

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



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

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Παγοφαγία σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του
εντέρου με ή χωρίς αναιμία.**

Οικονόμου Δημήτριος
Ιατρός

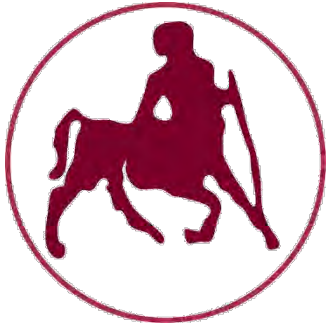
ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας
Επιβλέπων Καθηγητής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Οικονόμου Κωνσταντίνος, Ειδικός γαστρεντερολόγος, Διδάκτωρ ιατρικής
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



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

Pagophagia in patients with inflammatory bowel disease with or without anemia.

Περιεχόμενα

1. Περίληψεις	3
1.1. Περίληψη στα ελληνικά	3
1.2. Περίληψη στα αγγλικά (abstract)	4
2. Εισαγωγή	5
3. Γενικό μέρος	6
3.1. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου	6
3.2. Επιδημιολογία των ΙΦΝΕ	7
3.3. Παράγοντες κινδύνου - παθογένεση των ΙΦΝΕ	8
3.4. Κλινική εικόνα - διάγνωση των ΙΦΝΕ	10
3.5. Διαφορική διάγνωση των ΙΦΝΕ	16
3.6. Θεραπεία των ΙΦΝΕ	17
3.7. Αναιμία στις ΙΦΝΕ	19
3.8. Παγοφαγία	22
4. Ειδικό μέρος	23
4.1. Σκοπός	23
4.2. Μέθοδος	23
4.3. Αποτελέσματα	24
4.4. Συζήτηση	40
5. Βιβλιογραφία	41

1.1 Περίληψη

Υπόβαθρο. Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn ανήκουν στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, εξωεντερική εκδήλωση των οποίων αποτελεί συχνά η αναιμία. Ένα από τα συμπτώματα της αναιμίας αποτελεί η επιθυμία των ασθενών να καταναλώσουν πάγο, δηλαδή η παγοφαγία.

Σκοπός. Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι να διαπιστώσει τη συχνότητα της παγοφαγίας σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ της αναιμίας και του συμπτώματος της παγοφαγίας στους ασθενείς αυτούς.

Μέθοδος. Για το αρχικό σκέλος της διατριβής έγινε αναζήτηση σε μεγάλες επιστημονικές βάσεις δεδομένων με λέξεις-κλειδιά σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα, τη νόσο του Crohn, την παγοφαγία και την αναιμία. Για το δεύτερο σκέλος της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο σε δείγμα ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που παρακολουθούνται ως εξωτερικοί ασθενείς ή νοσηλεύτηκαν σε πανεπιστημιακό νοσοκομείο. Αναζητήθηκαν πληροφορίες σχετικά με τη νόσο και λήφθηκε εργαστηριακός έλεγχος.

Αποτελέσματα. Η συχνότητα της παγοφαγίας στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn υπολογίζεται περίπου στο 11%. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρείται στη συχνότητα της παγοφαγίας ανάμεσα στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που έχουν αναιμία και αυτούς που δεν έχουν, τόσο στο σύνολό τους όσο και στην υποομάδα των ασθενών με νόσο του Crohn, αλλά όχι σε αυτούς με ελκώδη κολίτιδα.

Συμπέρασμα. Υποστηρίζεται η συσχέτιση της αναιμίας και του συμπτώματος της παγοφαγίας μέσα από τη μελέτη των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Λέξεις - κλειδιά: ελκώδης κολίτιδα, νόσος Crohn, παγοφαγία, αναιμία

1.2 Abstract

Background. Ulcerative colitis and Crohn's disease are the two main types of inflammatory bowel disease whose frequent extraintestinal manifestation is anemia. One of the symptoms of anemia is the patients' desire to consume ice, pagophagia.

Purpose. This thesis aimed at detecting the frequency of pagophagia in patients with inflammatory bowel disease and at investigating the correlation between anemia and the symptom of pagophagia in these patients.

Method. In the initial part of the study a search was conducted in large scientific databases using keywords related to ulcerative colitis, Crohn's disease, pagophagia and anemia. For the second part of the study a sample of patients with inflammatory bowel disease treated as outpatients or hospitalized in a university hospital were interviewed by means of a questionnaire. Data on the disease were collected and laboratory blood tests were carried out.

Results. The frequency of pagophagia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease is estimated at around 11%. A statistically significant difference was observed in the frequency of pagophagia between patients with inflammatory bowel disease who have anemia and those who do not, both in the entire sample and in the subgroup of patients with Crohn's disease, but not in the subgroup of patients with ulcerative colitis.

Conclusion. The findings of the present study support an association between anemia and the symptom of pagophagia in patients with inflammatory bowel disease.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, pagophagia, anemia

2. Εισαγωγή

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) συνιστούν μια ομάδα παθήσεων που στην ουσία περιλαμβάνουν δύο επιμέρους νοσολογικές οντότητες με ευδιάκριτα, αλλά και επικαλυπτόμενα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn.

Σημαντική πρόοδος έχει επιτελεστεί στην κατανόηση του εντερικού ανοσολογικού συστήματος, του ρόλου των γονιδίων και του εντερικού μικροβιακού περιεχομένου στην παθογένεση της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. Επίσης, έχουν ενοχοποιηθεί αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με το σύγχρονο τρόπο ζωής και οι οποίοι φαίνεται να επιδρούν στον κίνδυνο εμφάνισης και τη φυσική πορεία των ΙΦΝΕ [9].

Η κλινική εικόνα, τόσο στην ελκώδη κολίτιδα, όσο και στη νόσο του Crohn, εξαρτάται από την κατανομή, την έκταση, τη δραστηριότητα και τη βαρύτητα της φλεγμονώδους προσβολής του εντέρου, καθώς και από την ύπαρξη εξωεντερικών εκδηλώσεων.

Μία από τις εξωεντερικές επιπλοκές, που εμφανίζονται συχνά, αποτελεί η αναιμία. Σύμπτωμα της σιδηροπενικής αναιμίας, η οποία συνιστά τη συχνότερη μορφή αναιμίας, αποτελεί η παγοφαγία, δηλαδή η επιθυμία των ασθενών να καταναλώσουν παγάκια.

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή θα προσπαθήσει να διαπιστώσει τη συχνότητα της παγοφαγίας σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ της αναιμίας και του συμπτώματος της παγοφαγίας μελετώντας τους ασθενείς αυτούς.

3.Γενικό μέρος

3.1 Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελούν μια ομάδα παθήσεων με χρόνια πορεία, στην ουσία άγνωστη έως τώρα αιτιολογία και καλή ανταπόκριση στις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χορηγούνται. Στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνονται δύο επιμέρους νοσολογικές οντότητες με ευδιάκριτα, αλλά και επικαλυπτόμενα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn. Μια τρίτη οντότητα που μοιράζεται τόσο κλινικά όσο και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και από τις δύο προηγούμενες παθήσεις είναι η αδιευκρίνιστη κολίτιδα, που αποτελεί πιο λίγο από το 10% των ΙΦΝΕ.

-Ελκώδης κολίτιδα: είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις φλεγμονής, η οποία περιορίζεται στη βλεννογονική επιφάνεια του παχέος εντέρου. Σχεδόν πάντα προσβάλλει το ορθό και μπορεί να επεκταθεί προς τα εγγύς τμήματα του εντέρου κατά συνεχή τρόπο [1]. Με κριτήριο την έκταση της νόσου διακρίνεται σε:

- πρωκτίτιδα,
- ορθοσιγμοειδίτιδα (όχι προσβολή κατιόντος κόλου),
- αριστερή κολίτιδα (μέχρι τη σπληνική καμπή),
- εκτεταμένη κολίτιδα (μετά τη σπληνική καμπή με ελεύθερο τυφλό),
- πανκολίτιδα.

- Νόσος του Crohn: πρόκειται για διατοιχωματική φλεγμονή και τμηματικές βλάβες με ελεύθερο από φλεγμονή βλεννογόνο. Η διατοιχωματική φλεγμονώδης φύση της νόσου Crohn συχνά οδηγεί σε ίνωση και απόφραξη, κλινικές εκδηλώσεις που τυπικά δεν εμφανίζονται στην ελκώδη κολίτιδα. Η διατοιχωματική φλεγμονή δύναται επίσης να οδηγήσει σε δημιουργία σφραγισμένων πόρων που διασχίζουν και διατριτάνουν τον ορογόνο, προκαλώντας διατρήσεις και συρίγγια. Η νόσος του Crohn μπορεί να προσβάλλει όλο το γαστρεντερικό σωλήνα, από το στόμα έως και τον πρωκτό [1]. Τα δύο νοσήματα έχουν υποταξινομηθεί (πίνακες 1 και 2) με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις και την έκταση προσβολής. Η συγκεκριμένη ταξινόμηση χρησιμοποιείται σε μελέτες που αξιολογούν τους γενετικούς, ορολογικούς και κλινικούς παράγοντες που προδιαθέτουν στα νοσήματα αυτά.

Πίνακας 1: Ταξινόμηση κατά Montreal της νόσου του Crohn [1]		
Ηλικία διάγνωσης	Εντόπιση	Συμπεριφορά
A1: < 16 χρ.	L1: ειλεός	B1: μη B2 – μη B3
A2: 17-40 χρ.	L2: κόλον	B2: στενωτική
A3: > 40 χρ.	L3: ειλεός – κόλον	B3: διατριταίνουσα
	L4: μόνο ανώτερο πεπτικό	P: περιεδρική νόσος

Πίνακας 2: Ταξινόμηση κατά Montreal της ελκώδους κολίτιδας [1]	
Σοβαρότητα	Ορισμός
S0 κλινική ύφεση	ασυμπτωματική
S1 ήπια	< 4 κενώσεις / μέρα, με ή χωρίς αίμα, χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις και ΤΚΕ φυσιολογική
S2 μέτρια	> 4 κενώσεις / μέρα με ελάχιστα ή απόντα σημεία συστηματικής τοξικότητας
S3 σοβαρή	> 6 κενώσεις, αιματηρές, παλμοί > 90/min, > 37,5C , Hb < 10,5g/dL, ΤΚΕ > 30mm/hr

ΤΚΕ: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, Hb: αιμοσφαιρίνη

3.2 Επιδημιολογία των ΙΦΝΕ

Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες μας έχουν τροφοδοτήσει με σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ηλικιακή, τη γεωγραφική και τη φυλετική κατανομή των ΙΦΝΕ. Φαίνεται πως η επίπτωση των ΙΦΝΕ είναι ιδιαίτερος αυξημένη τόσο στη βόρεια Αμερική όσο και στη βόρεια Ευρώπη [2,3].

Σύμφωνα με τις μεγαλύτερες αλλά και τις πιο πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στον αμερικανικό πληθυσμό, η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας (9–12/100.000 άτομα) είναι μεγαλύτερη από της νόσου Crohn (6–8/100.000 άτομα) [4,5]. Η ίδια ακριβώς σχέση παρατηρήθηκε όταν επικεντρώθηκαν στον επιπολασμό των δυο παθήσεων, με αυτόν της ελκώδους κολίτιδας να κυμαίνεται από 205 έως 240/100.000 άτομα και τον αντίστοιχο της νόσου Crohn από 100 έως 200/100.000 άτομα [4,5].

Σχετικά με τις ευρωπαϊκές χώρες, μεγαλύτερη επίπτωση ελκώδους κολίτιδας παρουσιάζεται στη βόρεια Ευρώπη και ιδιαίτερα στην Ισλανδία (24,3/100.000 άτομα) και τη Νορβηγία (15,6/100.000 άτομα), με τον μέσο όρο να διαμορφώνεται στο 11,4/100.000 άτομα. Αντίθετα, στις χώρες της νότιας

Ευρώπης, η επίπτωση δεν ξεπέρα τα 10/100.000 άτομα. Η επίπτωση της νόσου Crohn είναι μικρότερη με το μέσο όρο στις χώρες του βορρά να είναι 6,3/100.000 άτομα, με πρώτη ξανά την Ισλανδία (8,2/100.000 άτομα) και δεύτερη τη Γαλλία (8,1/100.000 άτομα). Όπως και στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας, έτσι και στη νόσο του Crohn η επίπτωση είναι μικρότερη στις χώρες του νότου (μέσος όρος = 3,6/100.000 άτομα) [6].

Στις χώρες της Ασίας δυστυχώς υπάρχουν διάφοροι περιορισμοί που επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Οι περισσότερες χώρες δεν έχουν οργανωμένα κέντρα καταγραφής των ασθενών ή της εξέλιξης της ασθένειάς τους. Ο επιπολασμός είναι μεταξύ 4,9–168,3/100.000 άτομα για την ελκώδη κολίτιδα και 0,88–67,9/100.000 άτομα για τη νόσο Crohn. Η επίπτωση είναι 0,1–6,3/100.000 άτομα για την ελκώδη κολίτιδα και 0,04–5,0/100.000 άτομα για τη νόσο του Crohn [7].

