας στον πληθυσμό των ασθενών με ΙΦΝΕ, φαίνεται από διάφορες μελέτες παρατήρησης τόσο σε ενήλικο πληθυσμό όσο και σε παιδιά ότι ο επιπολασμός των υπέρβαρων και των παχύσαρκων ασθενών με ΙΦΝΕ δε διαφέρει ιδιαίτερα σε σχέση με τον αντίστοιχο στον υγιή πληθυσμό. Η παχυσαρκία πρόκειται δηλαδή για μια κατάσταση που απασχολεί σημαντικό ποσοστό και ασθενών με ΙΦΝΕ, γεγονός που καταρρίπτει την παλαιότερη αντίληψη ότι οι νοσούντες από αυτές τις νόσους ήταν πάντα νορμοβαρείς ή και λιποβαρείς [5-11, 17]. Σύμφωνα με μια πορτογαλική μελέτη που έγινε σε ασθενείς με ΝΚ [6], η πιο συχνή μορφή δυσθρεψίας ήταν το υπερβάλλον σωματικό βάρος,

χαρακτηριστικό που παρατηρήθηκε σε περισσότερο από το 1/3 των ασθενών. Πρέπει βέβαια να αναφερθεί και ότι στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε και ότι οι πάσχοντες από NC ζούσαν πιο καθιστική ζωή σε σχέση με την υγιή ομάδα ελέγχου, γεγονός που πιθανόν να συνέβαλε και στο αυξημένο σωματικό τους βάρος. Αντίστοιχα και σε μια πιο πρόσφατη μελέτη με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, φαίνεται ότι 71,9% των ασθενών με ΙΦΝΕ είχαν BMI ανώτερο του φυσιολογικού και 31,5% ήταν παχύσαρκοι. Οι μελετητές παρατήρησαν επίσης ότι ένα μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών (1,8%) ήταν λιποβαρείς [17]. Υπάρχει από την άλλη πλευρά και μια μεταανάλυση που καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τόσο οι ασθενείς με ΕΚ όσο και εκείνοι με NC είχαν χαμηλότερο BMI σε σχέση με την υγιή ομάδα ελέγχου [28]. Και στους παιδιατρικούς όμως ασθενείς με ΙΦΝΕ παρατηρείται ανάλογο φαινόμενο. Περίπου 1/5 των παιδιατρικών ασθενών με NC και 1/3 αυτών με ΕΚ φαίνεται να είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, ενώ συνολικά για τις ΙΦΝΕ ο επιπολασμός των υπέρβαρων ή παχύσαρκων παιδιών φαίνεται να είναι 23,6% [9]. Σε μια αντίστοιχη, αλλά με μικρότερο δείγμα, μελέτη στην Πολωνία [8], ο επιπολασμός των παιδιών με πρωτοδιαγνωσθείσα ΙΦΝΕ που ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα ήταν 8,4%, χαμηλότερος δηλαδή σε σχέση με τις ΗΠΑ και τη Δυτική Ευρώπη. Αναφέρεται επίσης και αυξημένος (τριπλάσιος) κίνδυνος υπερβάλλοντος σωματικού βάρους στα παιδιά με ΕΚ σε σχέση με εκείνα που πάσχουν από NC.

1.3.2 Αιτιολογική συσχέτιση παχυσαρκίας και ΙΦΝΕ

Υπάρχουν μελέτες που ασχολούνται με το αν και κατά πόσο η παχυσαρκία μπορεί να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση κάποιας από αυτές τις νόσους. Οι Chan et al. [29] στη μελέτη τους κατέληξαν ότι η παχυσαρκία όπως ορίζεται με βάση το BMI δε σχετίζεται με την εμφάνιση νέων περιστατικών ΕΚ ή ΝC. Σημειώνεται όμως ότι η μελέτη αυτή αφορούσε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (μέση ηλικία 50- 53 ετών), γεγονός σημαντικό καθώς τα νοσήματα αυτά συνήθως εμφανίζονται σε μεγάλο ποσοστό σε νεότερες ηλικίες. Παρατηρείται επίσης ότι δεν υπήρχαν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις BMI, μη λαμβάνοντας έτσι υπόψη τα επίπεδα BMI σε μικρότερη ηλικία ή πιθανές σημαντικές μεταβολές του βάρους στην πορεία της ζωής των ασθενών, χαρακτηριστικά που μπορεί πιθανόν να επιτείνουν τη δημιουργία φλεγμονώδους περιβάλλοντος. Από την άλλη, σε μια προοπτική μελέτη σε 111498 γυναίκες στις ΗΠΑ [30], αξιολογώντας την παχυσαρκία με τη χρήση τόσο του BMI όσο και του λόγου περιμέτρου μέσης προς περίμετρο λεκάνης, βρέθηκε ότι η παχυσαρκία, ιδίως στα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης αλλά και οι μεταβολές του σωματικού βάρους από την ηλικία των 18, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ΝC αλλά όχι και ΕΚ. Παρομοίως και σε μια μελέτη από τη Δανία [31] προέκυψε ότι υπήρχε αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης ΝC σε παχύσαρκες γυναίκες. Αντίθετα με τη μελέτη των ΙΦΝΕ στην EPIC μελέτη [29], τα ανωτέρω συμπεράσματα προέκυψαν μετά από μελέτη μόνο σε γυναίκες και αφορούσαν ΙΦΝΕ που εκδηλώθηκαν σε νεότερες ηλικίες. Τέλος, οι Medall et al. [32],

μελετώντας έναν πληθυσμό 524 ασθενών, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι πιθανό η παχυσαρκία να παίζει ρόλο στην παθογένεια της NC. Για να καταλήξουν όμως στο συγκεκριμένο συμπέρασμα βασίστηκαν, όταν δεν υπήρχαν καταγεγραμμένα δεδομένα, σε ερωτηματολόγια όπου οι ασθενείς έκαναν ανάκληση του βάρους και του ύψους τους την εποχή διάγνωσης της νόσου τους.

Ο λιπώδης ιστός θεωρείται πλέον ένα ακόμη ενδοκρινικό όργανο που συμμετέχει στους μηχανισμούς ανοσίας. Στην παχυσαρκία τα λιποκύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF), χημειοκίνες και αδιποκίνες όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη, γεγονός που υποστηρίζει την άποψη ότι η παχυσαρκία αποτελεί μια προφλεγμονώδη κατάσταση [33]. Αντίστοιχα όσον αφορά τις ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα στη NC, παρατηρείται υπερτροφική συσσώρευση λίπους στο μεσεντέριο ασθενών, το οποίο θεωρείται ότι είναι πηγή κυτταροκινών και αδιποκινών και συμμετέχει στην επικρατούσα φλεγμονή [18]. Υπάρχουν επομένως κάποιες ομοιότητες στη συμμετοχή του λιπώδους ιστού στο μηχανισμό της φλεγμονώδους απόκρισης ανάμεσα στην παχυσαρκία και τις ΙΦΝΕ. Παρατηρούνται όμως και διαφορές όπως η αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στην περίπτωση της NC σύμφωνα με αναλυόμενες μελέτες στη δημοσίευση των Fink et al., σε αντίθεση με την παχυσαρκία. Αναφέρονται δηλαδή διαφορετικοί ρόλοι και επιδράσεις του αυξημένου λιπώδους ιστού στις δύο καταστάσεις, καθιστώντας έτσι τη συμμετοχή της αυξημένης εναπόθεσης λίπους στο μεσεντέριο στις ΙΦΝΕ ένα αντικείμενο συνεχιζόμενων μελετών [34, 35].

1.4 Η παχυσαρκία ως προγνωστικός παράγοντας νοσημάτων

Η παχυσαρκία, ως προφλεγμονώδης κατάσταση, έχει χαρακτηριστεί ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας και σε άλλες παθήσεις εκτός αυτών του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως είναι ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του οισοφάγου, η οξεία παγκρεατίτιδα και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα [12, 17]. Αναφέρεται επίσης ότι μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατίτιδας C σε πάσχοντες ασθενείς και να επάγει την πρόκληση εκκολπωματίτιδας σε ασθενείς με εκκολπωμάτωση παχέος εντέρου και πιθανές επιπλοκές της όπως η αιμορραγία.

Φαίνεται επομένως ότι η παχυσαρκία είναι δυνατό να επηρεάζει την εμφάνιση αλλά και την πορεία και πρόγνωση ασθενειών. Αποτελεί δηλαδή έναν αρνητικό προγνωστικό παράγοντα, μεταξύ άλλων, και για διάφορες παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος [12]. Έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια μελέτες για να διερευνηθεί η πιθανή επίδρασή της και στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου οι οποίες όμως, όπως αναφέρεται παρακάτω, καταλήγουν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα με αποτέλεσμα να μην υπάρχει ομοφωνία για το ρόλο της παχυσαρκίας στην πορεία και πρόγνωση των ΙΦΝΕ.

1.5 Η παχυσαρκία ως προγνωστικός παράγοντας στις ΙΦΝΕ

1.5.1 Η παχυσαρκία ως θετικός προγνωστικός παράγοντας

Σύμφωνα με τους Suibhne et al. [10], στη νόσο του Crohn υψηλότερος Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) σχετίζεται με λιγότερο δραστήρια νόσο και με χαμηλότερα επίπεδα λευκοκυττάρων, αλλά με αυξημένα επίπεδα CRP. Πραγματοποιώντας μια προοπτική μελέτη ασθενών- μαρτύρων, οι ερευνητές αυτής της ιρλανδικής μελέτης συνέλεξαν δεδομένα 100 ενηλίκων ασθενών με NC και 100 υγιών ατόμων παρόμοιας κοινωνικοοικονομικής κατάστασης χρησιμοποιώντας στοιχεία που αφορούν το BMI τους, τη φυσική τους δραστηριότητα, τον εργαστηριακό έλεγχο των λευκοκυττάρων και της CRP (C αντιδρώσα πρωτεΐνη) αλλά και την εναπόθεση σωματικού λίπους χρησιμοποιώντας ανθρωπομετρικές μεθόδους. Κατέληξαν έτσι στο συμπέρασμα ότι το BMI σχετιζόταν θετικά με την ηλικία και την καθιστική ζωή και αρνητικά με τη δραστηριότητα της νόσου και τον αριθμό των λευκοκυττάρων, όπως και ότι σχετιζόταν σημαντικά με αυξημένα επίπεδα CRP. Αυτή η αρνητική συσχέτιση του υψηλού BMI με τη δραστηριότητα της νόσου και τον αριθμό των λευκοκυττάρων μπορεί να ερμηνευτεί ως ελεγχόμενη και σταθερή νόσος σε ασθενείς με αυξημένο σωματικό βάρος. Επίσης, στη συγκεκριμένη μελέτη δε φαίνεται να συνδέεται η παχυσαρκία με δείκτες σοβαρής νόσου όπως τα σχετιζόμενα με NC χειρουργεία και η χρήση κορτικοστεροειδών. Στη μελέτη αυτή, αν και αξιολογήθηκε μαζί με το BMI και ο τρόπος ζωής με βάση και τη φυσική δραστηριότητα προσφέροντας έτσι μια πιο σφαιρική αξιολόγηση της παχυσαρκίας, πρέπει να σημειωθεί και ότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων δεν είναι πάντα αξιόπιστος δείκτης επίδρασης της παχυσαρκίας στη νόσο, καθώς τα επίπεδά τους μπορούν να επηρεαστούν και από τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών. Οι συγγραφείς επισημαίνουν, τέλος, ως αντικείμενο ανησυχίας το υψηλό ποσοστό των υπέρβαρων, των καπνιστών και της καθιστικής ζωής που παρατηρείται στο δείγμα καθώς αυτά τα χαρακτηριστικά αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την πιθανή εμφάνιση επιπλέον νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά επεισόδια και ο καρκίνος του παχέος εντέρου επηρεάζοντας έτσι τη γενική κατάσταση των ασθενών.

Και σε νεότερη μελέτη [11] ερευνητές καταλήγουν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με πιο ήπια πορεία των ΙΦΝΕ. Μελετώντας 581 ασθενείς με ΙΦΝΕ, εκ των οποίων 202 ήταν υπέρβαροι και 190 παχύσαρκοι, παρατήρησαν διάγνωση της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία σε παχύσαρκους ασθενείς καθώς επίσης και σπανιότερη χρήση αντιβιοτικών, κορτικοστεροειδών και αντι-TNF παραγόντων. Παρατηρήθηκε επίσης ότι οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι ασθενείς είχαν μικρότερα ποσοστά χειρουργείων και λιγότερες νοσηλείες. Πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς με ΕΚ, αναφέρεται σημαντικά μικρότερος αριθμός νοσηλειών στους υπέρβαρους και στους παχύσαρκους σε σχέση με τους νορμοβαρείς και τους λιποβαρείς, χωρίς όμως να βρίσκεται διαφορά στην έκταση της νόσου και στη θεραπευτική

αγωγή. Κατέληξαν έτσι στο συμπέρασμα ότι η ΙΦΝΕ ήταν πιο σοβαρή σε μη παχύσαρκους ασθενείς και ότι η παχυσαρκία δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πιο σοβαρή πορεία της νόσου, σημειώνοντας όμως ότι πιθανόν το χαμηλό BMI είναι περισσότερο το αποτέλεσμα και όχι η αιτία αυξημένης δραστηριότητας της νόσου. Η μελέτη αυτή όμως, η οποία αναφέρεται τόσο σε NC όσο και σε ΕΚ και είναι αναδρομική, διαχωρίζει τους ασθενείς μόνο με βάση το BMI τους χωρίς να χρησιμοποιεί συμπληρωματικές μεθόδους προσδιορισμού παχυσαρκίας όπως ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο λεκάνης ή άλλες ανθρωπομετρικές μεθόδους που μπορεί να διαχωρίζουν καλύτερα τους τύπους παχυσαρκίας των ασθενών. Ακόμη, λόγω μικρού αριθμού ασθενών στις δυο κατηγορίες, γίνεται συνένωση των υποομάδων των λιποβαρών και των νορμοβαρών ασθενών για κοινή τους σύγκριση με τους αντίστοιχους υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς.

Άλλη μια μελέτη που καταλήγει αντίστοιχα στο συμπέρασμα ότι υψηλό BMI οδηγεί μάλλον σε καλύτερη πρόγνωση, ενώ το χαμηλό BMI σχετίζεται με πιο βαριά πορεία της νόσου, πραγματοποιήθηκε από τους Stabroth- Akil D et al. [12]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, που αφορά μόνο ασθενείς με ΕΚ, μελετήθηκαν 202 πάσχοντες από ΕΚ εκ των οποίων περίπου το 40% ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Παρατηρήθηκε, όπως και σε προαναφερόμενη μελέτη, ότι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι σε ηλικία όταν έγινε η διάγνωση της νόσου σε σχέση με τους νορμοβαρείς ή τους λιποβαρείς. Αν και η ανάγκη για νοσηλεία και η επίπτωση των εξωεντερικών εκδηλώσεων δε διέφερε ανάμεσα στις ομάδες σύγκρισης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη έκταση της κολίτιδας στους νορμοβαρείς και τους λιποβαρείς καθώς επίσης και στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού της πανκολίτιδας και του BMI. Αναφέρεται επίσης ότι υπολογίζονται σημαντικά λιγότερα έτη χρόνιας ενεργού νόσου σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς. Η μελέτη αυτή είναι η μοναδική που επικεντρώνεται στην Ελκώδη Κολίτιδα και στη συσχέτισή της με την παχυσαρκία.