Η νόσος του Crohn εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα μεταξύ 20 και 30 ετών, ενώ η ελκώδης κολίτιδα λίγο αργότερα, από 30–40 ετών. Υποστηρίζεται πως η συχνότητα εμφάνισης των παθήσεων αυξάνεται περίπου στα 60–70 χρόνια ζωής, αλλά δεν είναι επιβεβαιωμένο από αξιόπιστες μελέτες. Σε γενικές γραμμές, οι περιπτώσεις εμφάνισης ΙΦΝΕ σε παιδιά αποτελούν το 7–20 % όλων των περιπτώσεων βάσει μελετών γενικού πληθυσμού [3]. Σχετικά με την κατανομή των παθήσεων ανά φύλο, παρατηρείται μια ίση αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών για την περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας. Αυτό δεν ισχύει για τη νόσο του Crohn, όπου η αναλογία ανδρών και γυναικών είναι 1–1,8/1 [3]. Τέλος, μελέτες που προσπάθησαν να συσχετίσουν την επίπτωση των ΙΦΝΕ μεταξύ πληθυσμών από διαφορετικές φυλές, διαπίστωσαν πως η επίπτωση ακολουθεί την εξής σειρά: Εβραίοι > μη-Εβραίοι λευκοί > Αφροαμερικάνοι > Ισπανόφωνοι > Ασιάτες [8].

3.3 Παράγοντες κινδύνου - παθογένεση των ΙΦΝΕ

Σημαντική θεωρητική πρόοδος έχει επιτελεστεί τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση του ρόλου του εντερικού ανοσολογικού συστήματος, των γονιδίων και του εντερικού μικροβιακού περιεχομένου στην παθογένεση της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. Επίσης, έχουν ενοχοποιηθεί αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με το δυτικό τρόπο ζωής και οι οποίοι φαίνεται να επιδρούν στον κίνδυνο εμφάνισης και τη φυσική πορεία των ΙΦΝΕ [9].

- **Κάπνισμα:** Το κάπνισμα είναι ο πρώτος περιβαλλοντικός παράγοντας που συσχετίστηκε με την εμφάνιση της νόσου Crohn. Όσοι καπνίζουν έχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο του Crohn από ό,τι άτομα που δεν καπνίζουν [10,11]. Ακόμη και μετά τη διακοπή του καπνίσματος ο κίνδυνος παραμένει αυξημένος για αρκετά χρόνια [10]. Αντίθετα,

φαίνεται πως το κάπνισμα παίζει προστατευτικό ρόλο όσον αφορά στην εμφάνιση της ελκώδους κολίτιδας και αντίστοιχα, η διακοπή του αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [10,11].

- Βιταμίνη D και χρήση αντισυλληπτικών: Μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με υψηλότερη έκφραση φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως διάφορες κυτταροκίνες και κατά συνέπεια, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ και συγκεκριμένα νόσου Crohn [9]. Η χρήση αντισυλληπτικών από προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn, αλλά όχι ελκώδους κολίτιδας. Αντίθετα, η ορμονική υποκατάσταση σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες αυξάνει το ρίσκο εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας σε αξιοσημείωτο βαθμό [9,12].
- Μικροβιακή χλωρίδα και εντερικός φραγμός: Η αλληλεπίδραση μεταξύ των συμβιωτικών βακτηρίων, του εντερικού φραγμού και του ανοσοποιητικού συστήματος έχει κομβικό ρόλο στα ΙΦΝΕ. Συνεπώς, τόσο η χρήση αντιβιοτικών (διαταραχή μικροβιακής χλωρίδας), όσο και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ρήξη εντερικού φραγμού), αποτελεί παράγοντα που μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των ΙΦΝΕ έχει η ηλικία της έκθεσης, η συχνότητα και η διάρκεια χρήσης αντιβιοτικών [9,12]. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου μέσω της άμεσης καταστροφής του βλεννογόνου του εντερικού σωλήνα, αλλά και της μείωσης των επιπέδων των προσταγλανδινών [9,12].
- Έκθεση σε λοιμώξεις: Αρκετοί λοιμογόνοι παράγοντες έχουν διερευνηθεί σχετικά με την πιθανότητα να επηρεάζουν την εμφάνιση ή την εξέλιξη των ΙΦΝΕ. Από τη μία οι λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε εμφάνιση των ΙΦΝΕ και από την άλλη οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν προδιάθεση σε εντερικές λοιμώξεις, ιδιαίτερα από *clostridium difficile* [9,10].
- Οικογενειακό ιστορικό: Η παρουσία ΙΦΝΕ σε κάποιο μέλος της οικογένειας είναι ένας από τους αρκετά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn. Αποτελέσματα από μελέτες σε μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα έδειξαν πως ο κίνδυνος εμφάνισης ΙΦΝΕ είναι 8–10 φορές πιο μεγάλος μεταξύ συγγενών [14]. Ακόμη, το ποσοστό συμπτωτικότητας μονοζυγωτικών διδύμων ήταν περίπου 10–15 % για την ελκώδη κολίτιδα και 30–35 % για τη νόσο του Crohn, γεγονός που δείχνει τη γενετική βάση των ΙΦΝΕ καθώς και τον σημαντικό ρόλο που έχουν μη γενετικοί παράγοντες στην ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας, σε αντίθεση με τη νόσο Crohn [15]. Έχουν βρεθεί περίπου 30 γονιδιακοί τόποι που σχετίζονται μόνο με τη νόσο Crohn και άλλοι 23 μόνο με την ελκώδη κολίτιδα, ενώ 110 γονιδιακοί τόποι (από τους 163 συνολικά) έχουν συσχετιστεί και με τις δυο παθήσεις [16]. Συνοπτικά, τα γονίδια που έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης των ΙΦΝΕ ανήκουν στις πιο κάτω κατηγορίες [15]:

- γονίδια που επηρεάζουν την αναγνώριση μικροβίων μέσω της μη ειδικής ανοσιακής απάντησης,
- γονίδια που ρυθμίζουν την αυτοφαγία,
- γονίδια σχετικά με μονοπάτια που ρυθμίζουν την ειδική ανοσία,
- γονίδια που σχετίζονται με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας.

-Άλλοι παράγοντες: Η διαίτα που ακολουθούν άτομα που μετέπειτα εκδηλώνουν ΙΦΝΕ, έχει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της ασθένειας, καθώς συμβάλει στη διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας. Πιο συγκεκριμένα, άτομα που καταναλώνουν χαμηλή ποσότητα φυτικών ινών (φρούτα και λαχανικά) και ταυτόχρονα φαγητά με υψηλό ποσοστό λίπους (εξαιρέση αποτελούν τα ω-3 λιπαρά), έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ [9]. Γενικά, πιστεύεται ότι η μεσογειακή διαίτα προσφέρει προστασία στην εμφάνισή τους. Εκτός από τη διαίτα, η εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας ή νόσου Crohn έχει συχετιστεί με τη διάρκεια θηλασμού των βρεφών από τη μητέρα τους. Ορισμένες μελέτες έχουν καταλήξει πως όσο περισσότερο η μητέρα θηλάζει το βρέφος τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης ΙΦΝΕ [9,10].

Παθογένεση των ΙΦΝΕ [13]: Οι παθογόνοι και οι συμβιωτικοί μικροοργανισμοί καθορίζουν το αποτέλεσμα μιας λοίμωξης. Τα βακτήρια αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς – τύπου Toll. Αποτέλεσμα της αναγνώρισης είναι η ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-kB (NF-kB). Ο NF-kB οδηγεί στη μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF-α) και χημειοκίνες και συμβάλει στη σταθερότητα του εντερικού τοιχώματος όταν δεν υπάρχει βλάβη. Ορισμένα παθογόνα βακτήρια παράγουν και εκκρίνουν τοξίνες που προκαλούν βλάβες στο εντερικό επιθήλιο. Οι τοξίνες οδηγούν μέσω διάφορων μηχανισμών (E-cadherin, β-catenin) στον πολλαπλασιασμό των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων (IECs). Επίσης, καταστρέφουν τους αποφρακτικούς συνδέσμους (tight junctions) των IECs, μειώνοντας την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού. Αποτέλεσμα τόσο της δράσης των παθογόνων μικροοργανισμών, όσο και των βλαβών στον εντερικό φραγμό, είναι η παρουσία φλεγμονής στο έντερο.

3.4 Κλινική εικόνα - διάγνωση των ΙΦΝΕ

3.4.1.Κλινικές εκδηλώσεις ΙΦΝΕ

Η κλινική εικόνα, τόσο στην ελκώδη κολίτιδα, όσο και στη νόσο του Crohn, εξαρτάται από την κατανομή, την έκταση, τη δραστηριότητα και τη βαρύτητα της φλεγμονώδους προσβολής του εντέρου, καθώς και από την ύπαρξη εξωεντερικών εκδηλώσεων.

-Ελκώδης κολίτιδα: Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα συνήθως εμφανίζουν βλεννοαιματηρές διάρροιες. Οι κενώσεις είναι συχνές και με μικρό όγκο, λόγω της φλεγμονής του ορθού. Τα συνοδά συμπτώματα είναι κολικοειδές κοιλιακό άλγος, επείγουσα ανάγκη για αφόδευση, ακράτεια και τεινεσμός [17]. Οι ασθενείς στους οποίους υπάρχει προσβολή κυρίως των άπω τμημάτων του εντέρου (πρωκτός, ορθό) μπορεί να έχουν δυσκοιλιότητα, η οποία συνοδεύεται από αίμα και βλέννη. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι συνήθως σταδιακή και προοδευτική. Επεισόδια ορθορραγίας που αυτοπεριορίζονται μπορεί να συμβαίνουν εβδομάδες ή μήνες νωρίτερα. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων μπορεί να κυμαίνεται από ήπια νόσο (< 4 κενώσεις / μέρα με ή χωρίς αίμα), έως και πολύ σοβαρή νόσο (> 10 κενώσεις / μέρα με έντονο άλγος και συνεχή αιμορραγία) [17]. Σε σοβαρή νόσο, δύναται να παρουσιάζονται συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, κόπωση, ανορεξία, απώλεια βάρους και συμπτώματα αναιμίας (αδυναμία, δύσπνοια, αίσθημα παλμών). Η φυσική εξέταση είναι συνήθως φυσιολογική. Μόνο σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο παρατηρείται πυρετός, κοιλιακή ευαισθησία, ταχυκαρδία, υπόταση, ωχρότητα και αίμα στη δακτυλική εξέταση. Η ελκώδης κολίτιδα εμφανίζει εξωεντερικές εκδηλώσεις που περιγράφονται στην ενότητα 3.4.2. Η νόσος δύναται να εκδηλωθεί με τις παρακάτω οξείες επιπλοκές, οι οποίες συσχετίζονται με υψηλή θνησιμότητα:

- μαζική αιμορραγία, που χρειάζεται επείγουσα κολεκτομή [18],
- κεραυνοβόλος κολίτιδα: > 10 κενώσεις / μέρα, έντονος κοιλιακός πόνος, συνεχής αιμορραγία, κοιλιακή διάταση, οξείες τοξικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν ανορεξία και πυρετό και μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικό megacolon,
- τοξικό megacolon: διάμετρος κόλου > 6 εκατοστά ή διάμετρος τυφλού > 9 εκατοστά και παρουσία τοξικότητας. Μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση του εντέρου.

-Νόσος του Crohn: Εκδηλώνεται ποικιλοτρόπως και συνήθως σιωπηρά. Το κοιλιακό άλγος είναι το συχνότερο και πιο επίμονο σύμπτωμα. Οφείλεται σε φλεγμονή, απόστημα ή απόφραξη. Μπορεί να είναι διαλείπον και κολικοειδές ή συνεχές και έντονο. Μικροσκοπική απώλεια αίματος παρατηρείται στο 50% των ασθενών, αλλά μακροσκοπική αιμορραγία σπανιότερα, εν αντιθέσει με την ελκώδη κολίτιδα. Γενικά συμπτώματα όπως είναι ο πυρετός, η απώλεια βάρους και η καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά, μπορεί να είναι έκδηλα και ευκαιριακά, τα μόνα συμπτώματα της νόσου [19].

Σε προσβολή του ειλεού, που συνήθως συνοδεύεται και από προσβολή του τυφλού, οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν κλινική εικόνα εντερικής απόφραξης. Η χρόνια φλεγμονή δημιουργεί προοδευτικά ινώδη στένωση που εκδηλώνεται με κολικοειδές άλγος και ίσως, εμέτους και ναυτία. Στη φυσική εξέταση παρατηρείται πληρότητα ή ευαίσθητη μάζα στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Οι ασθενείς με ενεργή νόσο παρουσιάζουν πυρετό, ήπιες διάρροιες, ανορεξία και σημεία κακής θρέψης. Σε προσβολή του

παχέος εντέρου παρατηρείται συνήθως αιματηρή διάρροια, χωρίς να υπάρχει έντονος τεινεσμός όπως στην ελκώδη κολίτιδα, αλλά με σοβαρότερο άλγος σε σχέση με την ελκώδη κολίτιδα και με συχνότερες τις συστηματικές εκδηλώσεις. Χαρακτηριστική εκδήλωση της νόσου του Crohn είναι η περιεδρική νόσος, που μπορεί να αποτελεί πρωτοεμφάνιση της νόσου πριν τις εντερικές εκδηλώσεις. Συνήθως όμως εμφανίζεται ταυτόχρονα [20]. Στην περιεδρική νόσο εντάσσονται οι δερματικές πτυχές, οι ραγάδες, τα αποστήματα, τα συρίγγια και η στένωση του πρωκτικού σωλήνα. Τέλος, λιγότερο συχνά συμπτώματα της νόσου του Crohn είναι η επιγαστραλγία, οι έμετοι και η δυσφαγία, εκδηλώσεις που παρατηρούνται σε προσβολή του ανώτερου πεπτικού σωλήνα [20].

Χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου του Crohn είναι τα συρίγγια, τα αποστήματα, και οι στενώσεις. Ανάλογα με την τοπογραφική τους θέση δημιουργούν και διαφορετική κλινική συμπτωματολογία. Σύμφωνα με κλινικές παρατηρήσεις, η νόσος του Crohn διακρίνεται σε δύο τύπους: τη συριγγοποιό και τη στενωτική νόσο. Ωστόσο, υπάρχει υποομάδα ασθενών που μετά από μακρόχρονη παρακολούθηση φαίνεται να μην αναπτύσσει καμία από τις δύο μορφές. Η συριγγοποιός χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία συριγγίων. Αυτά είναι τα εντεροεντερικά (τα συχνότερα, συνηθέστερα ασυμπτωματικά ή παρουσιάζονται με δυσασπορρόφηση και στεατόρροια), τα εντερογαστρικά (κοπρανώδεις έμετοι), τα εντεροδερματικά (συνήθως σε ουλές, στον ομφαλό, με εκροή πύου), τα εντεροκυστικά (δυσουρικά ενοχλήματα, ουρολοιμώξεις) και τα εντεροκολικά (συνήθως μετά από υστερεκτομή, δυσμηνόρροια). Η αποφρακτική νόσος κλινικά εμφανίζεται με εικόνα ειλεού (πόνος, κοιλιακή διάταση, έμετοι, αναστολή αερίων και κοπράνων).

3.4.2 Εξωεντερικές εκδηλώσεις - επιπλοκές των ΙΦΝΕ [21]

Η συχνότητα τους υπολογίζεται μεταξύ 6–35%. Είναι πιθανό να προηγούνται, να συνοδεύουν ή και να εμφανίζονται ανεξάρτητα από την υποκείμενη νόσο. Διαδραματίζουν ρόλο στη διάγνωση, στην αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου ή αντανακλούν παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Οι περισσότερες είναι κοινές μεταξύ της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, με διαφορετική συνήθως συχνότητα για κάθε μία. Στο 25% των προσβεβλημένων ασθενών συνυπάρχουν περισσότερες από μία. Οι κυριότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ είναι:

- δερματικές: οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα,
- οφθαλμικές: ραγοειδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, επισκληρίτιδα,
- μυοσκελετικές: οστεομαλακία, οστεοπόρωση, ιερολαγονίτιδα, περιφερική αρθροπάθεια, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα,
- στοματικής κοιλότητας: αφθώδη έλκη και κοκκιώματα,
- πληκτροδακτυλία,

- ηπατικές: περιχολαγγειίτιδα, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, χρόνια ηπατίτιδα, χολολιθίαση,
- αιματολογικές: σιδηροπενική αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, θρομβοεμβολικές επιπλοκές (βλ. § 3.7),
- άλλες: νεφρολιθίαση, αμυλοείδωση, παγκρεατίτιδα.

3.4.3 Κλινικοεργαστηριακή διάγνωση των ΙΦΝΕ

Κανένα σύμπτωμα, σημείο ή διαγνωστική δοκιμασία δεν εξασφαλίζει απόλυτα τη διάγνωση των ΙΦΝΕ. Η διάγνωση τίθεται με τη συνολική εκτίμηση της κλινικής εικόνας και τη συνηγορητική επιβεβαίωση του απεικονιστικού, ενδοσκοπικού και ιστολογικού ελέγχου.

Ιστορικό και φυσική εξέταση: Η αρχική εκτίμηση περιλαμβάνει τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και τη φυσική εξέταση. Στο ιστορικό εστιάζουμε στη χρήση αντιβιοτικών, μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών και άλλων φαρμάκων, στις διαιτητικές συνήθειες, στις καπνιστικές συνήθειες και στη δραστηριότητα. Συχνές γαστρεντερίτιδες, η σκωληκοειδεκτομή, το ιστορικό ευερέθιστου εντέρου και το οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ θέτουν την υποψία. Από την ανασκόπηση των συστημάτων, δίνουμε έμφαση στην ύπαρξη εξωεντερικών εκδηλώσεων. Από τη φυσική εξέταση εστιάζουμε ιδιαίτερα στη γενική κατάσταση, στη θρέψη, σε σημεία αναιμίας, στην κοιλιά για ευαισθησία, σημεία απόφραξης ή ψηλαφητή μάζα. Προσοχή δίνεται στην επισκόπηση του περινέου για ραγάδες, συρίγγια και αποστήματα και στη δακτυλική εξέταση για ανεύρεση αίματος στα κόπρανα.

Εργαστηριακός έλεγχος: Μπορεί να είναι φυσιολογικός, ειδικά σε ήπιες μορφές της νόσου. Το συχνότερο εργαστηριακό εύρημα αποτελεί η σιδηροπενική αναιμία. Σε ενεργό νόσο μπορεί να υπάρχει λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση, αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ), αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αζωθαιμία και υποαλβουμιναιμία. Τα επίπεδα της CRP φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στη διάκριση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn (υψηλότερα επίπεδα στη νόσο Crohn από ό,τι στην ελκώδη κολίτιδα) και στη διάκριση ασθενών με ΙΦΝΕ και ασθενών με παρόμοια συμπτώματα άλλης αιτιολογίας. Επίσης, έχουν μελετηθεί διάφορα αντισώματα (p-ANCA, ASCA, anti-OmpC και Cbir1 flagelin). Τα πιο καλά μελετημένα αντισώματα είναι τα περιπυρηνικά αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (p-ANCA) και αυτά εναντίον του σακχαρομύκητα *cerevisiae* (ASCA) που φαίνονται να συσχετίζονται με τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου Crohn αντίστοιχα [22]. Η ευαισθησία των αντισωμάτων αυτών, μόνα τους ή σε συνδυασμό, κυμαινόταν μεταξύ 40-60%, ενώ η ειδικότητα τους ήταν > 90% στη διάκριση ασθενών με ΙΦΝΕ από

φυσιολογικά άτομα, και λίγο μικρότερη στη διάκριση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn [22]. Επίσης, η καλπροτεκτίνη κοπράνων μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών με φλεγμονή του εντέρου. Η παρουσία της στα κόπρανα συνήθως σχετίζεται με επιβεβαιωμένη ενδοσκοπικά και ιστολογικά εντερική φλεγμονή [23].

Απεικονιστικός έλεγχος: Η ακτινολογική εξέταση εντέρου (βαριούχος υποκλυσμός και εντερόκλυση) έχει προσφέρει πολλά στη μελέτη των ΙΦΝΕ, κυρίως πριν από την εξέλιξη των σύγχρονων ενδοσκοπικών μεθόδων. Η ακτινογραφία κοιλίας σε ασθενείς με οξεία συμπτωματολογία μπορεί να αναδείξει εντερική απόφραξη ή τοξικό megacolon. Η εντερόκλυση με ευαισθησία 93% και ειδικότητα 96% συνιστά μέθοδο αξιόπιστη για τη μελέτη και την ανεύρεση παθολογίας του λεπτού εντέρου. Σήμερα, πραγματοποιείται αξονική και μαγνητική εντερόκλυση με πολύ αξιόπιστα αποτελέσματα. Έτσι, στη νόσο του Crohn ανευρίσκονται τα πρώιμα ευρήματα της νόσου όπως είναι τα αφθώδη έλκη, μια πιο αδρή μορφή του λαχνωτού βλεννογόνου και πάχυνση των πτυχών. Το υποβλεννογόνο οίδημα εμφανίζεται σαν πάχυνση ή επιπέδωση των κυκλοτερών πτυχών, ενώ το διατοιχωματικό οίδημα σαν απομάκρυνση των γειτονικών ελίκων του εντέρου. Ακόμη, παρατηρούνται έλκη και ψευδοεκκολπώματα και τα όψιμα ευρήματα της νόσου του Crohn, δηλαδή η εμφάνιση πλακόστρωτου, τα επιμήκη και τα εγκάρσια βαθιά έλκη, καθώς και συρίγγια και στενώσεις. Η υπολογιστική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) συχνά προσθέτουν χρήσιμες πληροφορίες για την κατάσταση του τοιχώματος του εντέρου, του μεσεντερίου και των λεμφαδένων. Σε περιπτώσεις με οξέα συμπτώματα συνιστούν την εξέταση εκλογής για την επιλογή της σωστότερης θεραπευτικής παρέμβασης. Η MRI αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο για τη διερεύνηση και την αξιολόγηση της θεραπείας στην περιεδρική μορφή [24]. Σύγχρονο τρόπο μελέτης του λεπτού εντέρου συνιστά η ασύρματη ενδοσκοπική κάψουλα. Εφαρμόζεται στη μελέτη της νόσου του Crohn, με περιορισμό όμως εάν υπάρχει υποψία στένωσης.

Ενδοσκοπικός έλεγχος [25, 26]: Συνήθως είναι ο προτιμώμενος έλεγχος αφού δίνει τη δυνατότητα για άμεση παρατήρηση του βλεννογόνου και εύκολη λήψη βιοψιών. Η ενδοσκόπηση χρησιμεύει για τη διάγνωση καθώς και τη διαφορική διάγνωση των ΙΦΝΕ, για τον ακριβή καθορισμό της έκτασης και της βαρύτητας της φλεγμονής, για τον καθορισμό της φύσης των στενώσεων, για την επιτήρηση για δυσπλασία και καρκίνο του εντέρου, για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και για τη διενέργεια ενδοσκοπικών θεραπευτικών χειρισμών (διαστολή στενώσεων). Έτσι, συνιστά χρήσιμο εργαλείο τόσο για την αρχική διάγνωση, όσο και για την παρακολούθηση του ασθενούς και της πορείας της νόσου. Τα χαρακτηριστικά ενδοσκοπικά ευρήματα, καθώς και η διαφορική διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn με βάση αυτά, παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Ενδοσκοπικά ευρήματα ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn [25, 26]		
	Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος του Crohn
<u>Χαρακτηριστικά βλαβών</u>		
Ερύθημα	+++	++
Δυσδιάκριτη αγγείωση	+++	+
Κοκκίωση, ευθρυπτότητα	+++	+
Εικόνα πλακόστρωτου	-	++
Ψευδοπολύποδες	+++	++
Αφθώδη έλκη	-	+++
Επιφανειακά έλκη	+	+++
Βαθιά έλκη	-	+++
Στενώσεις	++	+++
Γεφύρωση βλεννογόνου	++	++
<u>Κατανομή βλαβών</u>		
Συνεχής, συμμετρική	++++	+
Κατά περιοχές	+	+++
Ασύμμετρη, ασυνεχής	-	++++
Εξελκώσεις τελικού ειλεού	-	+++
<u>Συμμετογή ορθού</u>	++++	++

Ιστολογική διάγνωση [27]: Η ιστολογική διάγνωση των βιοψιών από το εντέρο χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση, τον καθορισμό της βαρύτητας και της έκτασης των αλλοιώσεων, την ανίχνευση δυσπλασίας και την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Επειδή λίγα μόνο ευρήματα είναι διαγνωστικά, είναι σημαντική η αναζήτηση των ειδικών αλλοιώσεων που συμβάλλουν καθοριστικά στη διαφορική διάγνωση των ΙΦΝΕ από άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου. Έτσι, υπέρ της διάγνωσης των ΙΦΝΕ συνηγορούν η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, η παρουσία πλασματοκυττάρων σε βαριά χρόνια φλεγμονή και η μεταπλασία των κυττάρων Paneth. Για τη διάκριση της ελκώδους κολίτιδας από τη νόσο Crohn συμβάλλουν η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, η ελάττωση των καλυκοειδών κυττάρων, τα αποστήματα, καθώς και η επικράτηση των πλασματοκυττάρων στο φλεγμονώδες διήθημα. Τα τελευταία ευρήματα είναι χαρακτηριστικά στην ενεργό ελκώδη κολίτιδα. Γνωρίζουμε πως τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάκριση της ελκώδους κολίτιδας από τη νόσο του Crohn ανευρίσκονται όλα μαζί στο 50% των περιπτώσεων. Τα κοκκιώματα που συνιστούν σημαντικό ιστολογικό γνώρισμα της νόσου Crohn εντοπίζονται μόνο στο 25-30% των βιοψιών, ενώ η τμηματική πλασματοκυτταρική διήθηση, ο σχηματισμός λεμφοζιδίων και

η επέκταση της φλεγμονής πέρα από την υποβλεννογόνια μυϊκή στιβάδα συνηγορούν υπέρ της νόσου Crohn.

Συνεπώς, η συνεκτίμηση ιστορικού, κλινικών εκδηλώσεων, εργαστηριακών, απεικονιστικών και ενδοσκοπικών ευρημάτων, η ιστολογική εικόνα, αλλά και η κλινική πορεία του ασθενούς μέσα στο χρόνο, θέτουν με ασφάλεια την τελική διάγνωση.

3.5 Διαφορική διάγνωση των ΙΦΝΕ

-Ελκώδης κολίτιδα [36]:

- νόσος του Crohn: επειδή η νόσος προσβάλλει το παχύ έντερο δύναται να έχει παρόμοια κλινική εικόνα με την ελκώδη κολίτιδα. Η απουσία μακροσκοπικής αιμορραγίας, η παρουσία ραγάδων, περιεδρικών αποστημάτων και συριγγίων, η απουσία φλεγμονής του ορθού, η φλεγμονή του τελικού ειλεού, η τμηματική προσβολή και η ανεύρεση κοκκιομάτων στη βιοψία, συνηγορούν υπέρ της νόσου του Crohn. Στο 10-15% των ασθενών δεν είναι εφικτή η διάκριση μεταξύ των δύο νόσων (αδιευκρίνιστη κολίτιδα),
- λοιμώδεις κολίτιδες: παρόμοια κλινική και ενδοσκοπική εικόνα. Πρέπει να αποκλείονται με καλλιέργειες κοπράνων και ιστολογικές βιοψίες,
- ακτινική κολίτιδα: ιστορικό ακτινοβολίας και ιστολογικά ευρήματα,
- εκκολπωματική κολίτιδα: τμηματική προσβολή σιγμοειδούς με ελεύθερο φλεγμονής το ορθό, τον ειλέο και τα άλλα τμήματα του εντέρου,
- φαρμακευτικά αίτια: ΜΣΑΦ, ασπιρίνη,
- μονήρες έλκος ορθού: διαφοροποιείται ιστολογικά.