1.5.2 Η παχυσαρκία ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας

Από την άλλη, υπάρχουν μελέτες που καταλήγουν σε αντίθετα συμπεράσματα, ότι δηλαδή η παχυσαρκία αποτελεί, με τον ένα ή με τον άλλο τρόπο, αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη των ΙΦΝΕ. Ειδικότερα, μια γαλλική μελέτη των Blain et al. [13] του 2002 κατέληξε ότι παχύσαρκοι ασθενείς με NC έχουν πιο συχνές περιπρωκτικές επιπλοκές σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικό βάρος. Μελετώντας 2065 ασθενείς με NC βρήκαν ένα μικρό ποσοστό (3%) να είναι παχύσαρκοι. Σε αυτούς παρατηρήθηκε ότι η διάγνωση της νόσου τους έγινε σε μεγαλύτερη ηλικία συγκριτικά με τους αντίστοιχους νορμοβαρείς ασθενείς. Αν και γενικά δε διέφερε η εντόπιση της νόσου τους ανάμεσα στις δυο ομάδες, φάνηκε ότι στην περίπτωση της περιπρωκτικής νόσου ήταν συχνότερη η εντόπιση στους παχύσαρκους ασθενείς. Αυτοί οι ασθενείς είχαν επίσης την τάση να έχουν πιο συχνά, και σε πιο σύντομο

χρονικό διάστημα από τη διάγνωση, περιπρωκτικά αποστήματα και συρίγγια. Αξιολογώντας τη φαρμακευτική αγωγή και την ανάγκη για χειρουργείο, δε βρέθηκε γενικότερη διαφορά στη σοβαρότητα της νόσου αλλά παρατηρήθηκε μια τάση για πιο σύντομη ανάγκη για έναρξη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στους παχύσαρκους πάσχοντες καθώς και μια τάση για πιο συχνή ανάγκη για νοσηλεία. Στη συγκεκριμένη μελέτη το ποσοστό παχυσαρκίας ήταν πολύ μικρό, μόλις 3%, ωστόσο οι ερευνητές κατέληξαν ότι αν και η παχυσαρκία δε φαίνεται να επηρεάζει μακροπρόθεσμα την πορεία της NC, επηρεάζει την ετήσια δραστηριότητα της νόσου και τον κίνδυνο για περιπρωκτική εντόπισή της με σχηματισμό αποστημάτων και συριγγίων. Όπως αναφέρουν όμως, θα μπορούσε αυτό το γεγονός να οφείλεται στην αυξημένη τριβή και εφίδρωση που μπορεί να παρατηρηθεί στο δέρμα περιπρωκτικά λόγω της παχυσαρκίας και μπορεί να οδηγήσει σε μικροβιακές λοιμώξεις. Τέλος, όπως σχολιάζουν και οι Blain et al., η παρατηρούμενη τάση για πιο έντονη ετήσια δραστηριότητα της νόσου και οι συχνότερες νοσηλείες στους παχύσαρκους ασθενείς με NC θα μπορούσε να αποδοθεί και στην τάση των θεραπόντων ιατρών να αναβάλλουν τις χειρουργικές επεμβάσεις και την έναρξη ανοσοτροποποιητικών παραγόντων φοβούμενοι πιθανές επιπλοκές οφειλόμενες στην παχυσαρκία.

Παρομοίως οι Haas et al. [14] μελέτησαν 148 ασθενείς με NC 48 εκ των οποίων ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και κατέληξαν ότι αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται πιο σύντομα χειρουργική παρέμβαση και ίσως επιθετικότερη θεραπεία. Και στη μελέτη αυτή εμφανίστηκε το φαινόμενο οι ασθενείς με βάρος ανώτερο του φυσιολογικού να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία την εποχή της διάγνωσης της νόσου. Παρατηρήθηκε επίσης ότι στους ασθενείς αυτής της μελέτης υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη χρονική διάρκεια που απαιτείται για να πραγματοποιηθεί η πρώτη χειρουργική παρέμβαση από την εποχή διάγνωσης της νόσου ανάμεσα στους ασθενείς με BMI ανώτερο του 25 kg/m² και εκείνους με BMI κατώτερου του 18,5 kg/m². Προκύπτει έτσι το συμπέρασμα ότι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς με NC είχαν πιο βαριά μορφή της νόσου και παρουσίαζαν πιο γρήγορα ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση γεγονός το οποίο όμως θα μπορούσε να αποδοθεί και στο ότι οι λιποβαρείς ασθενείς μπορεί να μη κρίνονταν ικανοί να υποβληθούν σε κάποια χειρουργική επέμβαση. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη, φαίνεται οι ασθενείς με υψηλό BMI ίσως να έχουν ανάγκη για επιθετική και έγκαιρη ανοσοθεραπεία με σκοπό να αποφευχθεί κατά το δυνατόν η παρέμβαση του χειρουργού. Παρ' όλα αυτά πρέπει να αναφερθεί ότι η μελέτη αυτή, αν και στο δείγμα της περιλαμβάνει μεγαλύτερο ποσοστό παχύσαρκων ασθενών σε σχέση με την αντίστοιχη μελέτη των Blain et al. [13], είναι ανασκοπική και βασίζεται στην ικανότητα ανάκλησης δεδομένων που αφορούν το σωματικό βάρος από τους ίδιους τους ασθενείς.

Οι Nascimento et al. [15] ασχολήθηκαν στη μελέτη τους με το αυξημένο σωματικό βάρος τόσο σε ασθενείς με EK όσο και με NC συλλέγοντας στοιχεία από 115 ασθενείς. Συγκρίνοντας τις δυο υποομάδες κατέληξαν ότι η παχυσαρκία είναι πιο κοινή σε ασθενείς που πάσχουν από NC σε σύγκριση

με εκείνους που πάσχουν από ΕΚ. Εκτός όμως από το γεγονός ότι οι ασθενείς με NC είναι πιο συχνά αυξημένου σωματικού βάρους, υπήρξε και μια στατιστικά σημαντική παρατήρηση στη συγκεκριμένη μελέτη ότι σχηματίζουν και συχνότερα αποστήματα κυρίως περιπρωκτικά, αν και δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του βάρους με την εντόπιση των αποστημάτων. Κατά αυτό τον τρόπο μπορεί να ερμηνευτεί με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ότι οι ασθενείς με NC και αυξημένο σωματικό βάρος είναι πιο συνηθισμένο να έχουν χειρότερη κλινική πορεία συγκριτικά με υπέρβαρους ασθενείς με ΕΚ.

Οι Erhayiem et al. [37] στη μελέτη τους επικεντρώθηκαν πιο ειδικά στη σπλαγγική παχυσαρκία στους ασθενείς με NC χρησιμοποιώντας δεδομένα ασθενών που είχαν υποβληθεί σε έλεγχο με αξονική τομογραφία (CT). Συμπεριέλαβαν 50 ασθενείς με NC και μέσω του CT ελέγχου υπολόγισαν ένα δείκτη μεσεντέριου λίπους (MFI, Mesenteric Fat Index) τον οποίο όρισαν ως το λόγο του σπλαγγικού προς το υποδόριο λίπος και τον αξιοποίησαν συγκρίνοντάς τον ανάμεσα σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο και με επιπλεγμένη νόσο του Crohn. Σύμφωνα λοιπόν με τη μελέτη αυτή, το αυξημένο σπλαγγικό λίπος σχετίζεται σημαντικά με την εκδήλωση επιπλοκών στη NC με τη μορφή συριγγίων και στενώσεων. Κατ' αυτό τον τρόπο, προτείνουν οι συγγραφείς ότι μπορεί να αξιοποιηθεί ο δείκτης MFI ως προγνωστικός δείκτης της πορείας της νόσου. Χρειάζονται ωστόσο και περισσότερες μελέτες που θα εμβαθύνουν στη δυνατότητα χρήσης του ώστε να μπορεί και με βάση περισσότερες αποδείξεις να προειδοποιεί για την πιθανή συμπεριφορά της νόσου. Δεν μπορεί όμως να εξακριβωθεί κατά πόσο η συσσώρευση σπλαγγικού λίπους είναι συνέπεια της ίδιας της νόσου ή συμβάλλει στην παθογένειά της. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά για την επιρροή της σπλαγγικής παχυσαρκίας στη νόσο βασίζονται σε ένα μικρό δείγμα μελέτης η οποία μάλιστα είναι ανασκοπική, αποκλείοντας έτσι εκτός των άλλων και τη δυνατότητα σύγκρισης της αξίας υπολογισμού του BMI και της αναλογίας περιμέτρου μέσης προς λεκάνης με τον MFI. Όπως σημειώνουν επίσης οι συγγραφείς, η κατανομή του κοιλιακού λίπους είναι διαφορετική στις διάφορες εθνότητες οπότε επισημαίνουν την ανάγκη σύγκρισης όμοιων αποτελεσμάτων και από μελέτες σε άλλους πληθυσμούς.

1.5.3 Η παχυσαρκία ως παράγοντας ανεξάρτητος της πορείας της νόσου

Από την άλλη, υπάρχουν και μελέτες με αντικείμενο την παχυσαρκία στις ΙΦΝΕ που καταλήγουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή συμπεράσματα για να χαρακτηρίσουν την παχυσαρκία ως έναν ικανό προγνωστικό δείκτη της πορείας των νοσημάτων αυτών. Οι Seminerio et al. [17] μελέτησαν στο σύνολό τους τις ΙΦΝΕ σε ένα δείγμα 1494 ασθενών και βρήκαν ότι ένα σημαντικό ποσοστό της τάξης του 71,9% είχαν βάρος ανώτερο του φυσιολογικού βασιζόμενοι στο Δείκτη Μάζας Σώματος, ενώ ένα ποσοστό κάτω του 2% μόνο ήταν λιποβαρείς. Παρατήρησαν επίσης μεγαλύτερη συχνότητα παχυσαρκίας στους πάσχοντες από ΕΚ σε σχέση με τη NC αλλά και αυξημένη συχνότητα συννοσηρότητας με αρτηριακή

υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και υπερχοληστερολαιμία σε υπέρβαρους και παχύσαρκους με ΙΦΝΕ. Συνέλεξαν από το δείγμα τους στοιχεία που αφορούν το BMI τους, τιμές CRP και Ταχύτητας Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ), χρήση πρεδνιζόνης σε διάστημα 3 ετών, ετήσια χρήση ναρκωτικών παυσίπων, ετήσια και τριετή συχνότητα νοσηλείων και επισκέψεων σε τμήματα επειγόντων σε νοσοκομεία, χειρουργεία καθώς και τη φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούν και έλαβαν υπόψη ένα σύντομο ερωτηματολόγιο για τις ΙΦΝΕ (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, SIBDQ) για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής τους. Αναλύοντας τα ανωτέρω δεδομένα, φάνηκε ότι κατώτερο επίπεδο ζωής (σχετιζόμενο με τη νόσο) είχαν ασθενείς με ακραίες τιμές BMI, δηλαδή είτε λιποβαρείς είτε ασθενείς με μεγάλο βαθμού παχυσαρκία. Σε αντίθεση με προαναφερόμενες μελέτες, στη συγκεκριμένη οι ερευνητές δε βρήκαν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και αυξημένη ανάγκη για χειρουργικές παρεμβάσεις, νοσηλείες ή φαρμακευτική αγωγή. Παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές CRP σε παχύσαρκους ασθενείς, και ιδίως τύπου 2 ή τύπου 3 παχυσαρκία ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ [19]), συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες κατάταξης σωματικού βάρους. Παρ' όλα αυτά, βρέθηκε από τη μελέτη ότι οι υπέρβαροι ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσίαζαν την καλύτερη κλινική κατάσταση σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες. Είχαν δηλαδή καλύτερη ποιότητα ζωής, χαμηλότερα επίπεδα CRP, μικρότερη ανάγκη για νοσηλείες, επείγουσες επισκέψεις σε νοσοκομεία και χορήγηση παυσίπων. Ένα εύρημα ακόμα που προέκυψε από τη μελέτη αυτή είναι ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς ήταν υποθεραπευόμενοι, καθώς οι δόσεις των χορηγούμενων φαρμάκων ήταν μικρότερες από τις καθορισμένες από τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικές δόσεις οι οποίες είναι εξαρτώμενες από το σωματικό βάρος. Λάμβαναν δηλαδή οι παχύσαρκοι ασθενείς δόσεις αντι-TNF φαρμάκων όπως το infliximab και το adalimumab οι οποίες αντιστοιχούσαν σε δόσεις προσαρμοσμένες σε νορμοβαρείς ασθενείς και παρ' όλα αυτά, δεν παρουσίαζαν επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης. Με βάση τα συνολικά αυτά ευρήματα, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η συχνή εικασία ότι η παχύσαρκοι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν χειρότερη έκβαση της νόσου σε σχέση με τους αντίστοιχους νορμοβαρείς ασθενείς. Φαίνεται μόνο ότι η προχωρημένη παχυσαρκία με BMI ανώτερου του 35 έχει φτωχότερο επίπεδο ζωής το οποίο όμως δεν μπορεί να σχετιστεί απόλυτα και με την αντίστοιχη ΙΦΝΕ καθώς μπορεί να οφείλεται στα διάφορα συνοδά νοσήματα που συνήθως συνυπάρχουν με τη νοσογόνο παχυσαρκία και επηρεάζουν αρνητικά την ποιοτική διαβίωσή τους.

Άλλη μια έρευνα που απορρίπτει την πιθανότητα η παχυσαρκία να επιδεινώνει την πορεία της νόσου του Crohn πραγματοποιήθηκε σε ένα δείγμα 846 ασθενών [18]. Βασίστηκε σε δεδομένα που αφορούν το BMI, το κάπνισμα, την εντόπιση της νόσου και τη διάρκειά της, τη φαρμακευτική αγωγή και τον προσδιορισμό δεικτών φλεγμονής όπως η ΤΚΕ και η CRP και έλαβε υπόψη ως επιπλοκή της νόσου το σχηματισμό στενώσεων, συριγγίων, την περιπρωκτική νόσο και την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση. Από το σύνολο του δείγματος ένα ποσοστό του 46% είχαν BMI πάνω από 25 kg/m^2 και διαγιγνώσκονταν σε μεγαλύτερη ηλικία. Η ομάδα των παχύσαρκων είχαν σπανιότερα συρίγγια και δε

φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για σχηματισμό στενώσεων, περιπρωκτικής νόσου ή ανάγκης για χειρουργική παρέμβαση. Κατέληξαν έτσι στο συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία δεν επηρεάζει μακροπρόθεσμα την πορεία της νόσου του Crohn. Παρ' όλα αυτά, υπήρχαν κάποια στοιχεία που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, όπως για παράδειγμα ότι η ίδια η παχυσαρκία μπορεί να απέκλειε κάποιους ασθενείς από την πρόσβαση στο χειρουργείο, γεγονός που περιόριζε τη δυνατότητα μελέτης της συσχέτισης της παχυσαρκίας με τον κίνδυνο που θα προέκυπτε μετά από ένα χειρουργείο. Επίσης, δε γινόταν συνέχεια έλεγχος ενδοσκοπικός ή ακτινολογικός για εύρεση και αξιολόγηση πιθανών επιπλοκών, αν και στη μελέτη αυτή οι ασθενείς παρακολουθούνταν για πάνω από 10 χρόνια οπότε θα ήταν δύσκολο να μη διαγνωσθεί κάποια επιπλοκή όπως στενώσεις ή συρίγγια. Τέλος, όπως και σε άλλες μελέτες, χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης παχυσαρκίας μόνο το BMI, δείκτης όχι τόσο αξιόπιστος όσον αφορά το διαχωρισμό της σπλαγγικής παχυσαρκίας.

1.6 Η παχυσαρκία στις παιδιατρικές ΙΦΝΕ

Όπως αναφέρθηκε, η παχυσαρκία συνυπάρχει με τις ΙΦΝΕ όχι μόνο στους ενήλικες, αλλά και στα παιδιά. Σύμφωνα με μια πολωνική μελέτη [8] 675 παιδιών που πάσχουν από ΕΚ και ΝΚ, το 8,4% αυτών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά του επιπολασμού του ανώτερου από το φυσιολογικό σωματικού βάρους ανάμεσα στα παιδιά που πάσχουν από ΕΚ και σε αυτά που πάσχουν από ΝΚ. Ενώ ένα ποσοστό 4,3% των παιδιών με ΝΚ ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα, από τα παιδιά που πάσχουν από ΕΚ 13,4% είχαν βάρος ανώτερο του φυσιολογικού, διαφορά περισσότερο από τριπλάσια. Αν και όπως αναφέρουν οι συγγραφείς μπορεί να υπάρχει καθυστέρηση στη διάγνωση της νόσου σε περίπτωση παχυσαρκίας, με βάση τα δεδομένα που συνέλεξαν, δεν κατέληξαν σε κάποιο τέτοιο συμπέρασμα. Δε βρήκαν δηλαδή κάποια σχέση ανάμεσα στο BMI και τη διάρκεια των συμπτωμάτων της (πρωτοδιαγνωσθείσας) νόσου με αποτέλεσμα να μην μπορεί να τεθεί το ζήτημα ότι η παχυσαρκία είναι πιθανό να καθυστερήσει τη διάγνωση των ΙΦΝΕ άρα πιθανόν έμμεσα να επηρεάσει και την πορεία της.

Σε μια άλλη μελέτη επικεντρωμένη στη σχέση παχυσαρκίας και ΙΦΝΕ στα παιδιά [9], το δείγμα δεν ήταν μόνο ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα αλλά και με εγκατεστημένη ΙΦΝΕ ηλικίας από 2 έως 18 ετών για τους οποίους καταγράφηκε το βάρος, το ύψος και λεπτομέρειες για τη νόσο τους σε τουλάχιστον 2 καταγεγραμμένες επισκέψεις. Βρέθηκε ότι από τα 1598 παιδιά με ΙΦΝΕ, το 23,6% ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα, 20% στα παιδιά με ΝΚ και 30,1% στα παιδιά με ΕΚ. Στη ίδια ομάδα με την ΕΚ συμπεριλήφθηκαν και παιδιά με αδιευκρίνιστη κολίτιδα. Παρατηρήθηκε ότι πιο συχνά τα μικρότερα σε ηλικία παιδιά ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Όσον αφορά τη σχέση παχυσαρκίας και χρήσης κορτικοστεροειδών, ενώ δεν υπήρχε κάποια ιδιαίτερη παρατήρηση στην περίπτωση της ΝΚ, στα παιδιά

με ΕΚ φάνηκε ότι 35% αυτών που έκαναν χρήση κορτικοστεροειδών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα σε αντίθεση με 27,1% για όσους δε χρησιμοποίησαν αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Αναφέρεται επίσης και ότι παιδιά με ΝC και βάρος ανώτερο του φυσιολογικού για την ηλικία τους υποβάλλονταν συχνότερα σε χειρουργικές επεμβάσεις σχετιζόμενες με τη νόσο τους, χαρακτηριστικό που δε βρέθηκε να είναι αντίστοιχα στατιστικά σημαντικό και στην περίπτωση της ΕΚ. Οι Long et al. παρατήρησαν επίσης αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση ανάμεσα στο υπερβάλλον σωματικό βάρος και τη χρήση θειοπουρίνης, γεγονός που απέδωσαν στην πιθανή χρήση της κατηγορίας αυτής φαρμάκων σε περιπτώσεις δυσασπορρόφησης λόγω βαριάς νόσου. Επομένως, ενώ θέλησαν να θέσουν σαν αρχική υπόθεση ότι το υπερβάλλον σωματικό βάρος στα παιδιά με ΙΦΝΕ μπορεί να επηρεάσει την έκβαση της νόσου τους, δεν μπόρεσαν να αποδείξουν με βάση τα στοιχεία που συνέλλεξαν, σε έναν ικανό αριθμό δείγματος, ότι η παχυσαρκία μπορεί να αποτελεί έναν ξεκάθαρο προγνωστικό δείκτη σε αυτές τις περιπτώσεις ασθενών.

Τέλος, άλλη μια πρόσφατη έρευνα που ασχολήθηκε με την παχυσαρκία στα παιδιά που πάσχουν από κάποια από τις ΙΦΝΕ είναι αυτή των Zwintscher et al. [38]. Και στη μελέτη αυτή όμως δεν αποδείχθηκε ότι μπορεί η παχυσαρκία να οδηγήσει σε δυσμενέστερη πορεία της νόσου προκαλώντας περισσότερες επιπλοκές από ό,τι σε ένα παιδί με ΙΦΝΕ που έχει φυσιολογικό σωματικό βάρος. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές βασίστηκαν σε μια βάση δεδομένων από την οποία συγκέντρωσαν 12465 παιδιά που πληρούσαν τα κριτήριά τους. Από αυτά, τα 164 ήταν παχύσαρκα (1,3% με ΝC και 1,4% με ΕΚ) και από τα παχύσαρκα παιδιά με ΙΦΝΕ, το 66,5% ήταν κορίτσια. Δε βρέθηκε όμως σε αυτά τα παχύσαρκα παιδιά με ΙΦΝΕ να υπάρχουν βραχυπρόθεσμα περισσότερες επιπλοκές, όπως αιμορραγία, διάτρηση, συρίγγια, αναιμία, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση και για πιο μακρές νοσηλείες ή συχνότερες επείγουσες εισαγωγές σε νοσηλευτικά ιδρύματα, σε σχέση με νορμοβαρή παιδιά. Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε είναι ότι τα παχύσαρκα παιδιά με ΙΦΝΕ προσβάλλονταν συχνότερα από λοιμώξεις σε κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και από λοιμώξεις του ουροποιητικού. Όπως όμως επισημαίνουν και οι ίδιοι οι συγγραφείς της μελέτης, αυτό το εύρημα δεν αποδεικνύει παρά την ανάγκη για έγκαιρη και όσο το δυνατό άμεση αφαίρεση των καθετήρων αυτών από τη στιγμή που πλέον αυτοί δε θεωρούνται απαραίτητοι αλλά και τη χρήση τους σε παχύσαρκα παιδιά μόνο όταν αυτοί είναι απολύτως απαραίτητοι. Πρέπει παρ' όλα αυτά να τονισθεί ότι ο αριθμός των παχύσαρκων παιδιών στον πληθυσμό αυτής της μελέτης ήταν πολύ μικρός και αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι βασίστηκε σε ήδη καταγεγραμμένα δεδομένα της βάσης δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε ως πηγή και όπου παχύσαρκα θεωρούνταν μόνο τα παιδιά στα οποία είχε τεθεί ο κωδικός παχυσαρκίας κατά ICD-9 (International Classification of Diseases, 9th Revision) χωρίς να υπάρχει η δυνατότητα να αξιολογηθεί ο ακριβής BMI. Επιπλέον, λόγω των ίδιων περιορισμών, δεν μπόρεσε να ληφθεί υπόψη η πιθανή χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, φαρμάκων δηλαδή που μπορούν τα ίδια να προδιαθέσουν σε ευπάθεια σε λοιμώξεις και σε επιπλοκές στις

ΙΦΝΕ. Τέλος, ένα ακόμη μειονέκτημα αυτής της μελέτης και της χρήσης της συγκεκριμένης βάσης δεδομένων ήταν ότι δε βασίστηκε σε μακροπρόθεσμη παρακολούθηση του δείγματος και ούτε συμπεριέλαβε ασθενείς που δεν παρέμειναν νοσηλευόμενοι σε κλινική νοσοκομείου.

1.7 Παχυσαρκία και Φάρμακα στις ΙΦΝΕ

Ένας από τους τρόπους με τους οποίους μπορεί να επηρεάσει η παχυσαρκία την πορεία μιας νόσου είναι ελαττώνοντας ή αυξάνοντας τη δράση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη συγκεκριμένη νόσο από την οποία πάσχει ο παχύσαρκος ασθενής. Έτσι και στην περίπτωση των ασθενών με ΙΦΝΕ και των πολλών κατηγοριών φαρμάκων που μπορεί να δίνονται στους ασθενείς αυτούς, μπορεί να θεωρηθεί ότι η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει τη δράση των φαρμάκων αυτών και, συνεπώς, και την πορεία της ίδιας της νόσου [3].

1.7.1 Παχυσαρκία και αζαθειοπρίνη

Αναλυτικότερα, όπως αναφέρουν στη μελέτη τους οι Holtmann et al. [39], φαίνεται ότι η ανταπόκριση στην αζαθειοπρίνη εξαρτάται από τον Δείκτη Μάζας Σώματος. Σε έναν πληθυσμό 1176 ασθενών με ΕΚ και ΝC αξιολογήθηκε η σχέση του σωματικού βάρους με τη δράση και την ανταπόκριση στην αζαθειοπρίνη. Βρέθηκε λοιπόν ότι στην περίπτωση της ΕΚ καλύτερη ανταπόκριση της νόσου στην αζαθειοπρίνη παρουσίαζαν οι ασθενείς που είχαν BMI κατώτερο του 25 kg/m^2 σε σχέση με εκείνους που είχαν BMI ανώτερο του 25 kg/m^2 . Από την άλλη, στην περίπτωση της ΝC δε φαίνεται να υπάρχει εξάρτηση της δράσης της αζαθειοπρίνης από το BMI όσο ο ασθενής είναι υπό αγωγή με αζαθειοπρίνη. Ωστόσο, φαίνεται ότι μετά τη διακοπή του φαρμάκου οι ασθενείς με ΝC και BMI ανώτερο του 25 kg/m^2 είχαν σπανιότερα εξάρσεις της νόσου. Και για τις δυο περιπτώσεις ΙΦΝΕ όμως, τα χαρακτηριστικά αυτά ισχύουν μόνο στην περίπτωση στην οποία η λήψη της αζαθειοπρίνης γίνεται για λιγότερο από 3 χρόνια. Για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα αυτή η συσχέτιση παύει να παρατηρείται.

Μια ακόμη μελέτη που εμβαθύνει πιο ειδικά στη δράση της αζαθειοπρίνης και την πιθανή αλληλεπίδρασή της με την παχυσαρκία δημοσιεύτηκε το 2015 [40]. Η μελέτη αυτή εστιάζει στη σχέση παχυσαρκίας και επιπέδων 6-TGN (νουκλεοτίδια 6-θειογουανίνης), μιας παραμέτρου που βοηθά να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των θειοπουρινών (αζαθειοπρίνης και μερκαπτοπουρίνης) και τα αυξημένα επίπεδα της οποίας υποδηλώνουν συνήθως και καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία. Αξιολογώντας λοιπόν 132 ασθενείς, βρέθηκε ότι τα επίπεδα του BMI ήταν αντιστρόφως ανάλογα των επιπέδων της 6-TGN, οι παχύσαρκοι ασθενείς δηλαδή είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα 6-TGN σε σχέση με τους μη παχύσαρκους και αντίστοιχα θεωρούνταν υποθεραπευόμενοι. Αυτή η αντιστροφή

ανάλογη σχέση ανάμεσα σε αυτές τις δύο παραμέτρους είναι δυνατό να ερμηνεύει και τις διακυμάνσεις που παρουσιάζει από άτομο σε άτομο η δραστηριότητα των θειοπουρινών κατά την κατανομή τους στο λιπώδη ιστό. Φαίνεται λοιπόν ότι η παχυσαρκία επηρεάζει αρνητικά τη δραστηριότητα των θειοπουρινών στη θεραπεία των ΙΦΝΕ, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην επικρατούσα θεωρία ότι το σπλαγγχνικό λίπος συμβάλλει στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών.

1.7.2 Παχυσαρκία και αντι-TNF παράγοντες

Υπάρχουν επιπλέον μελέτες που ασχολούνται με το ρόλο της παχυσαρκίας στη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες. Για παράδειγμα, στην περίπτωση του adalimumab και την προσαρμογή της δόσης του για ανταπόκριση της NC, φαίνεται ότι η παχυσαρκία, όπως και η πρότερη αποτυχία ανταπόκρισης στο infliximab, μπορεί να αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα [41]. Αυτή η άποψη ότι η παχυσαρκία αποτελεί στην ουσία έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της ανταπόκρισης στο adalimumab, που πρόκειται για ένα βιολογικό παράγοντα του οποίου η δόση δεν προσαρμόζεται με βάση το βάρος αλλά με βάση την κλινική ανταπόκριση, προκύπτει και από τη μελέτη των Bhalme et al. [42]. Σύμφωνα με αυτή τη βρετανική μελέτη, αυτός ο βιολογικός παράγοντας είναι λιγότερο δραστικός στους παχύσαρκους ασθενείς με NC, γεγονός που μπορεί να οφείλεται, όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, τόσο στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου αυτού όσο και στη συσσώρευση προφλεγμονωδών κυτοκινών που συνδέονται με την παχυσαρκία.

Στην περίπτωση του βιολογικού παράγοντα infliximab, μια αμερικάνικη μελέτη του 2013 [16] καταλήγει παρομοίως ότι η παχυσαρκία επηρεάζει αρνητικά την ανταπόκριση στη θεραπεία. Στην ανασκοπική μελέτη τους οι Harper et al. ανέλυσαν δεδομένα 99 ασθενών με NC και 24 ασθενών με EK οι οποίοι προηγουμένως δεν είχαν ξαναυποβληθεί σε θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα. Αξιολογήθηκε τόσο το BMI όσο και ο απόλυτος αριθμός του σωματικού τους βάρους σε κιλά και μετά από στατιστική ανάλυση προέκυψε ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με infliximab στους ασθενείς με NC αλλά και σε αυτούς με EK οι οποίοι λαμβάνουν για πρώτη φορά βιολογική θεραπεία. Αντίστοιχα παρατηρήθηκε και μείωση της δραστηριότητας του φαρμάκου σε ασθενείς οι οποίοι είχαν διακυμάνσεις στο βάρος τους, οδηγώντας έτσι σε εξάρσεις της νόσου.

1.8 Παχυσαρκία και χειρουργική παρέμβαση στις ΙΦΝΕ

Ένας ξεχωριστός τομέας στην αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ είναι και οι χειρουργικές παρεμβάσεις. Αν και δεν υπάρχουν πολλές έρευνες που να έχουν ως αντικείμενο την παχυσαρκία και το ρόλο της στην προγραμματισμένη ή επείγουσα χειρουργική επέμβαση στους ασθενείς αυτούς, όπως αναφέρουν και οι

Harper et al. [3], η πλειοψηφία των δεδομένων υποστηρίζει ότι η παχυσαρκία επηρεάζει αρνητικά τα χειρουργικά αποτελέσματα. Αναφέρεται επίσης ότι η αρνητική αυτή συσχέτιση εξαρτάται περισσότερο από το είδος της παχυσαρκίας, δηλαδή από την κατανομή του λίπους, παρά από το BMI γενικά.

1.8.1 Αύξηση περιεγχειρητικής νοσηρότητας

Ειδικότερα, σύμφωνα με μια δημοσίευση από χειρουργούς του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών [43] σχετικά με ασθενείς με NC, φαίνεται ότι το αυξανόμενο BMI επηρεάζει την περιεγχειρητική νοσηρότητα στους ασθενείς αυτούς. Εκτίμησαν δεδομένα 2319 ασθενών με NC με σκοπό να αναλύσουν τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα χειρουργικών παρεμβάσεων στην κοιλιακή τους χώρα τόσο όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του χειρουργείου όσο και την πιθανότητα και συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών. Από τους ασθενείς αυτούς 16% ήταν παχύσαρκοι, 2% ήταν νοσογόνα παχύσαρκοι (είχαν δηλαδή $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) και 0,3% ήταν υπερπαχύσαρκοι ($BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$). Παρατηρήθηκε μια αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας με την πάροδο των ετών, γεγονός που αντανακλά και την τάση για αύξηση της παχυσαρκίας στο γενικό πληθυσμό αλλά και την ανάγκη για μελέτη των πιθανών περιεγχειρητικών κινδύνων στους παχύσαρκους ασθενείς με NC. Όπως και σε προηγούμενες μελέτες, αναφέρεται επίσης ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και ότι συχνότερα παχύσαρκες ήταν οι πάσχουσες γυναίκες. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο είδος των χειρουργείων που πραγματοποιήθηκαν στους παχύσαρκους και τους μη παχύσαρκους ασθενείς και σημειώθηκε ότι 25% των χειρουργείων έγιναν λαπαροσκοπικά, με μια τάση σταθερής αύξησης των ποσοστών τους χρόνο με το χρόνο (αύξηση 3,1% κάθε χρόνο). Μόλις 6% των χειρουργείων ήταν επείγοντα, ανεξάρτητα από το βάρος, κι αυτό είναι κάτι που μπορεί να θεωρηθεί ότι αντανακλά πιο υγιή ομάδα ασθενών που προχωρά σε επιλεκτική χειρουργική παρέμβαση μετά από αποτυχημένη φαρμακευτική αντιμετώπιση. Παρ' όλα αυτά, στην ομάδα των παχύσαρκων φάνηκε ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις διαρκούσαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τους μη παχύσαρκους και όσο αυξανόταν το BMI τόσο αυξανόταν και ο χρόνος χειρουργείου. Επίσης, η περιεγχειρητική νοσηρότητα βρέθηκε να είναι συχνότερη στους παχύσαρκους ($p < 0,004$) όπως και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, τόσο στις λαπαροσκοπικές όσο και στις ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις (κάθε αύξηση BMI φαίνεται να οδηγούσε σε 0,7% αύξηση της συχνότητας μετεγχειρητικών επιπλοκών). Οι παχύσαρκοι ασθενείς βρέθηκαν επίσης να προσβάλλονται σημαντικά συχνότερα από μολύνσεις στην τομή τους. Ωστόσο, δε βρέθηκε διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας, στην ανάγκη για άμεση δεύτερη χειρουργική επέμβαση ή στη θνητότητα μεταξύ των παχύσαρκων και των μη παχύσαρκων ασθενών καθώς στην περίπτωση των παχύσαρκων ασθενών οι περισσότερες επιπλοκές έτειναν να σχετίζονται με επιμόλυνση ή διάσπαση του τραύματος. Καταλήγουν έτσι οι συγκεκριμένοι ερευνητές ότι αν και η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει

την περιεγχειρητική νοσηρότητα στη NC όπως και σε άλλα νοσήματα, δε συσχετίζεται με αύξηση της θνητότητας. Παρ' όλο όμως που και οι επιπλοκές και η διάρκεια των χειρουργείων αυξανόταν στους παχύσαρκους ασθενείς, φαίνεται με την αύξηση της παχυσαρκίας να υπήρχε μια αύξηση των λαπαροσκοπικών χειρουργείων, τα οποία σχετίζονται και με μικρότερη διάρκεια νοσηλείας.