-Νόσος του Crohn [37]: Η διαφορική διάγνωση της νόσου Crohn ποικίλει ανάλογα της θέσης προσβολής και της χρονιότητας της κλινικής παρουσίας. Έτσι, στην κολίτιδα από νόσο του Crohn, οι παθήσεις που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν είναι παρόμοιες με αυτές της ελκώδους κολίτιδας. Σε προσβολή του ανώτερου πεπτικού σωλήνα, η διαφορική διάγνωση γίνεται κυρίως με παθήσεις του οισοφάγου, του στομάχου και των χοληφόρων. Τέλος, σε προσβολή του λεπτού ή/και του παχέος εντέρου στη διαφορική διάγνωση συμπεριλαμβάνονται: το ευερέθιστο έντερο, η δυσανεξία στη λακτόζη, η ηωσινοφιλική εντερίτιδα, το αδενοκαρκίνωμα τυφλού/ειλεού, το λέμφωμα, ο καρκινοειδής όγκος και διάφορα αγγειακά νοσήματα.

3.6 Θεραπεία των ΙΦΝΕ

Το θεραπευτικό πλάνο για έναν ασθενή με ΙΦΝΕ πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον εντοπισμό, την ενεργότητα και τη συμπεριφορά της νόσου και πρέπει πάντα να συζητείται με τον ασθενή. Οι θεραπείες για τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου μπορεί να είναι είτε φαρμακευτικές, είτε χειρουργικές. Πολλά φάρμακα χρησιμοποιούνται στη θεραπεία και των δύο μορφών ΙΦΝΕ. Όταν χρησιμοποιείται η χειρουργική επέμβαση για να αντιμετωπίσει τις ΙΦΝΕ, υπάρχουν εξειδικευμένες μέθοδοι που εφαρμόζονται ανάλογα με την περίπτωση. Η χειρουργική επέμβαση χρησιμοποιείται όταν έχουν αποτύχει όλες οι υπόλοιπες ιατρικές επιλογές.

-Αντιβιοτικά: Τα αντιβιοτικά έχουν ξεκάθαρο θέση στη θεραπεία των εξάρσεων της νόσου του Crohn, αλλά αυτό δεν ισχύει στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της περιπρωκτικής νόσου, των συριγγίων και της ενεργής αυλικής νόσου. Το κύριο αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται και για το οποίο έχουν γίνει οι περισσότερες μελέτες είναι η μετρονιδαζόλη [28]. Εκτός της μετρονιδαζόλης, χορηγείται και η σιπροφλοξασίνη για τη θεραπεία περιπρωκτικών συριγγίων. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, φαίνεται ότι έχει την ίδια σχεδόν αποτελεσματικότητα με τη μετρονιδαζόλη, με λιγότερες όμως παρενέργειες και ταυτόχρονα ότι βελτιώνει τη δράση της ινφλιξιμάβης [29, 30].

-Αμινοσαλικυλικά (5-ASA):

- σουλφασαλαζίνη: η σουλφασαλαζίνη συνιστά συνδυασμό δύο φαρμάκων (sulfapyridine και μια ένωση τύπου ασπιρίνης [5-ASA]), μειώνει τις εξάρσεις στο κόλον και βοηθά στο να παραμείνει σε ύφεση [31],
- μεσαλαζίνη: είναι αποτελεσματική όσο η σουλφασαλαζίνη, αλλά τείνει να έχει λιγότερες παρενέργειες. Το ενεργό συστατικό (5-ASA) στη μεσαλαζίνη υπάρχει σε μια ρητίνη. Η ρητίνη δε διαλύεται μέχρι να φτάσει το χάπι στον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο, όπου απελευθερώνει το φάρμακο 5-ASA [32].

-Κορτικοστεροειδή: Έχουν ξεκάθαρη θέση στη θεραπεία των ΙΦΝΕ, επειδή αποτελούν ισχυρά αντιφλεγμονώδη φάρμακα με ανοσοκατασταλτικές δράσεις [32]. Η χρήση τους είναι ιδιαίτερα σημαντική στη θεραπεία των εξάρσεων της νόσου και όχι τόσο ως μακροχρόνια θεραπεία. Παρά την αποτελεσματικότητα των γλυκοκορτικοειδών, η χρήση τους συνοδεύεται με συχνές, και αρκετές φορές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 4). Σε μια προσπάθεια να αποφευχθούν οι παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών, έχουν συντεθεί ανάλογά τους με διάφορες ιδιότητες. Το πιο

κοινώς χρησιμοποιούμενο από αυτά είναι η βουδεσονίδη. Η βουδεσονίδη θεωρείται το φάρμακο πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ενεργή ειλεικίη, ειλεοτυφλική ή δεξιά κολίτιδα [26, 33].

- Ανοσοκατασταλτικά: Μια κατηγορία φαρμάκων που χορηγούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι ΙΦΝΕ είναι αυτοάνοσες ασθένειες, και καταστέλλοντας το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να περιοριστούν τα συμπτώματα.

- αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη και κυκλοσπορίνη: η αζαθειοπρίνη και η 6-MP καθυστερούν να ενεργήσουν και συνδυάζονται συχνά με ένα άλλο φάρμακο που ενεργεί γρήγορα, όπως τα κορτικοειδή. Η δράση της κυκλοσπορίνης είναι γρηγορότερη, όμως σχετίζεται με σοβαρές παρενέργειες [32],
- μεθοτρεξάτη: παρεμβαίνει στη σύνθεση του DNA, οδηγώντας στην απόπτωση των κυττάρων. Πέρα από τη δράση της στο DNA, έχει και πολλαπλές αντιφλεγμονώδεις δράσεις [34,35].

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμακοθεραπειών για τις ΙΦΝΕ [36, 37]		
Φαρμακευτική κατηγορία	Φαρμακευτική ουσία	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Αντιβιοτικά	Μετρονιδαζόλη	Ανορεξία, ναυτία, έμετοι, δυσγευσία, περιφερική νευροπάθεια
	Σιπροφλοξασίνη	Ναυτία, έμετοι, εξανθήματα, κεφαλαλγία, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα
Αμινοσαλικυλικά	Σουλφασαλαζίνη	Ανορεξία, δυσπεψία, ναυτία, έμετοι, αιμόλυση, ουδετεροπενία
	Μεσαλαζίνη	Κεφαλαλγία, εξανθήματα, παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, περικαρδίτιδα
Κορτικοστεροειδή	Βουδεσονίδη, πρεδνισολόνη	Ακμή, υπέρταση, γλαύκωμα, λοιμώξεις, οίδημα, οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης
Θειοπουρινικοί παράγοντες	Αζαθειοπρίνη, 6-MP	Ναυτία, αρθραλγίες, λευκοπενία, καταστολή μυελού των οστών, παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, λοιμώξεις
	Μεθοτρεξάτη	Ανορεξία, ναυτία, έμετοι, λευκοπενία, μεγαλοβλαστική αναιμία, ηπατική και πνευμονική ίνωση, νευροπάθεια
	Κυκλοσπορίνη Α	Μείωση νεφρικής λειτουργίας, υπέρταση, κεφαλαλγία, ηπατοτοξικότητα, σπασμοί

-Βιολογικοί παράγοντες [38,39,40]: Οι βιολογικοί παράγοντες συνιστούν φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες παράγονται με βιολογικές διαδικασίες. Η ινφλιξιμάβη (infliximab) και η αδαλιμουμάβη (adalimumab) αποτελούν μονοκλωνικά αντισώματα που δεσμεύουν τον παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α). Ο TNF-α είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται όταν υπάρχει φλεγμονή και ευθύνεται για την επέκταση της φλεγμονής. Στους ανθρώπους με ΙΦΝΕ ο TNF-α βρίσκεται σε υψηλότερο από τα κανονικά επίπεδα. Η βεδολιζουμάμπη (vedolizumab) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που μπορεί να προσκολλάται στην α4β7 ιντεγκρίνη, μια πρωτεΐνη που υπάρχει κυρίως στην επιφάνεια συγκεκριμένων λευκών αιμοσφαιρίων στο έντερο. Στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο Crohn τα εν λόγω κύτταρα προκαλούν φλεγμονή στο έντερο. Αναστέλλοντας την α4β7 ιντεγκρίνη, η βεδολιζουμάμπη μειώνει τη φλεγμονή στο έντερο και τα συμπτώματα των νόσων αυτών.

3.7 Αναιμία στις ΙΦΝΕ

Η αναιμία συνιστά μία από τις πιο συχνές εξωεντερικές εκδηλώσεις των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Τα σημαντικότερα αίτια της αναιμίας στα πλαίσια των ΙΦΝΕ είναι η σιδηροπενική αναιμία κυρίως λόγω χρόνιας απώλειας αίματος, η αναιμία χρόνιας νόσου και η μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης Β12. Τα αίτια της αναιμίας [41] συνεπεία των ΙΦΝΕ αναφέρονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αίτια αναιμίας στα πλαίσια των ΙΦΝΕ	
Συχνότερα	1) Σιδηροπενική αναιμία (α) Χρόνια απώλεια αίματος (β) Ανεπαρκής πρόσληψη σιδήρου 2) Αναιμία χρόνιας νόσου
Λιγότερο συχνά	1) Ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 2) Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος 3) Φαρμακευτικής αιτιολογίας (5-ASA / αζαθειοπρίνη)
Σπανιότερα	1) Αιμόλυση 2) Απλασία (συνήθως επαγόμενη από φάρμακα π.χ. αζαθειοπρίνη) 3) Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η αιτιολογία της αναιμίας στα ΙΦΝΕ είναι πολυπαραγοντική, ωστόσο το πιο συχνό αίτιο είναι η σιδηροπενική αναιμία. Αποτελεί τη συνηθέστερη (36% - 76%) μορφή αναιμίας [41-46] στα πλαίσια των ΙΦΝΕ. Στην ελκώδη κολίτιδα, οι βλεννογονικές βλάβες και στη νόσο Crohn οι διατοίχωματικές βλάβες του εντερικού σωλήνα αποτελούν εστία μικροσκοπικής ή μακροσκοπικής αιμορραγίας. Πιο ειδικά, όσον αφορά στην ελκώδη κολίτιδα η απώλεια αίματος από το ορθό συνιστά βασικό διαγνωστικό εύρημα, ο δε αριθμός των κενώσεων με πρόσμιξη αίματος αποτελεί σημαντικό κριτήριο για τον προσδιορισμό της βαρύτητας της νόσου [47]. Λιγότερο συχνό εύρημα συνιστά η μακροσκοπική αιμορραγία στη νόσο Crohn, που κατά βάση συνηγορεί υπέρ Crohn - κολίτιδας. Η μακρόχρονη απώλεια αίματος οδηγεί σταδιακά σε σιδηροπενία και τελικά σε υπόχρωμη-μικροκυτταρική αναιμία.

Η αναιμία χρόνιας νόσου (ΑΧΝ), πολλές φορές συνυπάρχει με τη σιδηροπενική αναιμία και συμμετέχει στην πτώση του αιματοκρίτη. Είναι απόρροια μεταβολών της ομοιόστασης του σιδήρου οι οποίες επάγονται από τις εκλυόμενες κυτοκίνες. Η επιδίνη είναι η κύρια ορμόνη που ρυθμίζει τον μεταβολισμό του σιδήρου ελέγχοντας τον ρυθμό απορρόφησής του από το επιθήλιο του δωδεκαδακτύλου και την κινητοποίησή του από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Συνδεδόμενη με την φερροπορτίνη, τον μοναδικό διαμεμβρανικό φορέα-εξαγωγέα του σιδήρου, πυροδοτεί την ενδοκύττωση του όλου συμπλέγματος και την αποδόμηση της τελευταίας, με αποτέλεσμα τη μειωμένη απόδοση του σιδήρου στο αίμα από το δωδεκαδακτυλικό επιθήλιο και τα μακροφάγα. Τα επίπεδα της επιδίνης ανεβαίνουν σημαντικά σε καταστάσεις φλεγμονής, με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση του διαθέσιμου προς αιμοποίηση σιδήρου και την αναιμία [48].

Η αναιμία για την οποία ευθύνεται η ανεπάρκεια της βιταμίνης Β12 (κοβαλαμίνη) παρατηρείται κατά βάση στη νόσο Crohn με εντόπιση στον τελικό ειλεό. Η Β12 απορροφάται εκλεκτικά στον τελικό ειλεό. Συνεπώς, εκτεταμένη βλάβη του απορροφητικού επιθηλίου του τελικού ειλεού μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη βιταμίνης Β12 και μεγαλοβλαστική αναιμία.

Η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει γενικά συμπτώματα όπως εύκολη κόπωση, ωχρότητα, δύσπνοια στην κόπωση, αίσθημα παλμών καθώς και στηθαγχικά ενοχλήματα σε ευπαθείς ομάδες. Πιο ειδικά, μπορεί να εμφανιστούν προβλήματα σε βλεννογόνους και στο δέρμα, όπως είναι η ατροφία των θηλών της γλώσσας, η χειλίτιδα, η ευθραυστότητα των ονύχων, η επιπεδονυχία / κοιλονυχία (spoon nails), η επώδυνη δυσκαταποσία λόγω ατροφίας βλεννογόνων, η γαστρική ατροφία και η μηννορραγία. Ορισμένα ιδιαίτερα συμπτώματα που αποδίδονται σε διαταραχές της συμπεριφοράς είναι η επιθυμία κατανάλωσης αργίλου (γεωφαγία), πάγου (παγοφαγία) ή αμύλου (αμυλοφαγία) (βλ. § 3.8) [56].

Τα διαγνωστικά κριτήρια [46] για την έλλειψη σιδήρου και για τη σιδηροπενική αναιμία στα πλαίσια των ΙΦΝΕ τροποποιούνται ανάλογα με το βαθμό ενεργότητας της νόσου. Στους ασθενείς με ήπια φλεγμονή του εντέρου, με βάση την κλινική εικόνα και τους βιοδείκτες (CRP), σιδηροπενία υπάρχει όταν: φερριτίνη < 30μg/l ή κορεσμός τρανσφερρίνης < 16%. Κατά τη διάρκεια ενεργού νόσου, σιδηροπενία υπάρχει όταν: φερριτίνη < 100μg/l ή κορεσμός τρανσφερρίνης < 16%. Όμως, συχνά οι κατευθυντήριες αυτές οδηγίες δεν είναι επαρκείς και ακριβείς για τον προσδιορισμό των επιπέδων του σιδήρου. Για αυτό, σε μια προσπάθεια πιο ακριβούς προσέγγισης των επιπέδων του σιδήρου έχουν προταθεί νέοι δείκτες [43] όπως είναι ο λόγος φερριτίνη / κορεσμός τρανσφερρίνης, η μέτρηση των διαλυτών υποδοχέων της τρανσφερρίνης (sTfR), το ποσοστό των υπόχρωμων ερυθροκυττάρων, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης των δικτυοερυθροκυττάρων και το εύρος κατανομής των δικτυοερυθροκυττάρων.

Θεραπεία: Η επίτευξη της ύφεσης στα ΙΦΝΕ συνιστά πανάκεια για κάθε μορφή αναιμίας και οδηγεί σταδιακά σε αποκατάσταση του αιματοκρίτη. Όμως, επειδή η αναιμία επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς, πρέπει σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες να επιδιώκεται άμεσα η επαναφορά της αιμοσφαιρίνης εντός των φυσιολογικών ορίων [46]. Προς αυτή την κατεύθυνση, τον ακρογωνιαίο λίθο στην προσπάθεια άμβλυνσης τόσο της σιδηροπενικής όσο και της αναιμίας χρόνιας νόσου αποτελεί η χορήγηση σιδήρου. Μπορεί να γίνει per os ή παρεντερικώς [46, 49-51]. Η χορήγηση σιδήρου από το στόμα έχει ως μοναδικό πλεονέκτημα την εύκολη οδό λήψης. Αντιθέτως, τα μειονεκτήματα της per os λήψης σιδήρου είναι αρκετά: α) δυσασορρόφηση του σιδήρου στο επιθήλιο του δωδεκαδακτύλου επί μη ύφεσης της νόσου. Για το λόγο αυτό η από του στόματος λήψη σιδήρου δεν έχει θέση στη θεραπεία της αναιμίας χρόνιας νόσου. β) Συχνά αναφέρεται δυσανεξία στην per os λήψη σιδήρου και εκδηλώνεται ως κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετοι ή ως οξύ διαρροϊκό σύνδρομο. γ) Η per os χορήγηση σιδήρου έχει συσχετιστεί με την πρόκληση βλαβών στο εντερικό επιθήλιο [52]. Σήμερα, η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου κερδίζει διαρκώς έδαφος ως θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας [53, 54] και αποτελεί θεραπευτικό μονόδρομο στην αναιμία χρόνιας νόσου. Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου φαίνεται πως είναι πιο αποτελεσματική της per os όχι μόνο στην επαναφορά της αιμοσφαιρίνης εντός των φυσιολογικών ορίων αλλά και στην αποκατάσταση των αποθηκών σιδήρου κάτι που συνιστά όλο και συχνότερα θεραπευτικό στόχο διάφορων κλινικών μελετών [46, 55].

3.8 Παγοφαγία

Με τον όρο παγοφαγία εννοούμε τη συνήθεια που έχουν ορισμένοι άνθρωποι να μασάνε πάγο [57]. Είναι μία μορφή της διαταραχής pica.

Η pica, ή αλλοτριοφαγία στα ελληνικά, αποτελεί μία σπάνια διατροφική διαταραχή, της οποίας το όνομα έχει προέλευση από το αντίστοιχο λατινικό όνομα ενός είδους καρακάξας, το οποίο χαρακτηρίζεται από ασυνήθιστες διατροφικές συνήθειες. Στη διαταραχή pica παρατηρείται μία συνεχής κατανάλωση μη θρεπτικών και βρώσιμων ουσιών, όπως: χώμα, άμυλο, πάγος, πηλός, τρίχες, άμμος, στάχτη, απομεινάρια τσιγάρων, κόπρανα κ.ά. Παρατηρείται σε όλο τον κόσμο, σε διαφορετικές κοινωνίες και πολιτισμούς, σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα. Πιο συχνά παρατηρείται σε παιδιά, στα οποία και τερματίζεται συνήθως με την πάροδο της ηλικίας. Σε έγκυες γυναίκες η pica περιορίζεται συνήθως στη χρονική περίοδο της εγκυμοσύνης. Όμως, σε ορισμένους ενήλικες, ιδιαίτερα σε άτομα με νοητικά προβλήματα (π.χ. νοητική υστέρηση), η διαταραχή μπορεί να συνεχιστεί επί χρόνια. Η διαταραχή pica πολλές φορές αναγνωρίζεται κάτω από τις ονομασίες γεωφαγία, αμυλοφαγία ή παγοφαγία [58].

Συγκεκριμένη αιτιολογία εμφάνισης της διαταραχής δεν υπάρχει, παρόλα αυτά πολυάριθμες υποθέσεις έχουν διατυπωθεί για την ερμηνεία του φαινομένου, επικαλούμενες από ψυχολογικά αίτια μέχρι αμιγώς βιοχημικά αίτια. Πολιτισμικοί, οργανικοί, κοινωνικοοικονομικοί, καθώς και ψυχοδυναμικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί. Οι συνήθειες παρενέργειες και κίνδυνοι που υποκρύπτονται πίσω από τη διαταραχή ποικίλουν πολύ και σχετίζονται άμεσα με τις ουσίες και την ποσότητα που καταναλώνονται. Συνήθης και επικίνδυνη επιπλοκή είναι η δηλητηρίαση, η οποία προκαλείται μετά από κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μη θρεπτικών ουσιών (π.χ. μόλυβδος). Συγκεκριμένες βιοχημικές εξετάσεις που μπορεί να θέσουν τη διάγνωση για τη διαταραχή pica δεν υπάρχουν. Ωστόσο, αρκετές βιοχημικές εξετάσεις μπορούν να φανούν χρήσιμες, καθώς έχει συσχετιστεί με μη φυσιολογικά ευρήματα του ορού πλάσματος. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη μέθοδος πρόληψης και θεραπείας της pica. Οι διάφορες θεραπείες εστιάζονται κυρίως στον ψυχολογικό, οικογενειακό, περιβαλλοντολογικό τομέα καθώς και στη συμπεριφορά του ατόμου. Σημαντική βοήθεια δύναται να προσφέρουν εναλλακτικές μέθοδοι ψυχοθεραπείας, όπως συμβουλευτική, ψυχανάλυση, υποστηρικτική ψυχοθεραπεία κ.ά. [59].

Όσον αφορά πιο ειδικά την παγοφαγία, έχει παρατηρηθεί ότι η τάση των ανθρώπων να καταναλώνουν παγάκια συνιστά μερικές φορές σύμπτωμα της ανεπάρκειας σιδήρου, η οποία με τη σειρά της αποτελεί την συνηθέστερη αιτία αναιμίας [60, 61]. Οι ερευνητές δεν έχουν κατανοήσει πλήρως πως

σχετίζονται τα παγάκια με την αναιμία, αλλά εικάζουν ότι καταπραΰνει τη φλεγμονή στο στόμα (γλωσσίτιδα), η οποία οφείλεται στην ανεπάρκεια του σιδήρου [62]. Το πρόβλημα με τα παγάκια είναι ότι υποβάλλονται τα δόντια σε επαναλαμβανόμενους κύκλους ζεστού και κρύου με αποτέλεσμα τη φθορά τους [63]. Όταν αποκατασταθούν τα επίπεδα σιδήρου στο αίμα, τότε κανονικά η επιθυμία αυτή υποχωρεί και τελικά εξαφανίζεται. Αν όμως συνεχίσει να υπάρχει, τότε πιθανότατα αποτελεί ένδειξη συναισθηματικού προβλήματος ή αγχώδους διαταραχής [64].

4. Ειδικό μέρος

4.1 Σκοπός

Με δεδομένη την ύπαρξη ελάχιστων δεδομένων στη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία σε σχέση με την παγοφαγία σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, το τμήμα αυτό της παρούσας εργασίας θα επιχειρήσει να αναλύσει και να συσχετίσει δεδομένα δείγματος ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που έχουν το συγκεκριμένο σύμπτωμα και είτε εμφανίζουν αναιμία είτε όχι.

Πιο συγκεκριμένα, στόχος της παρούσας μελέτης είναι:

- να διαπιστώσει τη συχνότητα της παγοφαγίας σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου,
- να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ της αναιμίας και του συμπτώματος της παγοφαγίας σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου,
- να μελετήσει την παραπάνω συσχέτιση στην υποομάδα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και στην υποομάδα ασθενών με νόσο του Crohn.

4.2 Μέθοδος

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn που παρακολουθούνται στο ειδικό ιατρείο ΙΦΝΕ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας ή νοσηλεύτηκαν στη γαστρεντερολογική κλινική του ίδιου νοσοκομείου.

Ως κριτήρια εισόδου των ασθενών στη μελέτη ορίστηκαν:

- η παρουσία διαγνωσμένης ελκώδους κολίτιδας ή νόσου του Crohn,
- η ηλικία των ασθενών να είναι άνω των 16 ετών,

- η παροχή από τον ασθενή συναίνεσης για συμμετοχή στη μελέτη μετά από ενημέρωσή του.

Για τη συλλογή των στοιχείων ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:

- λήψη ιατρικού ιστορικού από τον ασθενή με το οποίο αναζητήθηκαν δημογραφικά στοιχεία και πληροφορίες σχετικά με τη νόσο,
- συμπλήρωση ερωτηματολογίου ειδικά διαμορφωμένο για τις ανάγκες της μελέτης,
- λήψη εργαστηριακού ελέγχου για διενέργεια γενικής εξέτασης αίματος και προσδιορισμό της φερριτίνης ορού, προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή όχι αναιμίας (αναιμία όταν αιμοσφαιρίνη < 13,5 g/dl σε άντρες ή αιμοσφαιρίνη < 12 g/dl σε γυναίκες και φερριτίνη < 12 ng/ml, με βάση τις φυσιολογικές τιμές του εργαστηρίου).

Έγινε καταγραφή του φύλου, της ηλικίας και της χρονολογίας εμφάνισης - διάγνωσης της νόσου των ασθενών. Διαπιστώθηκε αν πρόκειται για ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn και πραγματοποιήθηκε ταξινόμηση με βάση την έκταση της νόσου στην ελκώδη κολίτιδα και ταξινόμηση κατά Montreal στη νόσο Crohn [1]. Οι ασθενείς ερωτήθηκαν για την ύπαρξη ή όχι εξωεντερικών εκδηλώσεων και για το ενδεχόμενο να εμφανίζουν το σύμπτωμα της παγοφαγίας. Επίσης, κλήθηκαν να απαντήσουν για το εάν έχουν λάβει ποτέ σιδηροθεραπεία. Τέλος, πραγματοποιήθηκε αιμοληψία για να διενεργηθεί γενική εξέταση αίματος και να υπολογιστεί η φερριτίνη ορού, για να διαπιστωθεί αν ο ασθενής εμφανίζει ή όχι αναιμία.

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πακέτο λογισμικού IBM SPSS Statistics 22, ενώ το επίπεδο 0,05 προς τις δύο κατευθύνσεις (two-sided level) ορίστηκε ως το όριο στατιστικής σημαντικότητας.

Υπολογίστηκε η συχνότητα της παγοφαγίας στους συγκεκριμένους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, έγινε σύγκριση της συχνότητας της παγοφαγίας μεταξύ ασθενών που εμφάνιζαν αναιμία και εκείνων που δεν εμφάνιζαν και επεκτάθηκε η παραπάνω σύγκριση στις υποομάδες των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και εκείνων με νόσο του Crohn.

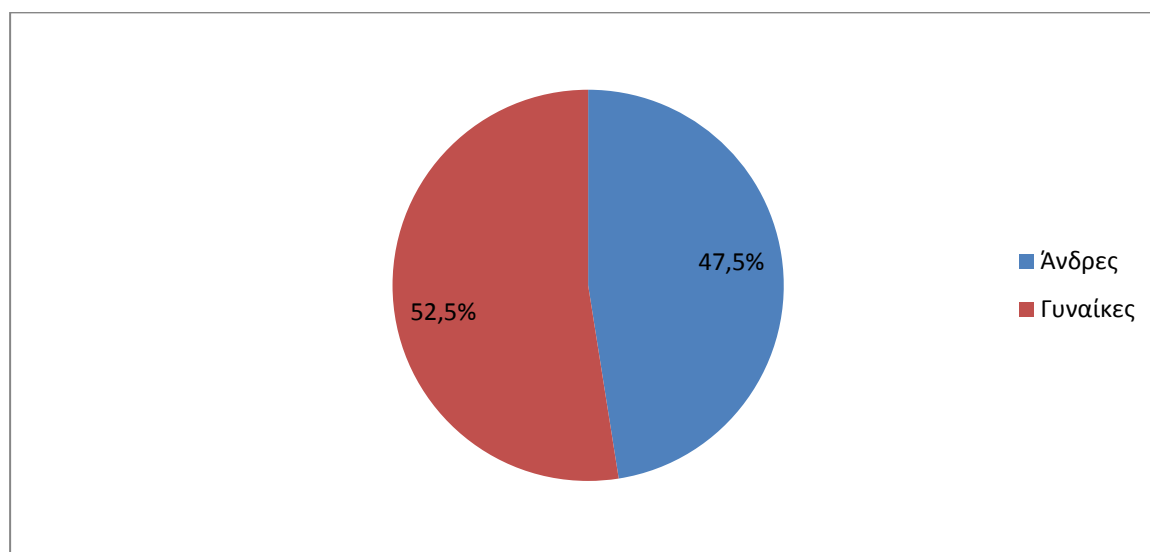
4.3 Αποτελέσματα

Στο δείγμα της μελέτης περιελήφθησαν συνολικά 80 ασθενείς, εκ των οποίων οι 38 ήταν άνδρες και οι 42 ήταν γυναίκες. Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 6.