Άλλη μια αμερικανική μελέτη που επικεντρώθηκε στο ρόλο της παχυσαρκίας στις χειρουργικές παρεμβάσεις στις ΙΦΝΕ δημοσιεύτηκε το 2013 [44]. Στη μελέτη αυτή αναλύθηκαν δεδομένα 626 ασθενών με οποιαδήποτε από τις ΙΦΝΕ που είχαν υποβληθεί σε λαπαροσκοπικό χειρουργείο και διαχωρίστηκαν σε ομάδες νορμοβαρών, υπέρβαρων και παχύσαρκων με βάση το BMI. Σε αντίθεση με την προαναφερθείσα μελέτη, στη συγκεκριμένη υπήρχε παρακολούθηση και καταγραφή των ασθενών αυτών ως και 6 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση για αξιολόγηση τόσο των περιεγχειρητικών και άμεσα μετεγχειρητικών όσο και των πιο μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Προέκυψε λοιπόν ότι αν και οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και είχαν περισσότερα συνοδά νοσήματα, δεν υποβλήθηκαν σε διαφορετικά είδη χειρουργικής επέμβασης συγκριτικά με τους νορμοβαρείς. Ωστόσο, σε αυτές τις ομάδες φάνηκε ότι ο χρόνος χειρουργείου ήταν μεγαλύτερος και η απώλεια αίματος σημαντικά μεγαλύτερη, χωρίς όμως να υπάρχει διαφορά στον αριθμό των απαιτούμενων μεταγγίσεων. Παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την ανάγκη για μετάβαση από λαπαροσκοπικό σε ανοιχτό χειρουργείο (10,7% για τους υπέρβαρους, 12,9% για τους παχύσαρκους και 5,7% για τους νορμοβαρείς, $p=0,049$ και $p=0,037$ αντίστοιχα) με τις μισές σχεδόν περιπτώσεις να οφείλονται στη σπλαγχνική παχυσαρκία που παρατηρείται στους παχύσαρκους και ομοίως, όσον αφορά το μέγεθος της τομής. Θέτουν λοιπόν οι συγγραφείς το ανδρικό φύλο, το $BMI \geq 30$, τη NC και τις διεγχειρητικές επιπλοκές ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για μετάβαση από λαπαροσκοπικό σε ανοιχτό χειρουργείο. Σχετικά με τις μετεγχειρητικές επιπλοκές και αντίθετα με την προαναφερθείσα μελέτη, δε φάνηκε να υπάρχει διαφορά στη μετεγχειρητική (έως και 30 μέρες μετά) νοσηρότητα ανάμεσα στις 3 αυτές ομάδων ασθενών. Αν και σαν επιπλοκές έλαβαν υπόψη τους επιπλοκές από την αναστόμωση, από το γαστρεντερικό σύστημα, λοιμώξεις, θρομβωτικές και άλλες (καρδιαγγειακές), οι συχνότερες ήταν η επιμόλυνση του τραύματος και ο σχηματισμός ενδοκοιλιακών αποστημάτων, χωρίς όμως να εμφανίζονται αυτές στατιστικά σημαντικά συχνότερα στους παχύσαρκους ή τους υπέρβαρους συγκριτικά με τους νορμοβαρείς. Παρομοίως, δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ανάμεσα στις ομάδες σωματικού βάρους. Τέλος, καθώς υπήρχε και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση, βρέθηκε ότι η συχνότερη μακροπρόθεσμη επιπλοκή ήταν οι μετεγχειρητικές κήλες οι οποίες παρατηρούνταν σημαντικά συχνότερα στους παχύσαρκους ασθενείς. Δε σημειώθηκε όμως διαφορά στην ανάγκη να ξαναυποβληθούν οι ασθενείς σε χειρουργική επέμβαση. Συνολικά, ενώ βρέθηκαν κάποιες διαφορές όσον αφορά τη λαπαροσκοπική χειρουργική παρέμβαση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ανάμεσα σε παχύσαρκους και νορμοβαρείς, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές

ανάμεσα στους υπέρβαρους και τους παχύσαρκους. Καταλήγουν επομένως οι συγκεκριμένοι ερευνητές ότι, αν και μπορεί στους παχύσαρκους η διάρκεια του χειρουργείου να είναι μεγαλύτερη, να υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για απώλεια αίματος και για ανάγκη για μετάβαση σε ανοιχτό χειρουργείο, γενικότερα η λαπαροσκοπική χειρουργική παρέμβαση θεωρείται ασφαλής στους υπέρβαρους και στους παχύσαρκους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

1.8.2 Περιεγχειρητική νοσηρότητα ανεξάρτητη βάρους σώματος

Σύμφωνα όμως με μια πιο πρόσφατη μελέτη [45], η παχυσαρκία δε φαίνεται να οδηγεί σε περισσότερες διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Έγινε ανασκόπηση σε 391 χειρουργικές επεμβάσεις που διενεργήθηκαν σε 325 ασθενείς οι οποίοι και διαχωρίστηκαν σε 4 ομάδες με βάση το BMI τους, σε νορμοβαρείς, υπέρβαρους, παχύσαρκους και λιποβαρείς. Μελέτησαν επιπλέον δηλαδή σαν ξεχωριστή ομάδα και τους λιποβαρείς χωρίς να τους συντάξουν μαζί με τους νορμοβαρείς όπως σε προηγούμενες μελέτες, χαρακτηριστικό που μπορεί να θεωρηθεί σημαντικό καθώς η ομάδα των ασθενών με BMI < 18,5 kg/m² χαρακτηρίζεται από ακραίες τιμές σωματικού βάρους και σχετίζεται με αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής και υποσιτισμό. Περιλαμβάνοντας δηλαδή σε μια κοινή ομάδα τους νορμοβαρείς με τους λιποβαρείς θα μπορούσε να οδηγήσει σε πλασματικό χαρακτηρισμό των νορμοβαρών ασθενών ως ασθενέστερων προεγχειρητικά. Στα στοιχεία που συνέλεξαν για το δείγμα περιλαμβάνονται εκτός από το BMI, δημογραφικά στοιχεία, χαρακτηριστικά για τη νόσο αλλά και στοιχεία που αφορούν το χειρουργείο όπως τη διενέργεια ή όχι αναστόμωσης, το είδος του (ανοιχτό ή λαπαροσκοπικό), τη μετατροπή του λαπαροσκοπικού σε ανοιχτό χειρουργείο, τη διάρκειά του, την απώλεια αίματος καθώς και την περιεγχειρητική και μετεγχειρητική νοσηρότητα. Αναλυτικά, προέκυψαν σαν συμπεράσματα ότι αν και βρέθηκε σχετικά παρατεταμένη διάρκεια για τις χειρουργικές επεμβάσεις στους λιποβαρείς και τους παχύσαρκους, αυτή δε θεωρείται στατιστικά σημαντική. Φάνηκε να υπάρχει σημαντική υπεροχή των λαπαροσκοπικών έναντι των ανοιχτών χειρουργικών επεμβάσεων σε όλες τις ομάδες σωματικού βάρους και αντίστοιχα, στο συνολικό ποσοστό του 14,6% των μετατροπών των λαπαροσκοπικών σε ανοιχτά χειρουργεία δε βρέθηκε να υπερέχει κάποια ομάδα ασθενών έναντι των υπολοίπων. Αναλόγως, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ούτε όσον αφορά τις διεγχειρητικές επιπλοκές όπως η αιμορραγία, ο τραυματισμός κάποιου σπλάγγνου ή η διαρροή κοπρανώδους περιεχομένου. Μετεγχειρητικά και πάλι δε φάνηκε να έχουν οι παχύσαρκοι ασθενείς περισσότερες επιπλοκές. Σημειώθηκε μόνο μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη μετεγχειρητική αιμορραγία στους λιποβαρείς ασθενείς με ΙΦΝΕ αλλά η συχνότητα μετεγχειρητικών λοιμώξεων όπως τα ενδοκοιλιακά αποστήματα, οι λοιμώξεις ουροποιητικού και οι επιμολύνσεις τραύματος ήταν γενικά η ίδια σε όλες τις ομάδες BMI όπως και η ανάγκη για επανεισαγωγή στο νοσοκομείο. Φαίνεται ακόμη μετά από τη χρήση

ερωτηματολογίων για την ποιότητα ζωής ότι σε όλες τις ομάδες υπήρχε βελτίωσή της μετεγχειρητικά καθώς με τη χειρουργική επέμβαση μειώθηκαν τα συμπτώματα της νόσου των ασθενών. Συνεπώς, σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, δε φαίνεται η παχυσαρκία να επηρεάζει τη διεγχειρητική και τη μετεγχειρητική πορεία ασθενών με ΙΦΝΕ. Σημειώνεται επίσης ότι, εφόσον σύμφωνα και με αυτή τη μελέτη οι περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν λαπαροσκοπικά χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις επιπλοκές τους, δε χρειάζεται να αποκλείεται ο παχύσαρκος ασθενής από μια λαπαροσκοπική επέμβαση αποκλειστικά λόγω του βάρους του.

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και οι Canedo et al. [46] σε παλιότερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2010. Επισημαίνουν δηλαδή ότι καθώς δε φαίνεται να υπάρχουν όσον αφορά τη λαπαροσκοπική εκτομή εντέρου διαφορές ανάμεσα στους παχύσαρκους και τους υπέρβαρους ασθενείς με τους νορμοβαρείς, δε χρειάζεται να αρνούνται οι χειρουργοί την πρόσβασή τους στο χειρουργείο.

1.9 ΙΦΝΕ και χειρουργική αντιμετώπιση παχυσαρκίας

Όπως προαναφέρθηκε, τα επίπεδα της παχυσαρκίας στους ασθενείς με ΙΦΝΕ τείνουν να φτάσουν τα αντίστοιχα επίπεδα του υγιούς πληθυσμού. Πλέον, παρατηρούνται και ασθενείς με ΙΦΝΕ και συνυπάρχουσα νοσογόνα παχυσαρκία, παχυσαρκία δηλαδή στην οποία ο BMI είναι ανώτερος του 40 kg/m². Σε τέτοιους ασθενείς, χωρίς συνυπάρχουσα ΙΦΝΕ, επειδή συχνά συνυπάρχουν λόγω του πλεονάζοντος αυτού σωματικού βάρους και άλλα νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης με όλες τις επιπλοκές του, κάποιες φορές προτείνεται η λύση της βαριατρικής χειρουργικής. Συχνά μάλιστα η λύση αυτή θεωρείται η πιο δραστική για την αντιμετώπιση των συνοδών της παχυσαρκίας νοσημάτων [3]. Στην περίπτωση των νοσογόνα παχύσαρκων ασθενών με κάποια από τις ΙΦΝΕ, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, καθώς υπάρχει επιφύλαξη για τη διενέργεια βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης σε αυτή την κατηγορία ασθενών λόγω της υπάρχουσας ανησυχίας για αυξημένη συχνότητα επιπλοκών. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν κάποιες δημοσιευμένες μελέτες με μικρό δείγμα νοσογόνα παχύσαρκων ασθενών με ΙΦΝΕ οι οποίοι κατέφυγαν στη λύση της βαριατρικής χειρουργικής.

Οι Aminian et al. [47] δημοσίευσαν μία από αυτές τις λίγες μελέτες χειρουργικής αντιμετώπισης παχυσαρκίας σε ΙΦΝΕ βασιζόμενοι σε ένα αναμενόμενο μικρό δείγμα μεγέθους 20 ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί είχαν διάμεση τιμή BMI 50,1 ± 9,0 kg/m² και υποβλήθηκαν σε γαστροπλαστική sleeve, σε γαστρική παράκαμψη (γαστρικό bypass) ή σε τοποθέτηση γαστρικού δακτυλίου. 9 στους 10 ασθενείς που ήταν υπό φαρμακοθεραπεία κατάφεραν να ελέγξουν σημαντικά τα σχετιζόμενα με την ΙΦΝΕ συμπτώματα κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης και οι περισσότεροι είχαν μειώσει σημαντικά τη φαρμακευτική τους αγωγή. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, αν και σε μικρό αριθμό ασθενών,

φαίνεται ότι η βαριατρική χειρουργική επέμβαση στους νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι εφικτή και ασφαλής.

Αλλά και σε μια μελέτη του Ισραήλ [48] προκύπτει ανάλογο συμπέρασμα. 1 άνδρας και 9 γυναίκες με ΙΦΝΕ και νοσογόνο παχυσαρκία υποβλήθηκαν είτε σε λαπαροσκοπική τοποθέτηση γαστρικού δακτυλίου ή σε λαπαροσκοπική γαστρεκτομή μανίκι (sleeve). Οι ασθενείς αυτοί για να υποβληθούν σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση έπρεπε να πληρούν κάποια κριτήρια. Είχαν δηλαδή είτε BMI > 40 kg/m² είτε BMI > 35 kg/m² και τουλάχιστον ένα σοβαρό συνυπάρχον νόσημα σχετιζόμενο με την παχυσαρκία, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η αρτηριακή υπέρταση, η υπνική άπνοια, η οστεοαρθρίτιδα. Μελετώντας λοιπόν αυτό το επίσης μικρό δείγμα ασθενών κατέληξαν και αυτοί οι ερευνητές ότι η βαριατρική χειρουργική είναι μια επιτυχής και ασφαλής λύση ακόμα και για τους παχύσαρκους που πάσχουν από ΕΚ ή ΝC.

Όπως επισημαίνεται και σε αυτές τις μελέτες, εκτός από τη συμβολή της στην απώλεια βάρους με όλα τα οφέλη που αυτή από μόνη της συνεπάγεται, η βαριατρική χειρουργική στους παχύσαρκους ασθενείς με ΙΦΝΕ βοηθά να μετριαστούν τα συμπτώματα της ίδιας της νόσου και να ελέγχεται καλύτερα η νόσος. Χρειάζονται όμως μεγαλύτερες μελέτες με περισσότερο πληθυσμό ώστε να αξιολογηθεί πιο ικανοποιητικά η χρησιμότητα της βαριατρικής χειρουργικής στην περίπτωση της παχυσαρκίας στους ασθενείς με κάποιο από τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου. Αντίστοιχα, κρίνεται σημαντική η διενέργεια και επιπλέον μελετών που θα δίνουν και περισσότερα στοιχεία για να δοθεί απάντηση στο θέμα για το αν η απώλεια βάρους, είτε χειρουργικά είτε αλλιώς, είναι ασφαλής και δραστηκή στους ασθενείς με ΙΦΝΕ και για το αν αυτή η απώλεια βάρους θα είναι ευεργετική στην πορεία της ίδιας της νόσου.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Σκοπός

Σκοπός αυτής της ερευνητικής εργασίας είναι να βρεθεί αν και κατά πόσο η παχυσαρκία επηρεάζει την πρόγνωση και πορεία των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Μελετάται η συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας στους ασθενείς αυτούς, ποιος τύπος ΙΦΝΕ συσχετίζεται περισσότερο με την παχυσαρκία, το εάν η εντόπιση, η συμπεριφορά και η δραστηριότητα (όπως καθορίζεται από τον ίδιο τον ασθενή) της νόσου παρουσιάζει κάποια συσχέτιση με την παχυσαρκία αλλά και το εάν αυτή επηρεάζει τη φαρμακευτική αγωγή που ακολουθείται, την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση και για νοσηλείες σε νοσοκομεία. Αξιολογούνται επίσης τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών με ΙΦΝΕ εστιάζοντας περισσότερο στο βάρος και τη σωματική διάπλασή τους ώστε να ληφθεί υπόψη τόσο ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) όσο και η περίμετρος μέσης και ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων για την ένταξη ενός ασθενούς στην κατηγορία της παχυσαρκίας.

Με αυτή την ερευνητική εργασία αναμένεται λοιπόν να προκύψει η επίδραση του αυξημένου σωματικού βάρους στην εξέλιξη της διαγνωσμένης Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Εντερικής Νόσου. Τέθηκε σαν αρχική υπόθεση ότι οι παχύσαρκοι και οι υπέρβαροι ασθενείς που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn έχουν πιο βαριά εικόνα και πορεία της νόσου τους σε σχέση με τους νορμοβαρείς ασθενείς με την αντίστοιχη νόσο και η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους δυσχεραίνεται από αυτή την διαφορά ως προς το βάρος σώματός τους.

2.2 Πληθυσμός μελέτης

Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν προήλθαν από 103 ασθενείς με Νόσο Crohn ή Ελκώδη Κολίτιδα από όλους τους Νομούς της Θεσσαλίας οι οποίοι παρακολουθούνταν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας 14 ετών και άνω και ήταν διαγνωσμένοι με κάποια από τις ΙΦΝΕ κλινικά, ενδοσκοπικά, ιστολογικά ή/και ακτινολογικά.