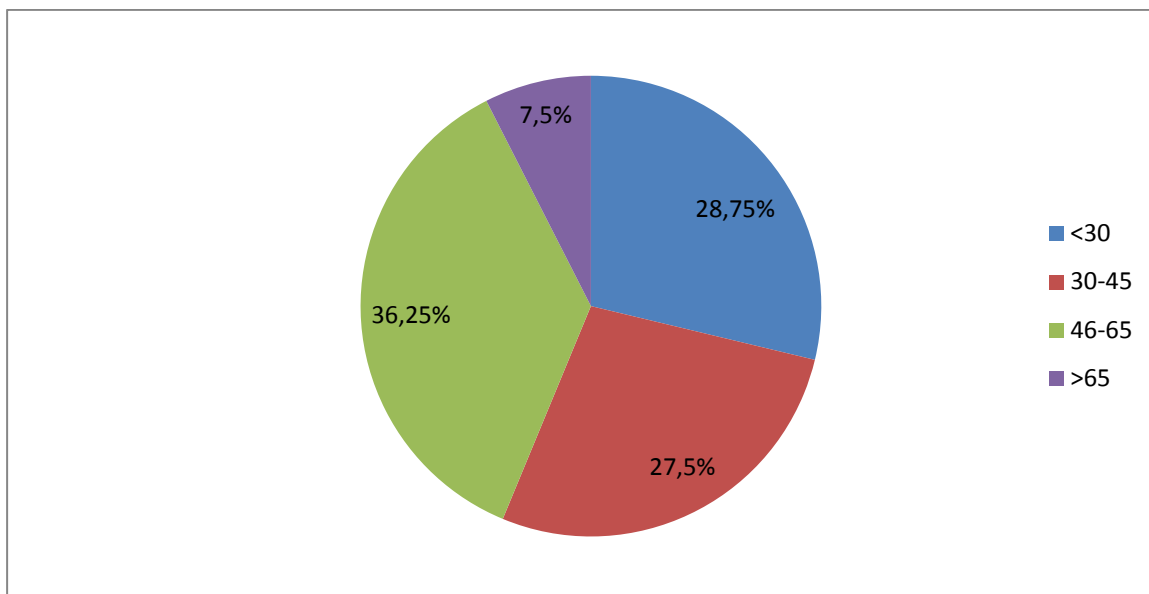
Πίνακας 6. Βασικά δημογραφικά στοιχεία των ασθενών της μελέτης.

		Αριθμός (n)	Ποσοστό (%)
Φύλο	Άνδρες	38	47,5
	Γυναίκες	42	52,5
Ηλικία	<30	23	28,75
	30-45	22	27,5
	46-65	29	36,25
	>65	6	7,5
Τόπος κατοικίας	Αστική περιοχή (≥ 2000 κατοίκων)	62	77,5
	Αγροτική περιοχή (<2000 κατοίκων)	18	22,5
Δείκτης μάζας σώματος	<25	36	45
	25-30	34	42,5
	>30	10	12,5

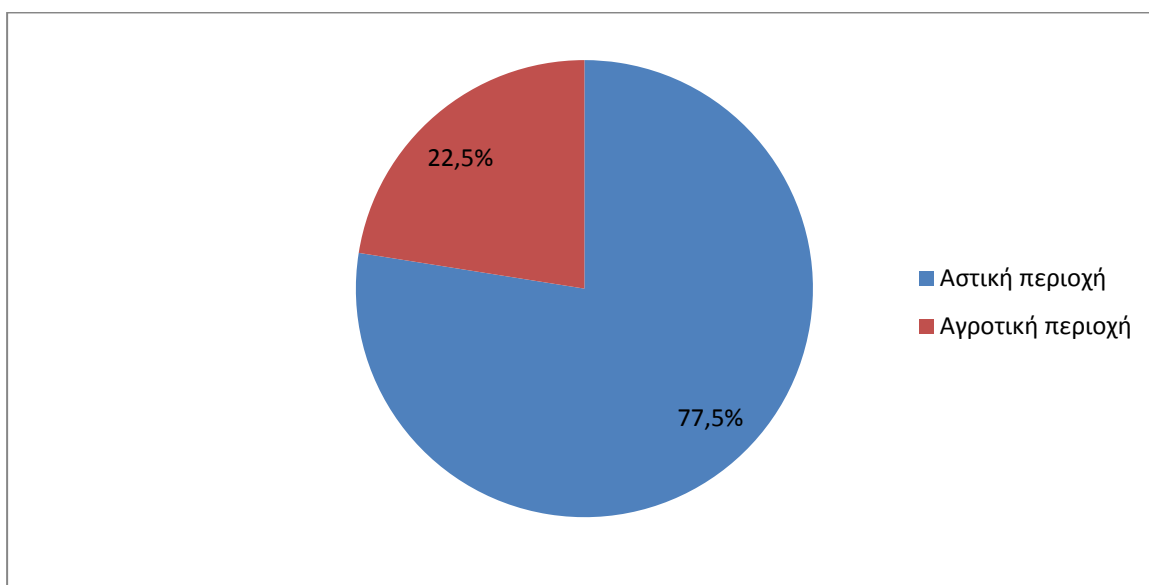
Η ηλικιακή ομάδα με τους περισσότερους ασθενείς είναι η ομάδα των 46-65 ετών, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας είναι 43,1 έτη. Πάνω από τα τρία τέταρτα των ασθενών διαμένουν σε αστική περιοχή. Το 60% των ασθενών έχουν BMI πάνω από τα φυσιολογικά όρια με το 42,5% να είναι υπέρβαροι και το 12,5% παχύσαρκοι.



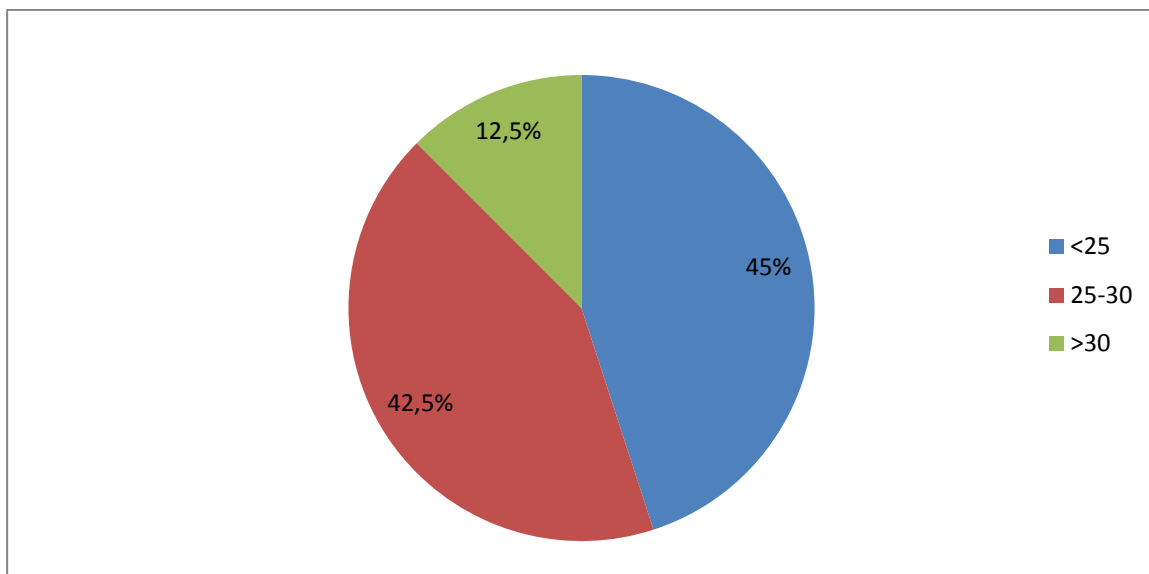
Σχήμα 1. Οι ασθενείς της μελέτης κατά φύλο.



Σχήμα 2. Οι ασθενείς της μελέτης κατά ηλικία.



Σχήμα 3. Οι ασθενείς της μελέτης κατά τόπο κατοικίας.



Σχήμα 4. Οι ασθενείς της μελέτης κατά κατηγορία BMI.

Από τους 80 ασθενείς της μελέτης, οι 35 (44%) έχουν διαγνωστεί με ελκώδη κολίτιδα και οι 45 (56%) με νόσο του Crohn. Τα στοιχεία γύρω από τον αριθμό των ασθενών ανά νόσο και την ηλικία εμφάνισης - διάγνωσης της νόσου των ασθενών της μελέτης συνοψίζονται στους πίνακες 7, 8 και στα σχήματα 5, 6.

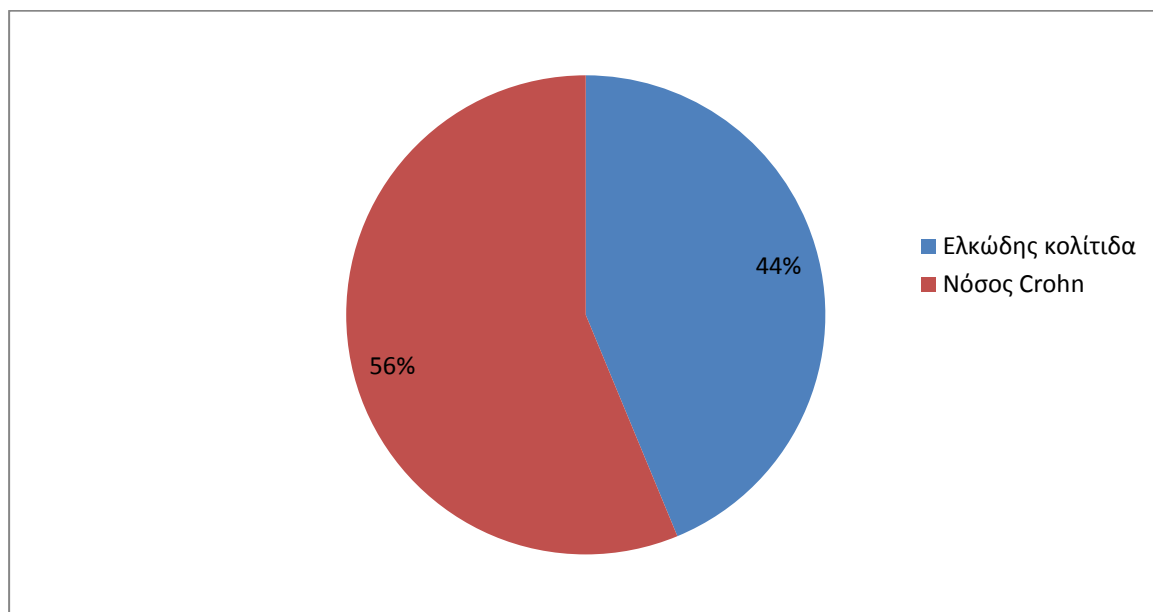
Πίνακας 7. Ηλικία εμφάνισης ΙΦΝΕ.

Ηλικία εμφάνισης- διάγνωσης	Ασθενείς με ΙΦΝΕ (n)	Ποσοστό (%)
<30	38	47,5
30-45	27	33,75
46-65	14	17,5
>65	1	1,25
Σύνολο	80	100

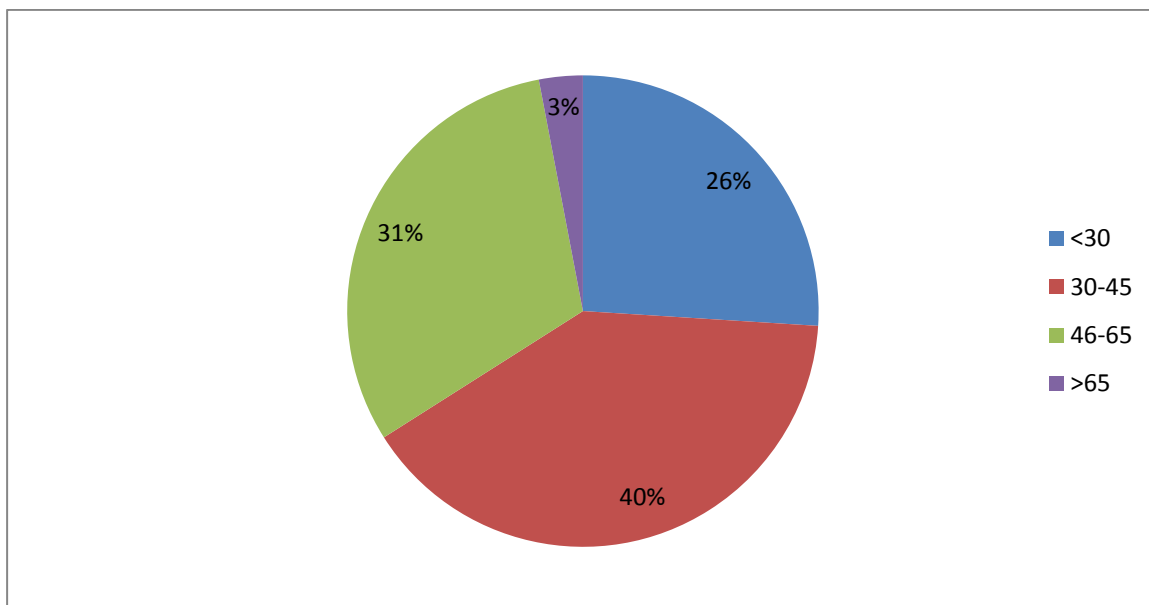
Πίνακας 8. Ηλικία εμφάνισης της νόσου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Ηλικία εμφάνισης- διάγνωσης	Ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (n)	Ποσοστό (%)
<30	9	26
30-45	14	40
46-65	11	31
>65	1	3
Σύνολο	35	100

Στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρατηρείται ότι η συχνότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι 30-45 έτη. Στους ασθενείς με νόσο του Crohn τα δεδομένα παρατίθενται πιο κάτω (πίνακας 10).