2.3 Μέθοδος

Οι ασθενείς ρωτήθηκαν για δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της ασθένειάς τους με βάση ανώνυμα ερωτηματολόγια (Παράρτημα 1) και κατόπιν ενημέρωσης του σκοπού και προφορικής συγκατάθεσής τους από τον Αύγουστο έως το Δεκέμβριο του 2016. Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε συντάχθηκε μετά από ενδελεχή ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας και αποτελούνταν από 22 ανοικτού και κλειστού τύπου ερωτήσεις. Συγκεντρώθηκαν στοιχεία για το φύλο, το ύψος σε μέτρα (m) και το βάρος τους σε κιλά (kg) την ημέρα της εξέτασης (χρησιμοποιώντας αντίστοιχα αναστημόμετρο και ζυγαριά από τον εξοπλισμό του ιατρείου), αλλά και το βάρος τους την εποχή διάγνωσης της νόσου με βάση ανασκοπικές μεθόδους, τον τύπο της ΙΦΝΕ από την οποία πάσχουν (Νόσος Crohn ή Ελκώδης Κολίτιδα), την ηλικία κατά την οποία διαγνώστηκαν, για το οικογενειακό τους ιστορικό, εάν υπήρχε δηλαδή συγγενής πρώτου βαθμού (γονέας, αδερφός/ή ή τέκνο) με κάποια από τις ΙΦΝΕ, και για το κάπνισμα. Διευκρινίστηκε στους ερωτηθέντες ότι τα στοιχεία της ηλικίας και του βάρους την εποχή της διάγνωσης αφορούν την περίοδο που τεκμηριώθηκε η διάγνωση και όχι την εποχή της έναρξης της συμπτωματολογίας. Επίσης, όσον αφορά το κάπνισμα, διαχωρίστηκαν σε πρώην καπνιστές, νυν καπνιστές και σε άτομα που δεν κάπνισαν ποτέ. Καταγράφηκε και η συχνότητα καπνίσματος στους πρώην και νυν καπνιστές χρησιμοποιώντας το λόγο πακέτα τσιγάρων ανά έτος (pack per year). Υπολογίστηκε με χρήση μεζούρας τη στιγμή της συνέντευξης η περίμετρος μέσης και η περίμετρος ισχίων σε εκατοστά (cm).

Ρωτήθηκαν επίσης για το ατομικό τους ιστορικό και την ύπαρξη νόσων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ασθενειών δηλαδή που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία [49], κάποια ψυχιατρική νόσο ή την πιθανή συνύπαρξη και άλλων ασθενειών τις οποίες ζητήθηκε να κατονομάσουν. Ανάλογα με το είδος της ΙΦΝΕ ζητήθηκε να προσδιορίσουν την εντόπιση και την έκταση της νόσου αλλά και τη συμπεριφορά της νόσου στην περίπτωση της Νόσου Crohn, οι οποίες επιβεβαιώθηκαν με τη βοήθεια του θεράποντος ιατρού τους και τη βάση δεδομένων της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής. Για την περίπτωση της ΝΚ, η εντόπιση της νόσου διαχωρίστηκε στις θέσεις του τελικού ειλεού, του παχέος εντέρου, της περιπρωκτικής περιοχής, του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος και πιθανής άγνωστης εντόπισης, μη προσδιορισμένης ακόμα και η συμπεριφορά της διαχωρίστηκε στους χαρακτηρισμούς φλεγμονώδης, συριγγοποιός ή/και στενωτική. Σε αρκετές περιπτώσεις συμπεριλήφθηκαν πάνω από μία επιλογές για εντόπιση και συμπεριφορά της νόσου. Η πιθανή έκταση της νόσου για την περίπτωση της ΕΚ ήταν είτε ορθίτιδα είτε αριστερή κολίτιδα ή πανκολίτιδα.

Ζητήθηκε ακόμη να χαρακτηρίσουν οι ίδιοι τη δραστηριότητα της νόσου τους με διαχωρισμό σε πέντε βαθμίδες από ήπια έως βαριά (όπου 1 ήπια, 2 λιγότερο ήπια, 3 μέτρια, 4 σχετικά βαριά και 5 βαριά)

και διευκρινίστηκε ότι ζητούνταν ο χαρακτηρισμός της δραστηριότητάς της την περίοδο της συνέντευξης και το εάν και κατά πόσο επηρέαζε την καθημερινότητά τους και το επίπεδο ζωής τους. Ζητήθηκε επιπλέον η αναλυτική φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούσαν την περίοδο της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, εκτός από την κατηγορία φαρμάκων (αντιβιοτικά, κορτικοστεροειδή, αμινοσαλικυλικά, ανοσοτροποποιητικά και βιολογικούς παράγοντες), και τη συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία με την οποία ήταν υπό αγωγή. Συμπληρώθηκαν τέλος στοιχεία για τη συχνότητα των νοσηλειών και επισκέψεων σε Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) Νοσοκομείων ή στα Εξωτερικά Ιατρεία (ΕΙ) της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής για λόγους σχετιζόμενους με τη νόσο τους, την οποία χαρακτήριζαν, όπως τους διευκρινίστηκε, με βαθμό από το 1 έως το 5 (κλίμακα Likert), όπου 1 σήμαινε ποτέ νοσηλεία/επίσκεψη σε ΤΕΠ ή ΕΙ, 2 σπάνια, 3 σχετικά συχνά, 4 συχνά και 5 πολύ συχνά, αλλά και για το εάν έχει πραγματοποιηθεί κάποια χειρουργική επέμβαση για λόγους που να σχετίζονται με τη νόσο, το είδος αυτής και το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη διάγνωση της νόσου έως τη στιγμή της χειρουργικής παρέμβασης. Και πάλι στην περίπτωση αυτή ως εποχή διάγνωσης της νόσου προσδιορίστηκε ότι αποτελεί η περίοδος ιστοπαθολογικής και ενδοσκοπικής τεκμηρίωσης ύπαρξης της νόσου.

2.3.1 Προσδιορισμός Παχυσαρκίας

Για την αξιολόγηση των δεδομένων που συλλέχθηκαν και τη συσχέτισή τους με την παχυσαρκία, χρησιμοποιήθηκε τόσο ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) όσο και ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (waist to hip ratio) ως ξεχωριστοί παράγοντες.

Ως BMI ορίστηκε ο λόγος του βάρους σε κιλά (kg) προς το τετράγωνο του ύψους σε τετραγωνικά μέτρα (m^2) [19]. Ως λιποβαρείς ορίστηκαν οι ασθενείς με BMI μικρότερο του $18,5 \text{ kg/m}^2$, ως νορμοβαρείς ορίστηκαν εκείνοι με BMI ανώτερο ή ίσο των $18,5 \text{ kg/m}^2$ και μικρότερο των 25 kg/m^2 , ως υπέρβαροι εκείνοι που είχαν BMI ανώτερο ή ίσο των 25 kg/m^2 και μικρότερο των 30 kg/m^2 και ως παχύσαρκοι εκείνοι που είχαν BMI ανώτερο ή ίσο των 30 kg/m^2 .

Η περίμετρος μέσης και η περίμετρος ισχίων υπολογίστηκαν και καταγράφηκαν με μονάδα μέτρησης τα εκατοστά (cm). Ως αυξημένου κινδύνου ασθενείς ορίστηκαν, με βάση και τον ΠΟΥ [20], εκείνοι που είχαν περίμετρο μέσης μεγαλύτερη ή ίση των 94 cm για τους άντρες και μεγαλύτερη ή ίση των 80 cm για τις γυναίκες (όπως ορίζεται και από την Παγκόσμια Ομοσπονδία για το Διαβήτη [49]) και εκείνοι που είχαν λόγο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων μεγαλύτερο ή ίσο του 0,90 για τους άντρες και μεγαλύτερο ή ίσο του 0,85 για τις γυναίκες. Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με λόγο

περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων μεγαλύτερο ή ίσο των ανωτέρω ορίζονται ως άτομα με σπλαγχνική παχυσαρκία.

2.3.2 Στατιστική Ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε περιγραφική και επαγωγική στατιστική. Δημιουργήθηκαν ψευδομεταβλητές για τις 4 κατηγορίες του BMI, ενώ οι υπόλοιπες ποιοτικές μεταβλητές μετασχηματίστηκαν σε δίτιμες, προκειμένου να καταστούν ευκολότερες οι συγκρίσεις, λόγω του σχετικά μικρού αριθμού υποκειμένων στις διάφορες υπό εξέταση κατηγορίες μεταβλητών. Η βαρύτητα της νόσου αξιολογήθηκε με τη βοήθεια μιας νέας, παράγωγης μεταβλητής.

Ως έχοντες «βαριά» νόσο χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο, είχαν συχνές επισκέψεις σε ΤΕΠ και συχνές νοσηλείες [απάντησαν με βαθμό 3, 4 ή 5 στις σχετικές διαβαθμισμένες σε κλίμακα Likert (1-5) ερωτήσεις του ερωτηματολογίου (Παράρτημα 1)], με έντονη δραστηριότητα νόσου, με έκταση πανκολίτιδας στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας, με προσβολή και άλλων τμημάτων του πεπτικού σωλήνα πέραν του τελικού ειλεού στην περίπτωση της νόσου του Crohn (παχύ έντερο, περιπρωκτική νόσος, ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα), όπως και την ύπαρξη και άλλων επιπλοκών- αλλοιώσεων, πέραν των αμιγώς φλεγμονωδών (στενώσεις, συρίγγια), ενώ η θεραπευτική τους αγωγή περιελάμβανε συνδυασμό 3 ή περισσότερων διαφορετικών κατηγοριών φαρμάκων (αντιβιοτικά, αμινοσαλικυλικά, ανοσοτροποποιητικά, βιολογικό παράγοντα), ή υπήρξε ανάγκη χορήγησης κορτικοστεροειδών. Επίσης, η διάρκεια νόσου διχοτομήθηκε στη διάμεσο τιμή της (6 έτη) και οι έχοντες διάρκεια μεγαλύτερη των 6 ετών θεωρήθηκε ότι ήταν περισσότερο εκτεθειμένοι στις επιπλοκές της νόσου, συνεπώς και αυτοί οι ασθενείς περιελήφθησαν στους έχοντες συμβατικά βαρύτερη νόσο.

Για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 , με τη διόρθωση κατά Yates (διόρθωση συνεχείας, χ^2_c) για τους τετράπτυχους πίνακες. Πραγματοποιήθηκε μόνο μονομεταβλητή ανάλυση, αφού δεν επαρκούσε ο αριθμός των ασθενών ανά κατηγορία (>10) προκειμένου να ακολουθήσει πολυμεταβλητή ανάλυση. Στην περίπτωση του μικρού αριθμού περιπτώσεων ανά κελί (<5) και προκειμένου για τετράπτυχους πίνακες εφαρμόστηκε το Fisher's exact two-tailed test. Σε αντίστοιχη περίπτωση πολύπτυχων πινάκων εφαρμόστηκε ο λόγος πιθανοφάνειας (likelihood ratio- LR). Στην περίπτωση των ποσοτικών μεταβλητών (BMI, βάρος, ύψος, ηλικία λόγος περιμέτρου μέσης /ισχίων) εφαρμόστηκε η δοκιμασία t-test για δύο δείγματα. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε σε $p=0,05$. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 22.0.

2.4 Αποτελέσματα

Το 52,4% των ασθενών της μελέτης ήταν άνδρες, και ενεργοί καπνιστές το 39,8%. Ενεργοί καπνιστές ήταν το 30% στη NC και το 43,8% στην ΕΚ, διαφορά μη στατιστικά σημαντική ($\chi^2=1,170$, $p=0,279$). 73 από τα 103 άτομα έπασχαν από νόσο Crohn. Νορμοβαρείς ήταν 49,5% και παχύσαρκοι το 11,7%. Το 34,0% ήταν υπέρβαροι και λιποβαρείς 4,9% (Πίνακας 1). Δε φάνηκε να υπάρχει κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των ενεργών καπνιστών ανάμεσα στους δύο τύπους ΙΦΝΕ (Πίνακας 2).

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και καπνισματική συνήθεια

	N	%
Φύλο		
Γυναίκα	49	47,6
Ανδρας	54	52,4
Σύνολο	103	100,0
Τύπος νόσου		
Νόσος Crohn	73	70,9
Ελκώδης κολίτιδα	30	29,1
Σύνολο	103	100,0
Παχυσαρκία κατά BMI		
Λιποβαρής	5	4,9
Νορμοβαρής	51	49,5
Παχύσαρκος	12	11,7
Υπέρβαρος	35	34,0
Σύνολο	103	100,0
Κάπνισμα		
Ενεργός καπνιστής	41	39,8
Πρώην καπνιστής	26	25,2
Ποτέ καπνιστής	36	35,0
Σύνολο	103	100,0

Πίνακας 2. Κάπνισμα και είδος ΙΦΝΕ

		Νόσος Crohn	Ελκώδης κολίτιδα	Σύνολο
Ενεργός καπνιστής	OXI	41	21	62
	NAI	32	9	41
Σύνολο		73	30	103

$\chi^2=1,170$, $p=0,263$

Θετικό οικογενειακό ιστορικό υπήρχε στο 11,7% των ασθενών με ΙΦΝΕ, ενώ δεν διαπιστώθηκε κάποια συννοσηρότητα στο 71,8% (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Οικογενειακό ιστορικό και συννοσηρότητα

	N	%
Οικογενειακό ιστορικό		
Ναι	12	11,7
Όχι	91	88,3
Σύνολο	103	100,0
Συννοσηρότητα		
Ελεύθερο ιστορικό	74	71,8
Υπέρταση (μόνο)	5	4,9
Νοσήματα σχετιζόμενα με μεταβολικό σύνδρομο	9	8,7
Λοιπά	15	14,6
Σύνολο	103	100,0

Σημείωση: Στα νοσήματα σχετιζόμενα με μεταβολικό σύνδρομο περιλαμβάνονται η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους ή σε συνδυασμό με υπέρταση.

Στην ηλικία και το BMI παρατηρήθηκε οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, με την ομάδα της ελκώδους κολίτιδας να υπερέχει της νόσου Crohn και στις δύο παραμέτρους ($p=0,056$ και $p=0,063$ αντίστοιχα), ενώ στατιστικά πάρα πολύ σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στο λόγο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων ($0,82 \pm 0,09$ για τη νόσο Crohn και $0,89 \pm 0,09$ για την ελκώδη κολίτιδα, $p=0,001$) (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Ηλικία και σωματομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανά νόσο

	Νόσος Crohn (N=73)	Ελκώδης Κολίτιδα (N=30)	p** (μεταξύ των δυο ομάδων)
	ΜΤ±ΤΑ* (ελαχ.-μεγ)	ΜΤ±ΤΑ (ελαχ.-μεγ)	
Ηλικία	40,52 ± 15,24 (14-77)	46,88 ± 16,46 (19-75)	0,063
Βάρος (kg)	70,44 ± 13,42 (41-105)	76,08 ± 13,49 (45,3-112)	0,056
BMI (kg/ m²)	24,92 ± 4,74 (17,10-38,75)	26,08 ± 5,44 (18,64-44,27)	0,281
Περίμετρος μέσης/ισχίων	0,82 ± 0,09 (0,64-1,02)	0,89 ± 0,09 (0,69-1,03)	0,001

*ΜΤ (ΤΑ): Μέση Τιμή (Τυπική Απόκλιση)
** t-test

Στο 65,7% των ασθενών με NC η νόσος εντοπιζόταν στον τελικό ειλεό και στο 30,2% είχε επεκταθεί και στο παχύ έντερο. Πανκολίτιδα είχε το 53,3% των ασθενών με ΕΚ. 23,3% των ασθενών με ΙΦΝΕ υποβλήθηκαν σε κάποιο είδους χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με τη νόσο τους (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Εντόπιση-έκταση της νόσου και πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων

	N	%
Εντόπιση νόσου Crohn		
Τελικός ειλεός	48	65,7
Παχύ έντερο και τελικός ειλεός	22	30,2
Άλλη	3	4,1
Σύνολο	73	100,0
Έκταση Ελκώδους κολίτιδας		
Πανκολίτιδα	16	53,3
Αρ.Κολίτιδα	8	26,7
Ορθίτιδα	6	20,0
Σύνολο	30	100,0
Χειρουργική επέμβαση		
ΝΑΙ	24	23,3
ΟΧΙ	79	76,7

Σύνολο	103	100,0
--------	-----	-------

Όσον αφορά τη θεραπευτική αγωγή, προσθήκη κορτικοστεροειδών στην αγωγή τους χρειάστηκε το 14% των ασθενών, ενώ μόνο αμινοσαλικυλικά λάμβανε το 15,5%. Αμινοσαλικυλικά και αντιTNF λάμβανε το 28,2% (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου

	N	%
Θεραπεία		
Αμινοσαλικυλικά	16	15,5
Αμινοσαλικυλικά, ανοσοτροποποιητικά	11	10,7
Αμινοσαλικυλικά, αντιTNF	29	28,2
Ανοσοτροποποιητικά	7	6,8
ΑντιTNF παράγοντας	20	19,4
Ανοσοτροποποιητικά, αντιTNF, με ή χωρίς Αμινοσαλικυλικά	5	4,9
Κορτικοστεροειδή ανεξαρτήτως λοιπών συνδυασμών	15	14,6
Σύνολο	103	100,0

Σημείωση: Στα αμινοσαλικυλικά περιλαμβάνονται η μεσαλαζίνη και η σουλφασαλαζίνη, στα ανοσοτροποποιητικά η αζαθειοπρίνη και η μεθοτρεξάτη και στους αντιTNF παράγοντες τα adalimumab, infliximab και vedolizumab.

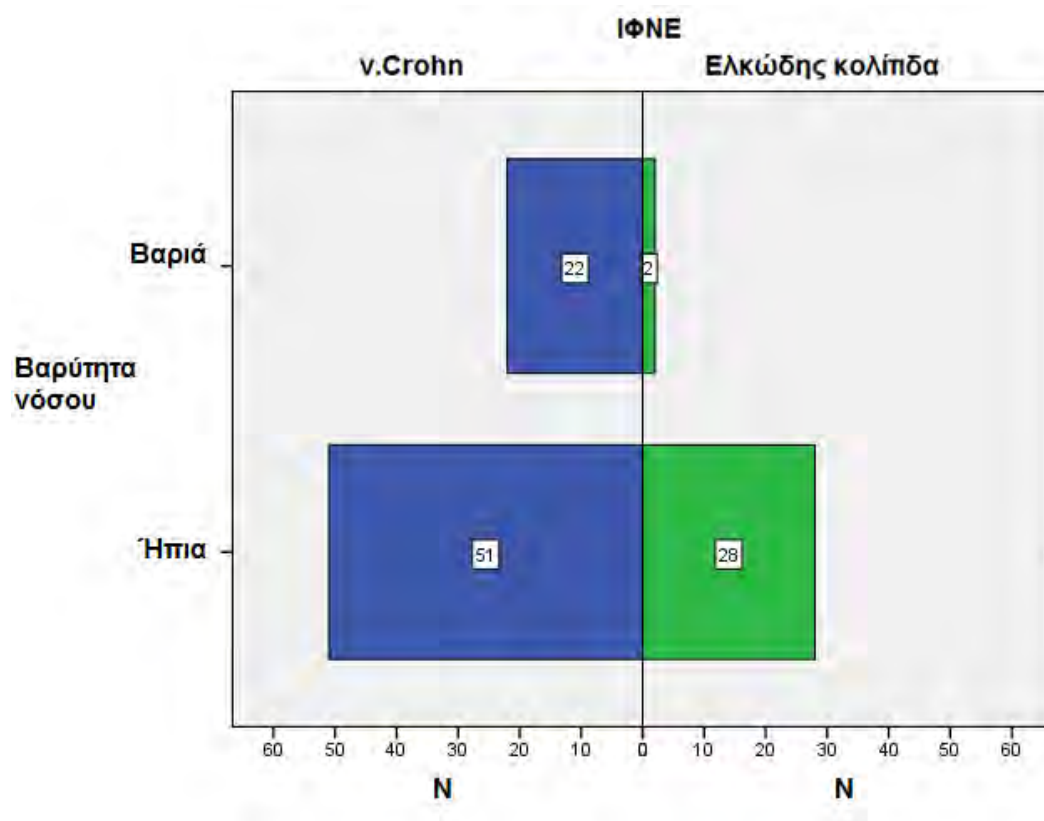
Το ένα τρίτο των ασθενών δεν είχε νοσηλευτεί ποτέ για τη νόσο, ενώ αντίστοιχα το ένα τρίτο επισκεπτόταν συχνά/ πολύ συχνά τα ΤΕΠ/ΕΙ εξαιτίας της νόσου του (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Επισκέψεις στο τμήμα επειγόντων (ΤΕΠ/ΕΙ) και νοσηλείες

	Ποτέ	Σπάνια	Μερικές φορές	Συχνά	Πολύ συχνά
Επισκέψεις σε ΤΕΠ/ΕΙ	2,9%	37,9%	28,2%	20,4%	10,7%
Νοσηλείες	33,0%	39,8%	13,6%	9,7%	3,9%

Αναφορικά με τη διαφορά στη βαρύτητα της νόσου (όπως αυτή έχει οριστεί παραπάνω) μεταξύ νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας, το 6,6% των ασθενών με ΕΚ είχαν βαριά νόσο, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στη νόσο Crohn ήταν 30,1%, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p=0,01$) (Γράφημα 1).

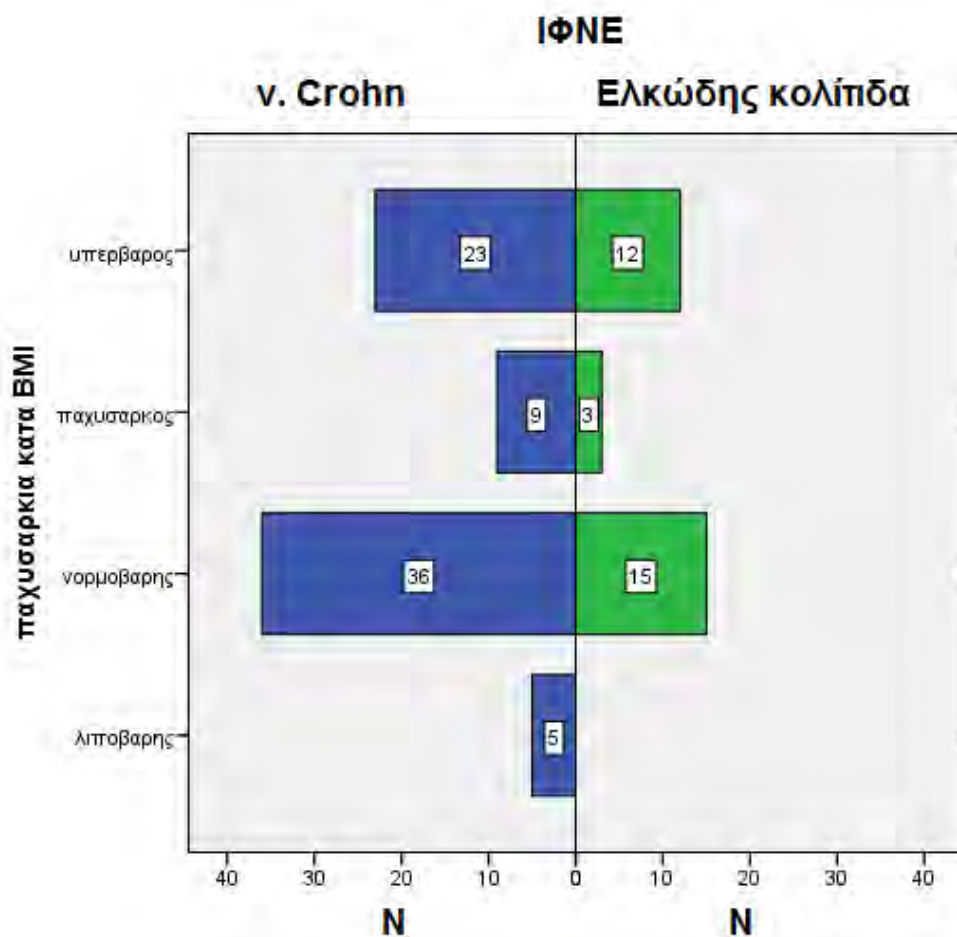
Γράφημα 1. Βαρύτητα της νόσου



Δεν υπήρξε κανένας λιποβαρής ασθενής στην ομάδα με ελκώδη κολίτιδα, έναντι πέντε ασθενών στη ομάδα με νόσο Crohn, ενώ οι υπέρβαροι αντιπροσώπευαν το 40% στην ομάδα με ελκώδη κολίτιδα και

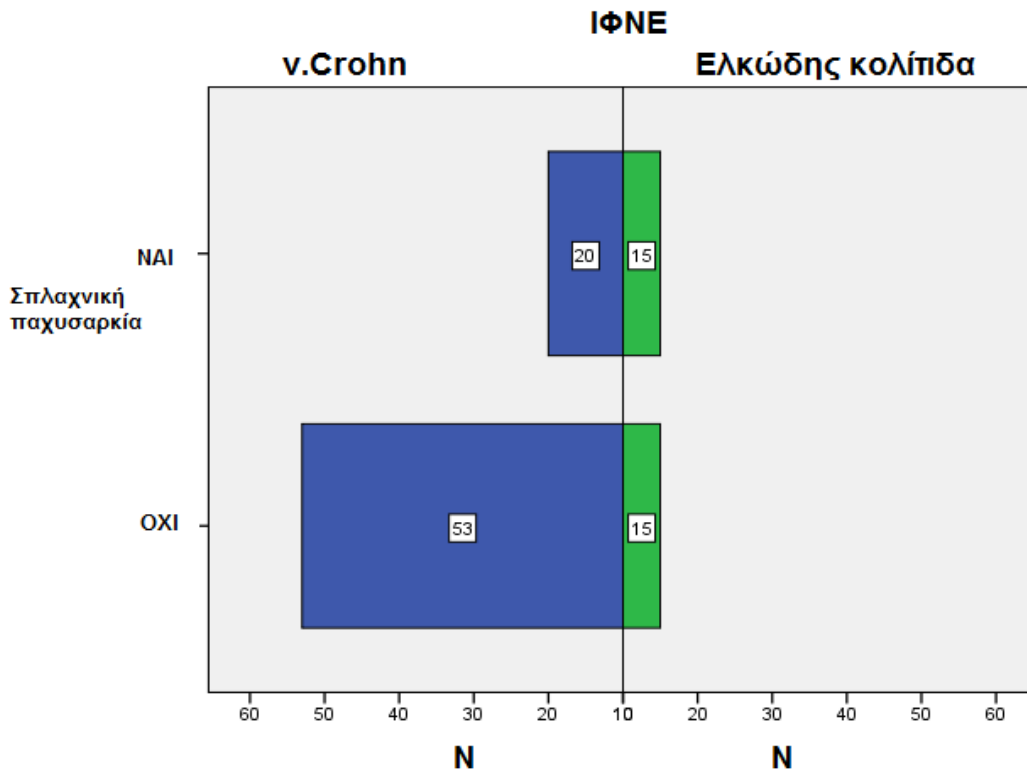
το 31,5% στην ομάδα με νόσο Crohn. Η συχνότητα της παχυσαρκίας ήταν 12,3% στην ομάδα με ν. Crohn και 10% στους ασθενείς με ΕΚ. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (LR-3,984, $p=0,263$) (Γράφημα 2).

Γράφημα 2. Παχυσαρκία (BMI) και ΙΦΝΕ



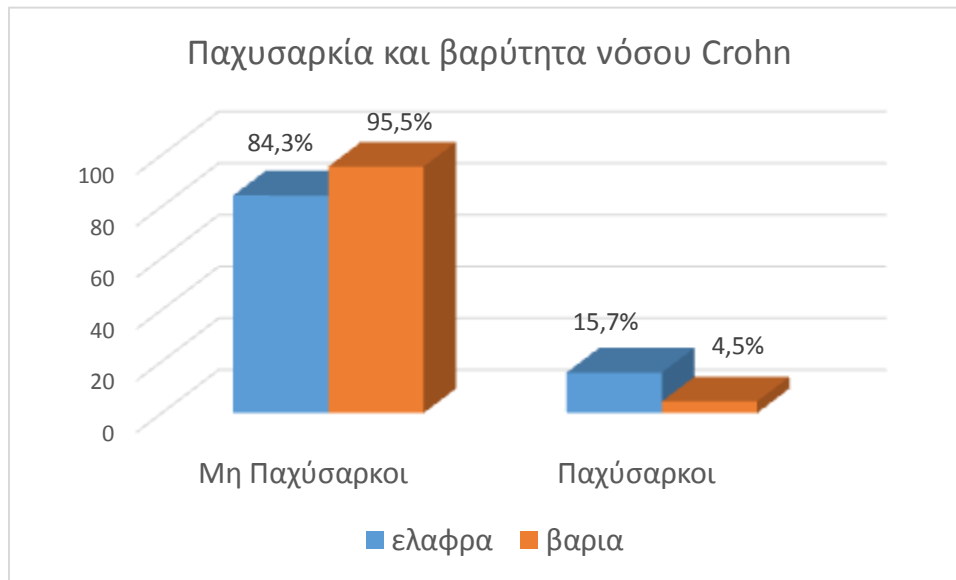
Όταν εφαρμόστηκε το κριτήριο της σπλαχνικής παχυσαρκίας, το 50% των ασθενών με ΕΚ ήταν παχύσαρκοι, ενώ 27,3% των ασθενών με νόσο Crohn ανήκαν στην κατηγορία της σπλαχνικής παχυσαρκίας, διαφορά οριακά στατιστικά σημαντική ($p=0,049$) (Γράφημα 3).

Γράφημα 3. Παχυσαρκία (σπλαγχνική) και ΙΦΝΕ

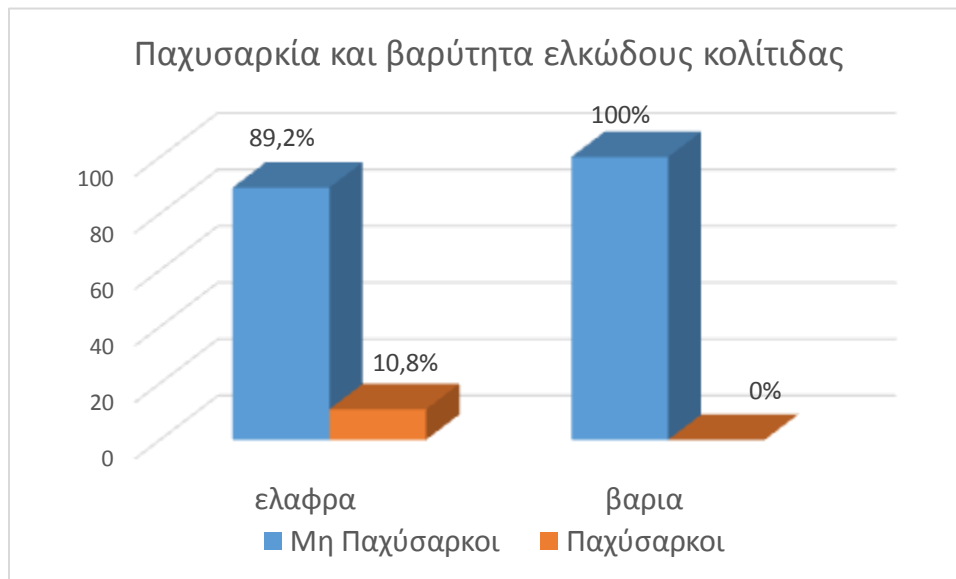


Η βαρύτητα της νόσου δε συσχετίστηκε με την παχυσαρκία, όπως αυτή προσδιορίστηκε από το BMI ούτε στη νόσο Crohn ($\chi^2=0,885$, $p=0,347$), αν και το ποσοστό στη βαριά νόσο ήταν 4,5% και στην ήπια 15,7%, ούτε και στην ελκώδη κολίτιδα, όπου όμως στη βαριά νόσο δεν υπήρξε παχύσαρκος ασθενής ($p=1,00$) (Γραφήματα 4 και 5).

Γράφημα 4.

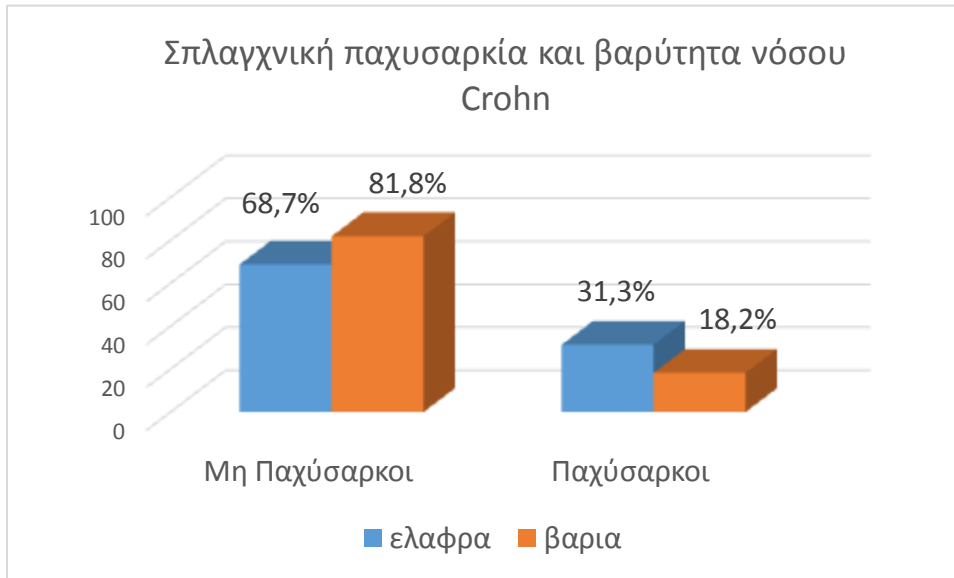


Γράφημα 5.



Ομοίως, όταν χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο η σπλαγγνική παχυσαρκία, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,391$) για τη νόσο του Crohn και $p=1,00$ για την ελκώδη κολίτιδα, όπου οι ασθενείς ήταν εξίσου μοιρασμένοι στις δύο κατηγορίες (Γράφημα 6).

Γράφημα 6.



Αναφορικά με τις χειρουργικές επεμβάσεις που σχετίζονται με τη νόσο τους, το 50% των χειρουργικών επεμβάσεων αφορούσε σε δεξιά ημικολεκτομή και ειλεοεγκάρσια αναστόμωση και πραγματοποιήθηκε στη νόσο Crohn (Γράφημα 7).

Γράφημα 7.