Σχήμα 5. Ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

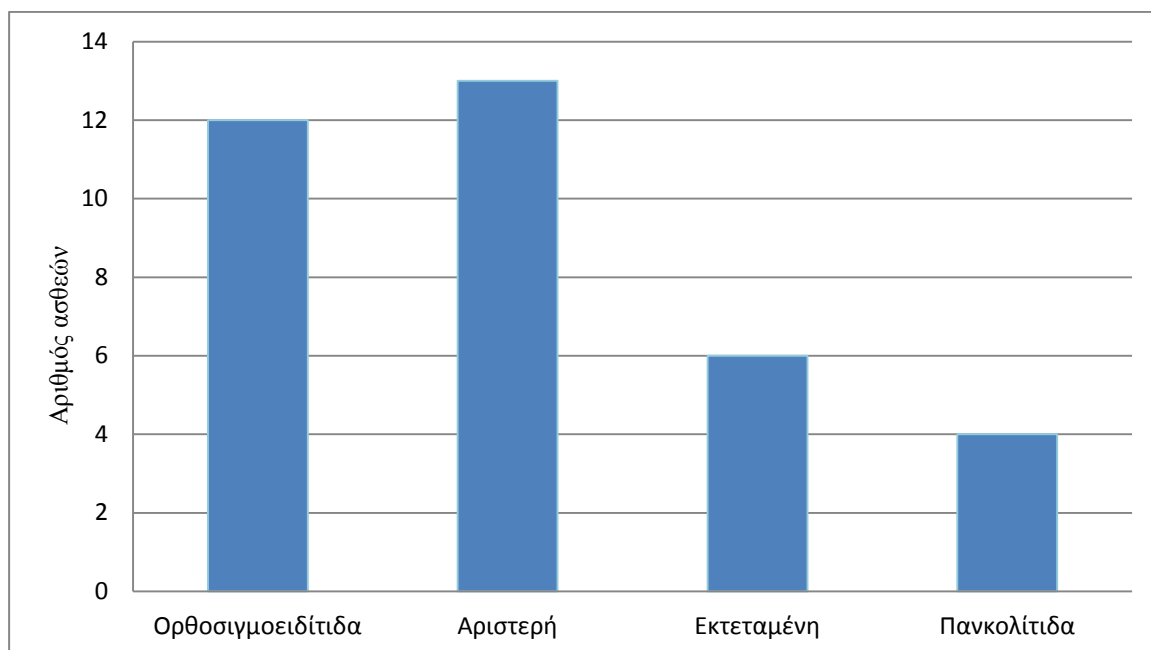


Σχήμα 6. Οι ηλικίες εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδας.

Όσον αφορά την ταξινόμηση της ελκώδους κολίτιδας με βάση την έκταση της νόσου, τα στοιχεία παρατίθενται στον πίνακα 9 και το σχήμα 7.

Πίνακας 9. Ταξινόμηση ελκώδους κολίτιδας με βάση την έκταση της νόσου.

Εντόπιση	Αριθμός (n)	Ποσοστό (%)
Ορθοσιγμοειδίτιδα	12	34
Αριστερή	13	37
Εκτεταμένη	6	17
Πανκολίτιδα	4	12
Σύνολο	35	100



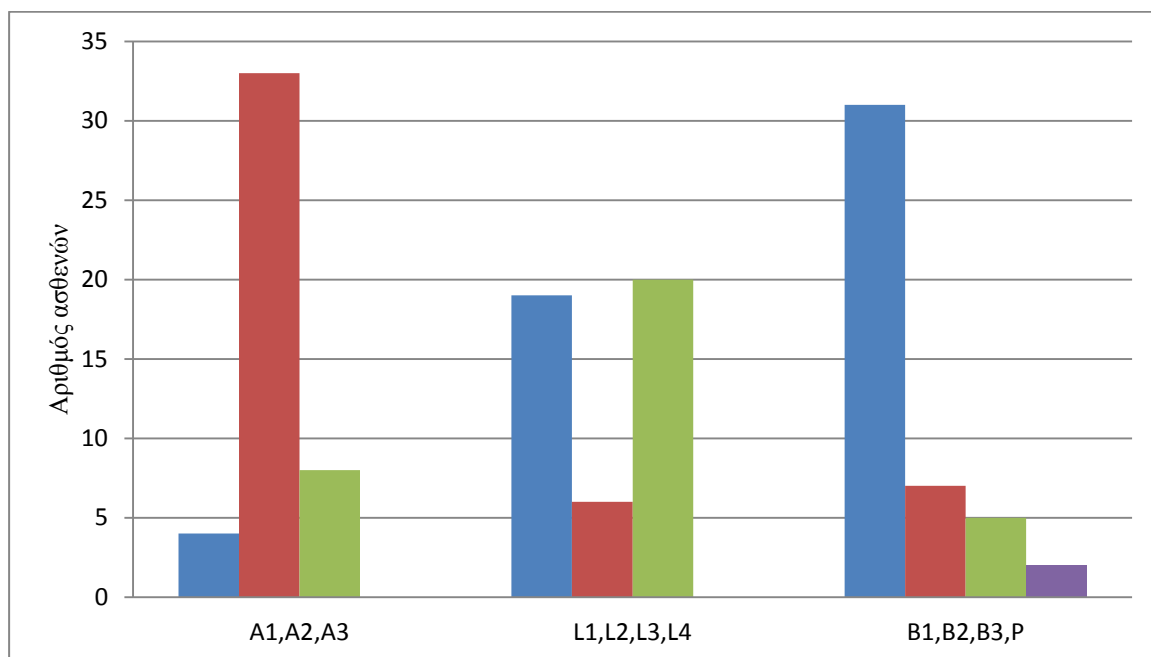
Σχήμα 7. Ταξινόμηση ελκώδους κολίτιδας με βάση την έκταση της νόσου.

Σχετικά με την ταξινόμηση των ασθενών με νόσο Crohn κατά Montreal, έχουμε τα εξής:

Πίνακας 10. Ταξινόμηση νόσου του Crohn κατά Montreal.

		Αριθμός (n)	Ποσοστό (%)
Ηλικία διάγνωσης	A1: <16χρ	4	9
	A2: 17-40χρ	33	73
	A3: >40χρ	8	18
Εντόπιση	L1: ειλεός	19	42
	L2: κόλον	6	13
	L3: ειλεός – κόλον	20	45
	L4: μόνο ανώτερο πεπτικό	0	0
Συμπεριφορά	B1: μη B2 – μη B3	31	69
	B2: στενωτική	7	16
	B3: διατριταίνουσα	5	11
	P: περιεδρική νόσος	2	4

Στους περισσότερους ασθενείς (73%) η ηλικία διάγνωσης είναι μεταξύ 17 και 40 ετών, ενώ η συχνότερη εντόπιση είναι σε ειλέο και κόλον ταυτόχρονα (45%).

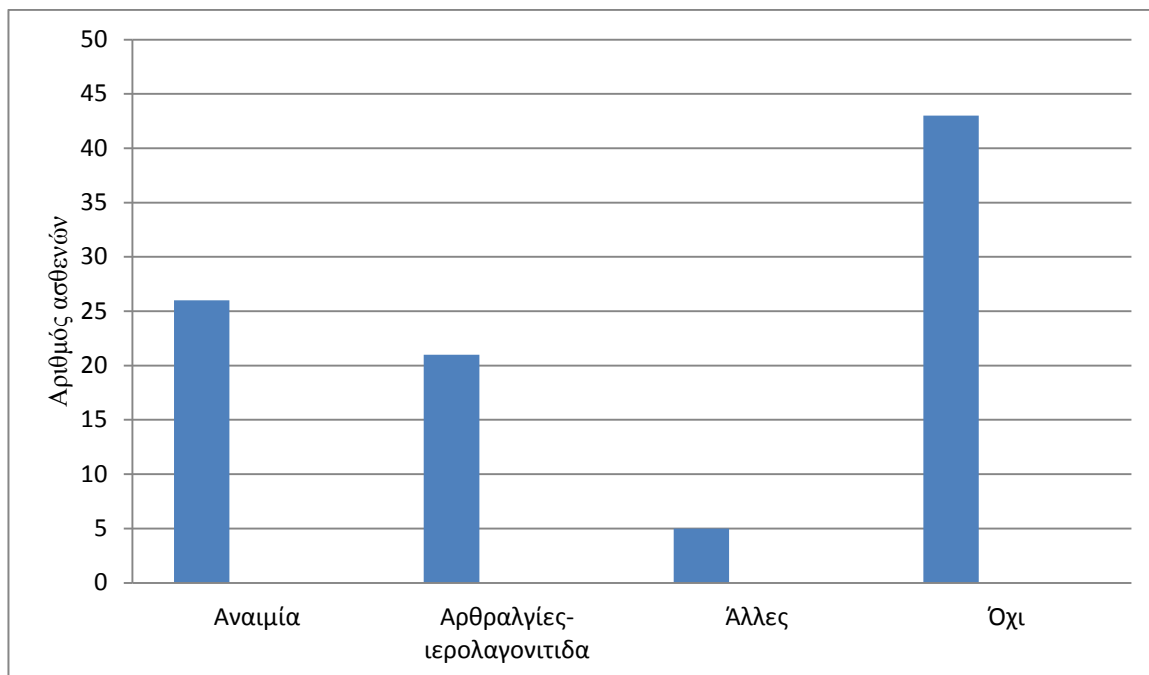


Σχήμα 8. Ταξινόμηση ασθενών με νόσο του Crohn κατά Montreal.

Οι περισσότεροι ασθενείς (54%) αναφέρουν ότι δεν έχουν εμφανίσει καμία εξωεντερική εκδήλωση. Ως συχνή εκδήλωση αναφέρονται οι αρθραλγίες / ιερολαγονίτιδα (26%), ενώ το ένα τρίτο των ασθενών έχει εμφανίσει αναιμία σε κάποια φάση της νόσου (33%).

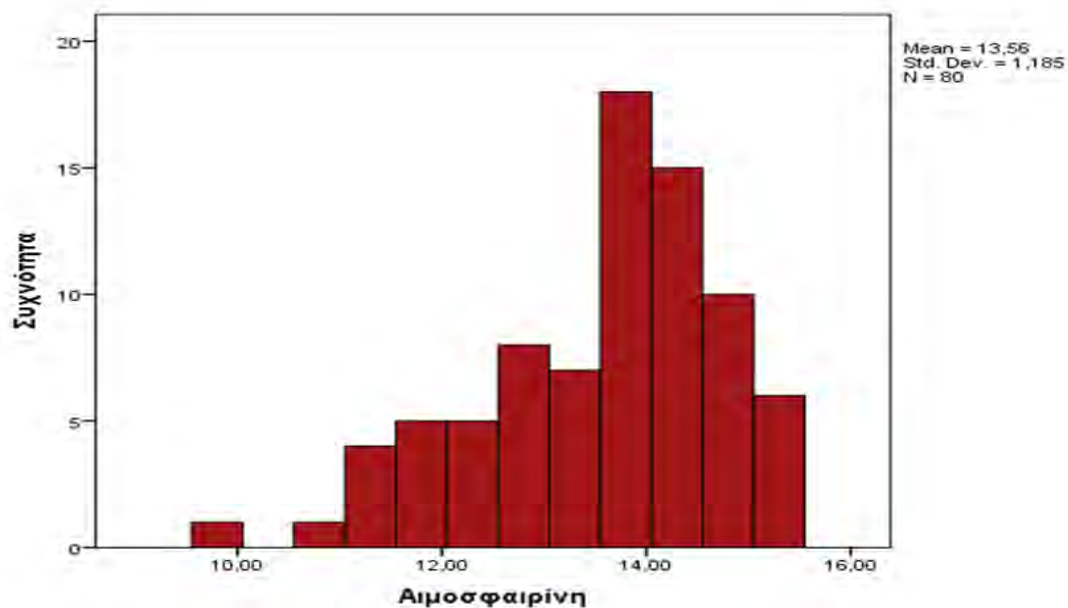
Πίνακας 11. Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ασθενών της μελέτης.