Φαίνεται μια μάλλον προστατευτική δράση της παχυσαρκίας, τόσο στη νόσο του Crohn, όσο και στην ελκώδη κολίτιδα, καθώς οι ασθενείς με παχυσαρκία επισκέπτονταν λιγότερο συχνά τα επείγοντα ή τα εξωτερικά ιατρεία (Πίνακες 8, 9), ενώ ασθενείς που δεν ήταν νορμοβαρείς χρειάστηκαν ηπιότερη

θεραπευτική αγωγή (Πίνακας 11). Πιο συγκεκριμένα, από τους 9 παχύσαρκους ασθενείς με NC, οι 3 (33%) επισκέπτονταν συχνά τα ΤΕΠ/ΕΙ, ενώ από τους 64 υπόλοιπους ασθενείς (λιποβαρείς/νορμοβαρείς/ υπέρβαρους) το ίδιο χρειάστηκαν οι 42 ασθενείς (66%), διαφορά ενδεικτική στατιστικής σημαντικότητας $p=0,078$ (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Επισκέψεις σε ΤΕΠ/ΕΙ και NC

		Συχνά	Ποτέ/σπάνια	Σύνολο
Παχύσαρκοι	ΟΧΙ	42	22	64
	ΝΑΙ	3	6	9
Σύνολο		18	45	28

Fisher's exact test, $p=0,078$

Από τους 3 παχύσαρκους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, κανένας δεν επισκεπτόταν συχνά τα ΤΕΠ/ΕΙ, ενώ από τους 27 υπόλοιπους ασθενείς (λιποβαρείς/ νορμοβαρείς/ υπέρβαρους) το έπρατταν οι 16 (59%), διαφορά ενδεικτική στατιστικής σημαντικότητας, $p=0,09$ (Πίνακας 9).

Πίνακας 9. Επισκέψεις σε ΤΕΠ/ΕΙ και ΕΚ

		Συχνά	Ποτέ/σπάνια	Σύνολο
Παχύσαρκοι	ΟΧΙ	16	11	27
	ΝΑΙ	0	3	3
Σύνολο		18	16	14

Fisher's exact test, $p=0,09$

Από τους 23 υπέρβαρους ασθενείς με NC, οι 18 (78%) επισκέπτονταν συχνά τα ΤΕΠ/ΕΙ, ενώ από τους 50 υπόλοιπους ασθενείς (λιποβαρείς/ νορμοβαρείς/ παχύσαρκους) το ίδιο χρειάστηκαν οι 27 (54%), διαφορά ενδεικτική στατιστικής σημαντικότητας $p=0,085$ (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Οι επισκέψεις των υπέρβαρων και μη ασθενών στα ΤΕΠ (NC)

		Συχνά	Ποτέ/σπάνια	Σύνολο
Υπέρβαροι	OXI	27	23	50
	ΝΑΙ	18	5	23
Σύνολο		18	45	28

$\chi^2=2,963$ $p=0,085$

Από τους 36 νορμοβαρείς ασθενείς με NC, οι 31 (86%) χρειάστηκαν συνδυασμό 4 κατηγοριών φαρμάκων ή προσθήκη κορτικοστεροειδών, ενώ από τους 37 υπολοίπους ασθενείς (λιποβαρείς/ υπέρβαρους/ παχύσαρκους) το ίδιο χρειάστηκαν οι 24 (65%), διαφορά οριακά στατιστικά σημαντική $p=0,067$ (Πίνακας 11).

Πίνακας 11. Θεραπεία στους νορμοβαρείς και μη ασθενείς της NC

		Μέχρι 3 φάρμακα, χωρίς κορτικοστεροειδή	Ανάγκη κορτικοστεροειδών ή συνδυασμός 4 φαρμάκων	Σύνολο
Νορμοβαρείς	OXI	13	24	37
	ΝΑΙ	5	31	36
Σύνολο		18	55	73

$\chi^2=3,364$, $p=0,067$

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τα ιστορικό, τη συννοσηρότητα και την παχυσαρκία και τη βαρύτητα της νόσου, στην NC και στην ΕΚ (Πίνακες 12, 13).

Πίνακας 12. Βαρύτητα νόσου και καθοριστές της έκβασης (NC)

NC			χ^2	p
Λιποβαρείς				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	47	4	<0,001	0,994
Βαριά	21	1		
Νορμοβαρείς				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	27	24	0,110	0,740
Βαριά	10	12		
Υπέρβαροι				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	36	15	0,097	0,755
Βαριά	14	8		
Παχύσαρκοι (BMI)				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	43	8	0,885	0,347
Βαριά	21	1		
Καπνιστές				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	32	19	2,156	0,142
Βαριά	9	13		
Συννοσηρότητα				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	16	35	1,675	0,196
Βαριά	3	19		
Σπλαγγχική παχυσαρκία				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	29	10	0,009	0,922
Βαριά	24	10		
Οικ. Ιστορικό				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	35	16	0,763	0,382

Βαριά	18	4
-------	----	---

Πίνακας 13. Βαρύτητα νόσου και καθοριστές της έκβασης (ΕΚ)

			χ^2	p
Λιποβαρείς				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	28	0		
Βαριά	2	0		
Νορμοβαρείς				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	14	14	<0,001	1,000
Βαριά	1	1		
Υπέρβαροι				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	17	11	<0,001	1,000
Βαριά	1	1		
Παχύσαρκοι				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	25	3	<0,001	1,000
Βαριά	2	0		
Καπνιστές				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	19	9	0,026	0,873
Βαριά	2	0		
Συννοσηρότητα				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	9	19	<0,001	1,000
Βαριά	1	1		
Σπλαγγχική παχυσαρκία				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	14	14	<0,001	1,000

Βαριά	1	1		
Οικ. Ιστορικό				
	OXI	NAI		
Ελαφρά	25	3	0,252	0,615
Βαριά	1	1		

Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές σε σχέση με την παχυσαρκία (είτε την σπλαγγική, όπως έχει χαρακτηριστεί με βάση τους παράγοντες που έχουν τεθεί για τον προσδιορισμό της, είτε με βάση το BMI) και μεμονωμένες παραμέτρους βαρύτητας της νόσου.

2.5 Συζήτηση

Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, η συχνότητα της παχυσαρκίας (με βάση το BMI) στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (σε δείγμα 103 ασθενών) ανέρχεται στο 11,7%, ενώ και 34% των ασθενών χαρακτηρίστηκαν ως υπέρβαροι, επιβεβαιώνοντας έτσι την παρατήρηση ότι δεν υπολείπονται σημαντικά σε βάρος οι περισσότεροι ασθενείς με κάποια από τις ΙΦΝΕ, όπως πιστευόταν παλαιότερα [5-11, 17]. Οι ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα (30 άτομα) είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο λόγο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων ($0,82 \pm 0,09$ για τη νόσο Crohn και $0,89 \pm 0,09$ για την ελκώδη κολίτιδα, $p=0,001$) και αξιολογώντας τη σπλαγγική παχυσαρκία με βάση το λόγο περιμέτρου μέσης προς ισχίων, φάνηκε ότι οι πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα ήταν συχνότερα σπλαγγικά παχύσαρκοι από τους πάσχοντες από NC (50% και 27,3% αντίστοιχα, $p=0,049$). Από τους συνολικά 73 ασθενείς με νόσο Crohn, οι 48 είχαν εντόπιση της νόσου τους μόνο στον τελικό ειλεό και από τους 30 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι 16 είχαν πανκολίτιδα. Συνολικά οι ασθενείς με NC φάνηκε ότι έπασχαν πιο συχνά από βαριά μορφή της νόσου τους σε σχέση με εκείνους που έπασχαν από ΕΚ (30,1% και 6,6% αντίστοιχα, $p=0,01$). Παρ' όλα αυτά όμως, δε φάνηκε να υπάρχει κάποια συσχέτιση της βαρύτητας της νόσου, όπως αυτή προσδιορίστηκε στη μελέτη, με την παχυσαρκία σε καμία από τις δύο νόσους. Φαίνεται όμως να συσχετίζεται η παχυσαρκία με ευνοϊκότερη κλινική εικόνα των πασχόντων από ΙΦΝΕ, όσον αφορά τη συχνότητα επισκέψεων στα ΤΕΠ/ ΕΙ και τη θεραπευτική αγωγή. Παρατηρείται δηλαδή μια τάση οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΙΦΝΕ να επισκέπτονται λιγότερο συχνά τα ΤΕΠ/ ΕΙ σε σχέση με τους ασθενείς που ανήκουν στις διαφορετικές κατηγορίες BMI ($p=0,078$ και $p=0,09$ για NC και ΕΚ). Αντίστοιχη τάση φαίνεται να παρατηρείται στη συχνότερη χρήση συνδυαστικών θεραπευτικών σχημάτων και στη χρήση

κορτικοστεροειδών στους νορμοβαρείς με νόσο Crohn σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες BMI ($p=0,067$). Το εύρημα αυτό έρχεται να υποστηρίξει την πλευρά εκείνη των ερευνών που δείχνουν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με πιο ήπια πορεία των ΙΦΝΕ. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός των ασθενών, περιορισμός που συναντάται και σε άλλες μελέτες, δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Αν και παλαιότερα η παχυσαρκία σε ασθενείς με ΙΦΝΕ θεωρούνταν μάλλον η εξαίρεση, σήμερα η παχυσαρκία κυμαίνεται μεταξύ 15-20%, ενώ η συχνότητα των υπέρβαρων ασθενών με ΙΦΝΕ προσεγγίζει το 40% [3], ποσοστά που δεν απέχουν ιδιαίτερα από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Αν και δεν υπάρχουν πειστικά ευρήματα ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με κακή πρόγνωση αυτών των ασθενών, είναι αναμενόμενο να σχετίζεται με περαιτέρω επιπλοκές, όπως και στο γενικό πληθυσμό [12, 17].

Όσον αφορά τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για να προσδιοριστεί η βαρύτητα της νόσου, είναι αυτά που αναδεικνύονται από τη σχετική βιβλιογραφία και αφορούν κυρίως στα ευρήματα της ενδοσκόπησης και τη συννοσηρότητα, αλλά και τη διάρκεια νόσου. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν τη νόσο σε νεαρή ηλικία (<40 ετών) έχουν πιο εκτεταμένη προσβολή και περισσότερες επιπλοκές, καθώς και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης συριγγίων και ανάγκης χορήγησης κορτικοστεροειδών στην περίπτωση της νόσου του Crohn [3,7,9, 50]. Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 40 ετών φαίνεται ότι τείνουν να έχουν συχνότερα συμπτώματα, να πάσχουν συχνότερα από πανκολίτιδα στην περίπτωση της ΕΚ και να παρουσιάζουν συχνότερα την ανάγκη χρήσης κορτικοστεροειδών [50]. Τα ευρήματα αυτά μπορούν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι οι ασθενείς με περισσότερους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου θα παρουσιάσουν συμπτώματα νωρίτερα.

Αν και υπάρχει μελέτη που υποστηρίζει ότι ασθενείς με σωματικό βάρος ανώτερο του φυσιολογικού φαίνεται να απαιτούν επιθετικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση [14], κάτι τέτοιο δεν προκύπτει από τη συγκεκριμένη μελέτη. Αντίθετα, φαίνεται να προκύπτει ότι οι νορμοβαρείς ασθενείς με NC σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες BMI τείνουν να χρειάζονται και να υποβάλλονται σε πιο ενισχυμένα θεραπευτικά σχήματα με πάνω από τρεις κατηγορίες φαρμάκων (στις οποίες περιλαμβάνονται βιολογικοί παράγοντες, ανοσοτροποποιητικά, αμινοσαλικυλικά και αντιβιοτικά φάρμακα) ή/και κορτικοστεροειδή, ενδεικτικά πιθανόν βαρύτερης νόσου.

Οι παχύσαρκοι ασθενείς με νόσο του Crohn φαίνεται να έχουν υψηλότερο ποσοστό περιπρωκτικής νόσου και συχνότερη ανάγκη νοσηλείας σύμφωνα με μια άλλη μελέτη [13], αποτέλεσμα που δε φαίνεται να προκύπτει από την παρούσα έρευνα. Αντίστροφα, σύμφωνα με τους Seminerio et al. [17], δεν προκύπτει συσχέτιση τακτικής νοσηλευτικής περίθαλψης και αυξημένου BMI. Αν και δεν προκύπτει κάποια συσχέτιση με τη συχνότητα των νοσηλειών, ωστόσο φαίνεται ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς επισκέπτονται σπανιότερα τα τμήματα επειγόντων περιστατικών νοσοκομείων για λόγους σχετιζόμενους με τη νόσο τους, γεγονός όμως που μπορεί, όπως αναφέρουν και οι Flores et al. [11], να

είναι αντίκτυπος μίας ήδη ήπιας νόσου που επιτρέπει στον ασθενή να κερδίσει βάρος με αποτέλεσμα να οδηγηθεί έτσι στην παχυσαρκία. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι η ανωτέρω συσχέτιση έγινε κατόπιν ομαδοποίησης όλων των υπολοίπων κατηγοριών BMI έναντι της παχυσαρκίας λόγω μικρού δείγματος. Ομαδοποιήθηκαν δηλαδή οι λιποβαρείς, οι νορμοβαρείς και οι υπέρβαροι ασθενείς ώστε να αξιολογηθούν συγκριτικά με την παχυσαρκία.

Αντίστοιχη τάση αλλά και αντίστοιχος περιορισμός φαίνεται να υπάρχει και με το αποτέλεσμα της ανάγκης για επιθετικότερη θεραπεία στους νορμοβαρείς με NC. Πιο συγκεκριμένα, όπως προκύπτει σύμφωνα και με άλλες μελέτες [10, 11], δε φαίνεται οι παχύσαρκοι ασθενείς να χρήζουν επιθετικότερης θεραπείας. Αντίθετα, στην παρούσα μελέτη φαίνεται μια τάση για συχνότερη συγχορήγηση πολλαπλών φαρμακευτικών κατηγοριών αλλά και κορτικοστεροειδών, ενδεικτικών επιθετικότερης μορφής νόσου, στους νορμοβαρείς ασθενείς με νόσο Crohn. Όπως όμως και στην προαναφερθείσα συσχέτιση, έτσι και στη συγκεκριμένη προκύπτει ο περιορισμός της αρκετά γενικευμένης ομαδοποίησης των παχύσαρκων, των υπέρβαρων αλλά και των λιποβαρών ασθενών έναντι των νορμοβαρών.

Μεταξύ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, έχουν δημοσιευθεί αναδρομικά στοιχεία κοόρτης που υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με BMI > 25 kg/ m² μπορεί να έχουν λιγότερο περίπλοκη κλινική πορεία σε σχέση με ασθενείς με το κανονικό ή χαμηλό BMI (<18 kg/m²) των ασθενών [12]. Ωστόσο, σε μια προοπτική μελέτη ασθενών με ΙΦΝΕ στην Ιρλανδία, οι παχύσαρκοι ασθενείς με νόσο του Crohn κατά μέσο όρο βρέθηκαν να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία, λιγότερο σωματικά δραστήριοι και να έχουν υψηλότερα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης από τους μη παχύσαρκους ομολόγους τους [10].

Όλες οι προαναφερθείσες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τον δείκτη μάζας σώματος ως δείκτη παχυσαρκίας και μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με την εφαρμογή άλλων δεικτών παχυσαρκίας στην ΙΦΝΕ, όπως η ογκομετρική ανάλυση σπλαγχνικού λίπους. Μία μικρή αναδρομική μελέτη ατόμων με νόσο του Crohn έδειξε ότι άτομα με υψηλότερες σχετικά ποσότητες μεσεντέριου λίπους, όπως ορίζονται από την αναλογία μεταξύ σπλαγχνικού και υποδόριου λίπους, είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά στενωτικής/ δεισδυτικής νόσου και συνεπώς χειρότερης πορείας νόσου [37]. Έχειδειχθεί ότι διάφορες ανθρωπομετρικές μετρήσεις της παχυσαρκίας, όπως ο λόγος περιμέτρου μέσης - ισχίου ή η ογκομετρική ανάλυση του κοιλιακού λίπους μέσω απεικόνισης, έχουν καλύτερη απόδοση από το BMI ως προγνωστικοί παράγοντες για τις αρνητικές επιδράσεις στην υγεία. Παρ' όλα αυτά, αν και χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη ως εναλλακτικός τρόπος αξιολόγησης της παχυσαρκίας ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς την περίμετρο ισχίων, τα δεδομένα δεν ήταν επαρκή ώστε να προκύψει κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα που να συσχετίζει την κοιλιακή παχυσαρκία με την πρόγνωση της νόσου Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας. Ο λιπώδης ιστός άλλωστε αντιπροσωπεύει ένα μεταβολικά και ορμονικά ενεργό όργανο [33-35], παράγοντας ορμόνες με προφλεγμονώδη δράση που επάγουν τη δραστηριότητα νοσημάτων όπως πιθανόν και οι ΙΦΝΕ. Περαιτέρω έρευνες προκειμένου να διαπιστωθεί

εάν η απώλεια βάρους, είτε συντηρητική είτε χειρουργική, είναι ασφαλής ή αποτελεσματική στους ασθενείς αυτούς και εάν αυτή μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στις ΙΦΝΕ θα βοηθούσαν στο να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της παχυσαρκίας στην εξέλιξη αυτών των κατηγοριών νοσημάτων.

Η συγκεκριμένη μελέτη έχει όμως και κάποιους περιορισμούς. Ο αριθμός των περιστατικών, ειδικά στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας ήταν μικρός, γεγονός που δεν επέτρεψε την περαιτέρω στατιστική ανάλυση, όσον αφορά τη βαρύτητα της νόσου και την επίδραση της παχυσαρκίας σε αυτή με την εφαρμογή μοντέλων πολυμεταβλητής ανάλυσης. Επιπλέον, δε χρησιμοποιήθηκε εργαστηριακός έλεγχος δεικτών φλεγμονής, που θα μπορούσαν να είναι αντικειμενικά κριτήρια ενεργής νόσου και συνεπώς και κριτήρια βαρύτητάς της, όπως σε προηγούμενες έρευνες. Επίσης, τα δεδομένα προέρχονταν από ένα μόνο κέντρο αναφοράς, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων της μελέτης, πολύ περισσότερο καθώς επρόκειτο για δείγμα ευκολίας, οπότε τα αποτελέσματα, αν και ενδεικτικά, δεν είναι εφαρμόσιμα στο σύνολο των ασθενών με ΙΦΝΕ. Ακόμη, δεδομένα όπως το βάρος κατά την εποχή της διάγνωσης, βασίστηκαν στην ανασκόπηση από τους ίδιους τους ασθενείς, γεγονός που μπορεί να περιορίζει την αντικειμενικότητα και την αξιολόγηση της πορείας του σωματικού βάρους των ασθενών κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου από την εποχή διάγνωσής της έως και τη στιγμή της συνέντευξης. Αντίστοιχος είναι και ο λόγος που δεν συμπεριλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση οι απαντήσεις των ασθενών στην ερώτηση για τη δραστηριότητα της νόσου, καθώς οι απαντήσεις βασιζόταν σε αποκλειστικά υποκειμενικά κριτήρια, γεγονός που μπορεί να αλλοιώνει το αποτέλεσμα της μελέτης.

Χρήσιμη θα ήταν για μελλοντικές έρευνες η αξιολόγηση της παχυσαρκίας με μεθόδους εκτός των σωματομετρικών, όπως με μεθόδους υπολογισμού του σπλαγχνικού λίπους, ώστε να γίνει μεγαλύτερη έρευνα στον τομέα του μεσεντέριου λίπους και την επίδρασή του στις διάφορες φλεγμονώδεις εξεργασίες. Αντιστοίχως, θα ήταν ευεργετικές και μελλοντικές έρευνες που θα εστιάζουν στην αξία της εξατομικευμένης δοσολογίας φαρμάκων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με βάση τον BMI ή άλλες μετρήσεις της λιπώδους ιστού.

2.6 Συμπεράσματα

Από τη συγκεκριμένη μελέτη δε φαίνεται να υπάρχει κάποια σημαντική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την πορεία και την πρόγνωση των ασθενών με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσους. Οι ασθενείς με NC φάνηκε ότι έχουν μικρότερο λόγο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων και πάσχουν σπανιότερα από σπλαγχνική παχυσαρκία και πιο συχνά από βαριά μορφή της νόσου τους σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΚ. Οι νορμοβαρείς ασθενείς με νόσο Crohn φαίνεται να τείνουν να έχουν

μεγαλύτερη ανάγκη για επιθετικότερη θεραπεία σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες BMI, ενώ οι παχύσαρκοι με ΙΦΝΕ τείνουν να επισκέπτονται σπανιότερα τα ΤΕΠ/ΕΙ.

Δεν επιβεβαιώνεται λοιπόν η αρχική υπόθεση ότι οι παχύσαρκοι και οι υπέρβαροι ασθενείς που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn έχουν πιο βαριά εικόνα και πορεία της νόσου τους σε σχέση με τους νορμοβαρείς ασθενείς με την αντίστοιχη νόσο και ότι η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους δυσχεραίνεται από αυτή την διαφορά ως προς το βάρος σώματός τους.

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. *Lancet*. 2014 August 30; 384 (9945): 766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
2. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311: 806- 814.
3. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016 September 21; 22(35): 7868-7881.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.
5. Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. The Increasing Weight of Crohn's Disease Subjects in Clinical Trials: A Hypothesis-generatings Time-trend Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2949– 2956.
6. Guerreiro CS, Cravo M, Costa AR, Miranda A, Tavares L, Moura-Santos P, MarquesVidal P, Leitão CA. A Comprehensive Approach to Evaluate Nutritional Status in Crohn's Patients in the Era of Biologic Therapy: A Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2551– 2556.
7. Steed H, Walsh S, Reynolds N. A Brief Report of the Epidemiology of Obesity in the Inflammatory Bowel Disease Population of Tayside, Scotland. *Obes Facts* 2009; 2: 370- 372.
8. Pituch-Zdanowska A, Banaszkiwicz A, Dziekiewicz M, Łazowska-Przeorek I, Gawrońska A, Kowalska-Duplaga K, Iwańczak B, Klincewicz B, Grzybowska-Chlebowczyk U, Walkowiak J, Albrecht P. Overweight and obesity in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Advances in Medical Sciences* 2016; 61: 28–31.
9. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, del Rosario F, Kim SC, Integlia MJ, Berman J, Grunow J, Colletti RB, Schoen BT, Patel AS, Baron H, Israel E, Russell G, Ali S, Herfarth HH, Martin C, Kappelman MD, and on behalf of the Improve Care Now Collaborative for Pediatric IBD. The prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17 (10): 2162- 2168.
10. Suibhne TN, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: Associations with disease and lifestyle factors. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7: e241–e248.
11. Flores A, Burstein E, Cipher DJ, Feagins LA. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2436- 2445.

12. Stabroth- Akil D, Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, Kruis W. The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 237–242.
13. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clinical Nutrition* 2002; 21(1): 51–57.
14. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The Impact of Increased Body Mass Index on the Clinical Course of Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4: 482–488.
15. Nascimento ATM, Rocha R, Coqueiro FG, Santana GO, Lyra AC. Does obesity complicate inflammatory bowel diseases? *Journal of Crohn's and Colitis* 2012, 6: 1041.
16. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased Body Mass Index Is Associated with Earlier Time to Loss of Response to Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. September 2013; 19 (10): 2118- 2124.
17. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, Baidoo L, Barrie A, Swoger J, Schwartz M, Weyant K, Dunn MA, Binion DG. Impact of obesity on the management and clinical course of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015, 21: 2857- 2863.
18. Pringle PL, Stewart KO, Peloquin JM, Sturgeon HC, Deanna Nguyen D, Sauk J, Garber JJ, Yajnik V, Ananthakrishnan AN, Chan AT, Xavier RJ, Khalili H. Body Mass Index, Genetic Susceptibility, and Risk of Complications Among Individuals with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 October; 21(10): 2304–2310.
19. World Health Organization. BMI Classification. Global Database on Body Mass Index. November 2016. Available: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html [Accessed 5/11/2016].
20. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva 8- 11 December 2008.
21. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact sheet. June 2016. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [Accessed 5/11/2016].
22. Müller- Riemenschneider F, Reinhold T, Berghöfer A, Willich SN. Health- economic burden of obesity in Europe. *Eur J Epidemiol* 2008; 23:499–509.
23. Ladas SD, Mallas E, Giorgiotis K, Karamanolis G, Trigonis D, Markadas A, Sipsa V, Raptis SA. Incidence of ulcerative colitis in Central Greece: A prospective study. *World J Gastroenterol* 2005; 11(12): 1785-1787.
24. Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785–1794.

25. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014 January 7; 20(1): 91-99.
26. Μυλωνάκη Μ, Τζουβαλά Μ, Κοκοζίδης Γ, Τριανταφυλλίδης ΙΚ. α) «Φάσμα κλινικών εκδηλώσεων». β) «Θεραπεία ΙΦΕΝ». Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος. Ελκώδης Κολίτις και Νόσος του Crohn. Ελληνική Ομάδα Μελέτης των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου. Αθήνα. Τρίτη Έκδοση. Ιανουάριος 2006. Σελ. 54- 89 και 221- 225.
27. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. Update August 2015.
28. Dong J, Chen Y, Tang Y, Xu F, Yu C, Li Y, Pankaj P, Dai N. Body Mass Index Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(12): e0144872. doi:10.1371/journal.pone.0144872.
29. Chan SM, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Teucher B, Lindgren S, Grip O, Key T, Crowe FL, Bergmann MM, Boeing H, Hallmans G, Karling P, Overvad K, Palli D, Masala G, Kennedy H, vanSchaik F, Bueno-de-Mesquita B, Oldenburg B, Khaw KT, Riboli E, Hart AR. Body Mass Index and the Risk for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Data From a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 575– 582.
30. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Higuchi LM, Fuchs CS, Richter JM, Chan AT. Measures of Obesity and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 February; 21(2): 361–368.
31. Harpsøe MC, Basit S, Andersson M, Nielsen NM, Frisch M, Wohlfahrt J, Nohr EA, Linneberg A, Jess T. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *International Journal of Epidemiology* 2014; 43(3): 843–855.
32. Mendall MA, Gunasekera AV, John BJ, Kumar D. Is Obesity a Risk Factor for Crohn's Disease? *Dig Dis Sci* 2011; 56: 837–844.
33. Schaffler A, Scholmerich J, Salzberger B. Adipose tissue as an immunological organ: toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends Immunol* 2007; 28: 393–399.
34. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose Tissue and IBD Pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(8): 1550–1557.
35. Bertin B, Desreumaux P, Dubuquoy L. Obesity, visceral fat and Crohn's disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010; 13:574–580.
36. John BJ, Irukulla S, Abulafi AM, Kumar D, Mendall MA. Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 1511–1523.

37. Erhayiem B, Dhingsa R, Hawkey CJ, Subramanian V. Ratio of Visceral to Subcutaneous Fat Area Is a Biomarker of Complicated Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011; 9: 684–687.
38. Zwintscher NP, Horton JD, Steele SR. Obesity Has Minimal Impact on Clinical Outcomes in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Surgery* 2014; 49: 265–268.
39. Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, Kremeyer K, Lorenz D, Rainer O, Vogel I, Böcker U, Böhm S, Büning C, Duchmann R, Gerken G, Herfarth H, Lügering N, Kruis W, Reinshagen M, Schmidt J, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Galle PR, Hommes DW, D'Haens G, Rutgeerts P, Neurath MF. Significant Differences between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Regarding the Impact of Body Mass Index and Initial Disease Activity on Responsiveness to Azathioprine: Results from a European Multicenter Study in 1,176 Patients. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1066–1078.
40. Poon SS, Asher R, Jackson R, Kneebone A, Collins P, Probert C, Dibb M, Subramanian S. Body Mass Index and Smoking Affect Thioguanine Nucleotide Levels in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015; 9: 640–646.
41. Bultman E, de Haar C, van Liere-Baron A, Verhoog H, West RL, Kuipers EJ, Zelinkova Z, van der Woude CJ. Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 335-341.
42. Bhalme M, Sharma A, Keld R, Willert R, Campbell S. Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 543-549.
43. Causey MW, Johnson EK, Miller S, Martin M, Maykel J, Steele SR. The Impact of Obesity on Outcomes Following Major Surgery for Crohn's Disease: An American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Assessment. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(12): 1488–1495.
44. Krane MK, Allaix ME, Zoccali M, Umanskiy K, Rubin MA, Villa A, Hurst RD, Fichera A. Does morbid obesity change outcomes after laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease? Review of 626 consecutive cases. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 986-996.
45. Guardado J, Carchman E, Danicic AE, Salgado J, Watson AR, Celebrezze JP, Medich DS, Holder-Murray J. Obesity Does Not Impact Perioperative or Postoperative Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 725-733.
46. Canedo J, Pinto RA, Regadas FS, Rosen L, Wexner SD. Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease: does weight matter? *Surg Endosc* 2010 Jun; 24(6): 1274-9.
47. Aminian A, Andalib A, Ver MR, Corcelles R, Schauer PR. Outcomes of Bariatric Surgery in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Obes Surg* 2015; 26: 1-5.

48. Keidar A, Hazan D, Sadot E, Kashtan H, Wasserberg N. The role of bariatric surgery in morbidly obese patients with inflammatory bowel disease. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2015; 11: 132-136.
49. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation. Available in: https://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf [Accessed in 16/01/2017].
50. Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of aggressive inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011; 7(10): 652-9.

4. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ερωτηματολόγιο

για την παχυσαρκία και τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου

Αγαπητέ/ ή,

το ερωτηματολόγιο που έχετε στα χέρια σας έχει συνταχθεί στα πλαίσια της μεταπτυχιακής μου εργασίας για το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών για τη Διατροφή στην Υγεία και τη Νόσο του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η εργασία αυτή έχει σκοπό να ερευνήσει τη σχέση της παχυσαρκίας με την εμφάνιση και την εξέλιξη των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Η συμμετοχή σας είναι σημαντική για την επίτευξη αυτού του στόχου. Δεν υπάρχουν σωστές ή λάθος απαντήσεις και όλες οι πληροφορίες θα είναι απολύτως ανώνυμες.

Για οποιαδήποτε πρόσθετη απορία ή πληροφορία μπορείτε να επικοινωνήσετε μαζί μου στο e-mail: xristinakateri86@gmail.com ή στο τηλέφωνο: 6942522401

Σας ευχαριστώ εκ των προτέρων για τη συνεργασία σας.

Κατέρη Χριστίνα

1. Φύλο

Άνδρας Γυναίκα

2. Ηλικία

3. Βάρος

4. Ύψος

5. Δείκτης Μάζας Σώματός (BMI= βάρος/ ύψος²).....

< 18,5

18,5- 24,9

25- 29,9

≥ 30

6.

Περίμετρος μέσης	
Περίμετρος λεκάνης	
Περίμετρος μέσης/ περίμετρος λεκάνης	

7. Τύπος φλεγμονώδους εντερικής νόσου

- Νόσος Crohn
- Ελκώδης κολίτιδα

8. Ηλικία την εποχή διάγνωσης της νόσου.....

9. Βάρος την εποχή διάγνωσης της νόσου.....

10. Οικογενειακό ιστορικό ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (συγγενής 1^{ου} βαθμού)
(γονέας, αδερφός/ή, τέκνο)

- Ναι
 - Ελκώδης κολίτιδα
 - Νόσος Crohn

Όχι

11. Κάπνισμα

- Ενεργός καπνιστής
- Πρώην καπνιστής
- Ποτέ καπνιστής

Για τους ενεργούς ή πρώην καπνιστές:

Πόσα χρόνια καπνίζετε/ καπνίζατε;	
Πόσα πακέτα τσιγάρα την ημέρα καπνίζετε/ καπνίζατε;	
packs/year	

12. Ιστορικό

- Σακχαρώδης διαβήτης
- Υπέρταση
- Υπερλιπιδαιμία
- Ψυχιατρική νόσος
- Άλλη νόσος(ποιά).....
- Ελεύθερο

13. Για ασθενείς με νόσο Crohn: Εντόπιση νόσου

- Τελικός ειλεός
- Παχύ έντερο
- Περιπρωκτική νόσος
- Ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα
- Άγνωστη εντόπιση

14. Για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα: έκταση νόσου

- Ορθίτιδα
- Αριστερή κολίτιδα
- Πανκολίτιδα

15. Συμπεριφορά νόσου Crohn

- Φλεγμονώδης
- Συριγγοποιός (διατρητική)
- Στενωτική

16. Πώς θα χαρακτηρίζατε τη δραστηριότητα της νόσου σας με βαθμό από το 1 έως το 5; (όπου 1 είναι η ήπια μορφή της νόσου έως 5 που είναι η βαρύτερη μορφή)

	1	2	3	4	5	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>βαριά</i>
<i>ήπια</i>						

17. Φαρμακευτική αγωγή

- Αντιβιοτικά
- Κορτικοστεροειδή
- Αμινοσαλικυλικά. Ποιο
- Ανοσοτροποποιητικά. Ποιο
- Αντι- TNF. Ποιον

18. Χειρουργείο που να σχετίζεται με τη νόσο;

- Ναι
- Όχι

19. Είδος χειρουργείου

.....
.....

20. Ποιο ήταν το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση της νόσου έως το πρώτο χειρουργείο που σχετιζόταν με τη νόσο;

.....

21. Νοσηλείες για λόγους που σχετίζονται με τη νόσο με βαθμό από το 1(ποτέ) έως το 5 (πολύ συχνά);

	1	2	3	4	5	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>πολύ συχνά</i>
<i>ποτέ</i>						

22. Επισκέψεις στα επείγοντα του νοσοκομείου ή στο ιατρείο ΙΦΕΝ για λόγους που σχετίζονται με τη νόσο με βαθμό από το 1(ποτέ) έως το 5 (πολύ συχνά);

	1	2	3	4	5	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>πολύ συχνά</i>
<i>ποτέ</i>						