Εξωεντερική εκδήλωση	Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος Crohn	Σύνολο	Ποσοστό (%)
Αναιμία	10	16	26	33
Αρθραλγίες- ιερολαγονίτιδα	11	10	21	26
Άλλες (οζώδες ερύθημα, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα ιριδοκυκλίτιδα, αφθώδη έλκη)	0	4 (1,1,1,1)	4	5
Όχι	20	23	43	54

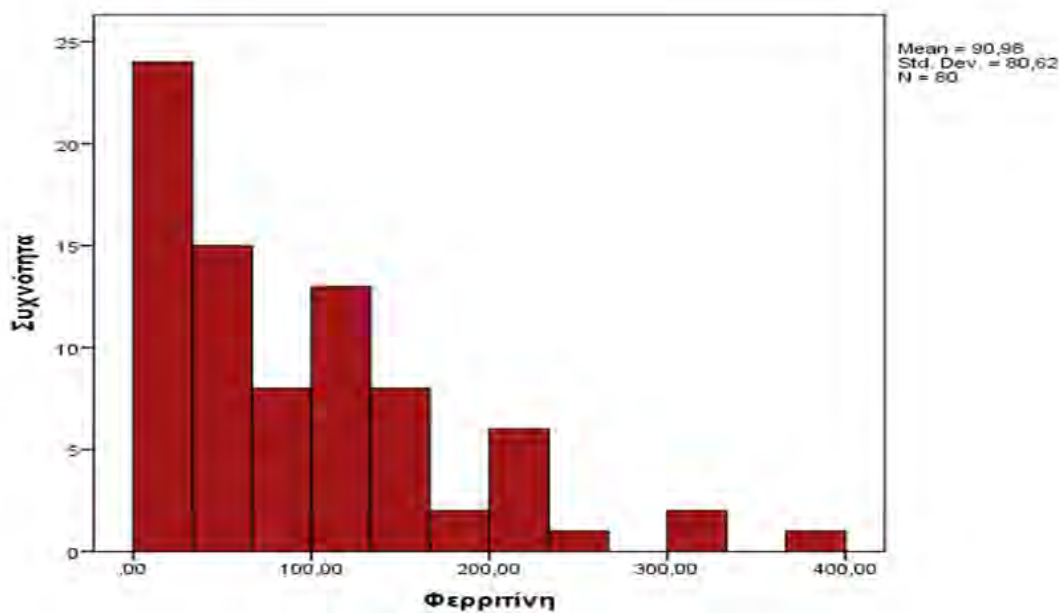


Σχήμα 9. Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ασθενών της μελέτης.

Η αναιμία διερευνήθηκε με βάση τις τιμές της αιμοσφαιρίνης και της φερριτίνης του αίματος (αναιμία όταν αιμοσφαιρίνη < 13,5 g/dl σε άντρες ή αιμοσφαιρίνη < 12 g/dl σε γυναίκες και φερριτίνη < 12 ng/ml, με βάση τις φυσιολογικές τιμές του εργαστηρίου). Οι τιμές που βρέθηκαν αναλύονται παρακάτω:



Σχήμα 10. Ιστόγραμμα - τιμές αιμοσφαιρίνης των ασθενών με ΙΦΝΕ.

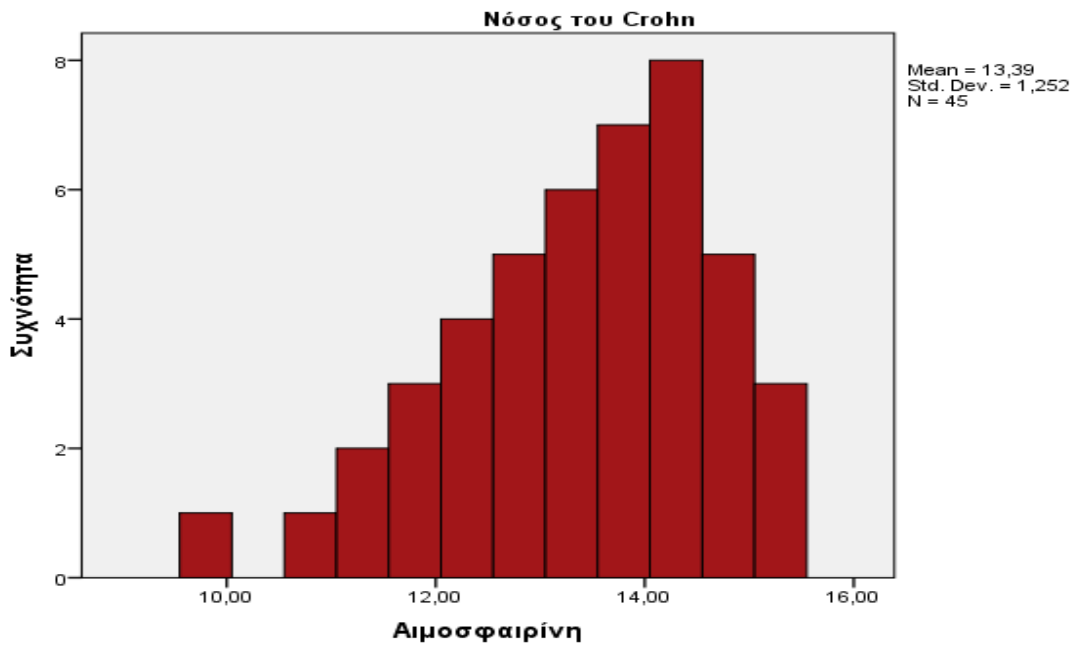


Σχήμα 11. Ιστόγραμμα - τιμές φερριτίνης των ασθενών με ΙΦΝΕ.

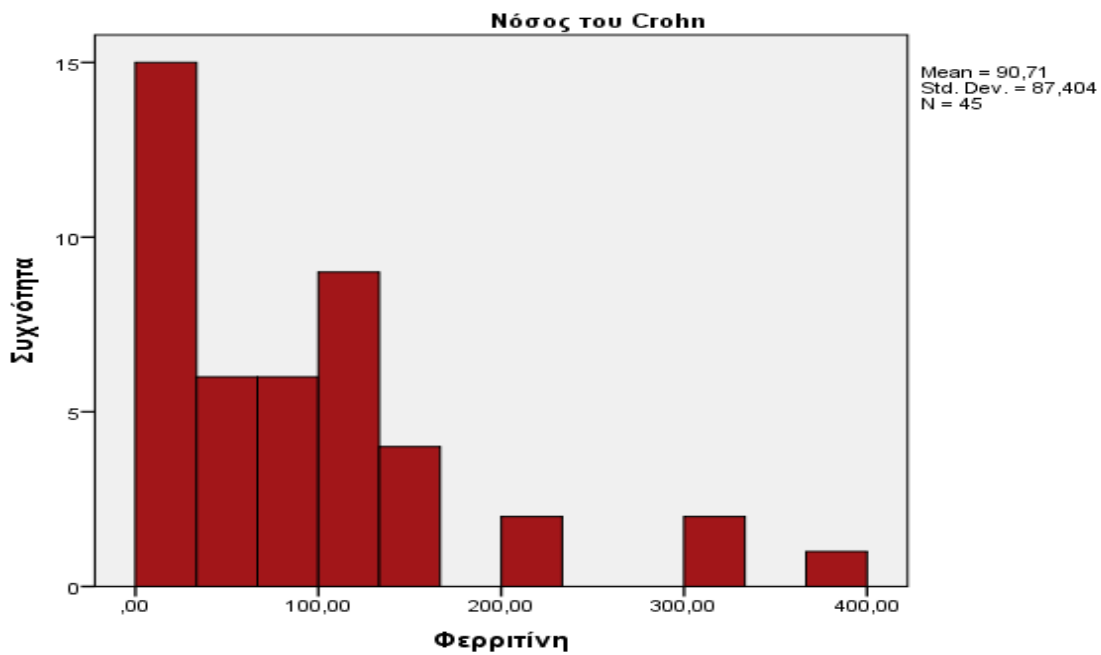
Πίνακας 12. Στατιστικά τιμών αιμοσφαιρίνης- φερριτίνης σε ΙΦΝΕ.

	Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης	Επίπεδα Φερριτίνης
N Έγκυρα	80	80
Απούσες τιμές	0	0
Μέσος όρος	13,5625	90,9787
Διάμεσος	13,8000	73,0000
Τυπική Απόκλιση	1,18486	80,61986
Διακύμανση	1,404	6499,562
Εύρος	5,70	369,40
Ελάχιστο	9,80	3,10
Μέγιστο	15,50	372,50

Στο σύνολο των ασθενών, η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι 13,6 g/dl με ελάχιστη και μέγιστη τιμή που παρατηρήθηκε 9,8 g/dl και 15,5 g/dl αντίστοιχα. Η μέση τιμή της φερριτίνης είναι 91 ng/ml με ελάχιστη και μέγιστη τιμή 3,1 ng/ml και 372,5 ng/ml αντίστοιχα.



Σχήμα 12. Ιστόγραμμα - τιμές αιμοσφαιρίνης των ασθενών με νόσο του Crohn.

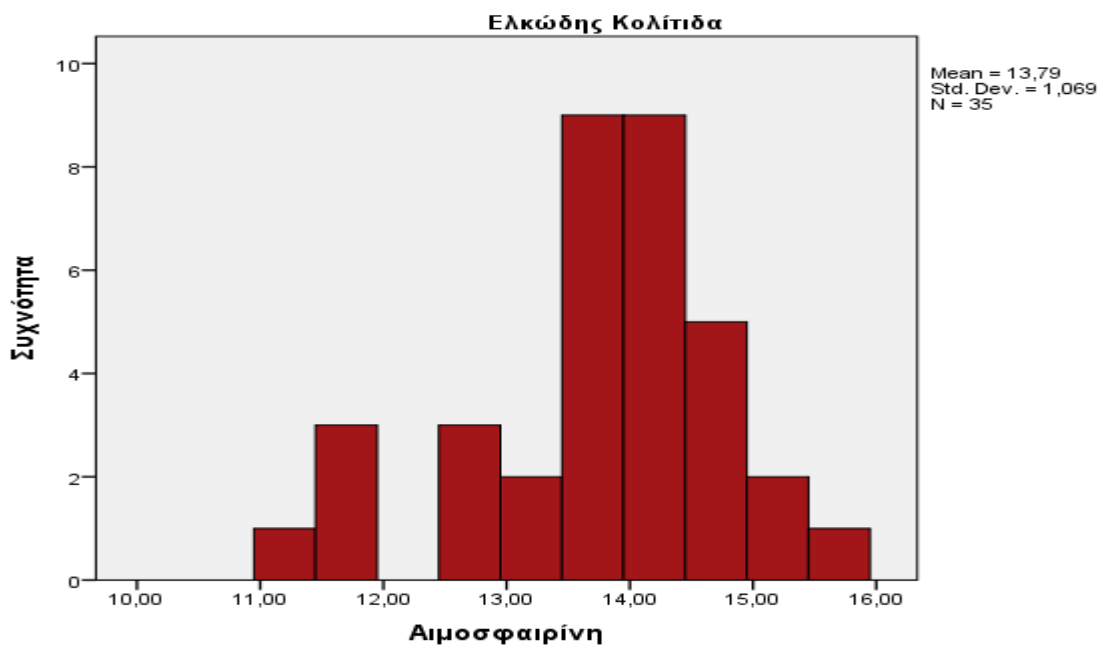


Σχήμα 13. Ιστόγραμμα - τιμές φερριτίνης των ασθενών με νόσο του Crohn.

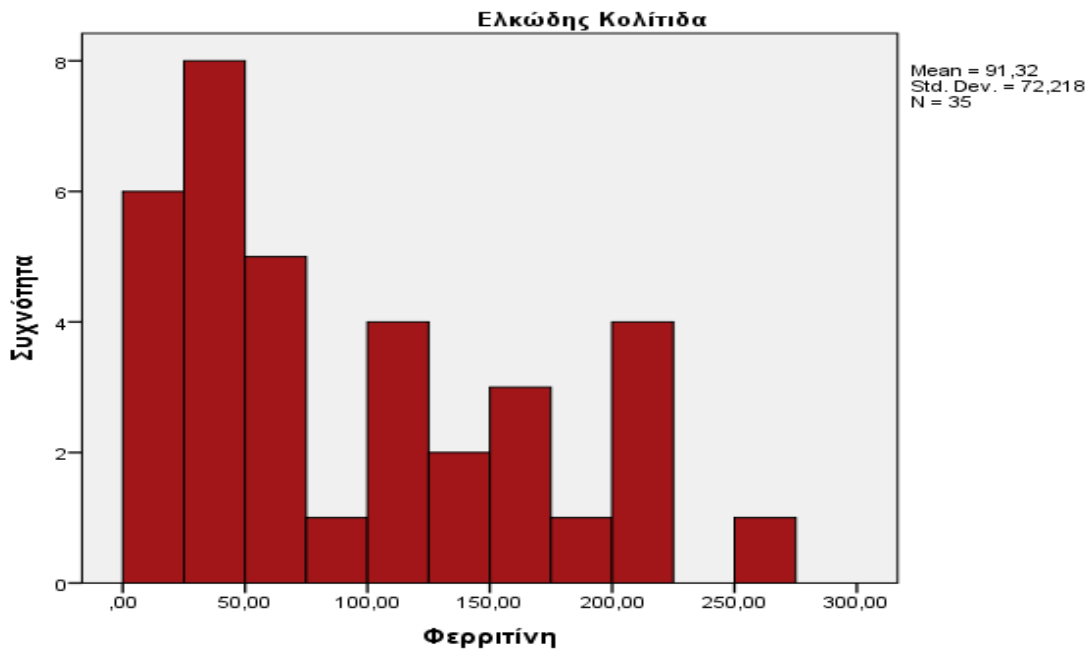
Πίνακας 13. Στατιστικά τιμών αιμοσφαιρίνης - φερριτίνης σε νόσο του Crohn.

	Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης	Επίπεδα Φερριτίνης
N Έγκυρα	45	45
Απουσες τιμές	0	0
Μέσος όρος	13,3889	90,7133
Διάμεσος	13,7000	76,4000
Τυπική Απόκλιση	1,25213	87,40361
Διακύμανση	1,568	7639,391
Εύρος	5,40	369,40
Ελάχιστο	9,80	3,10
Μέγιστο	15,20	372,50

Στους ασθενείς με νόσο του Crohn, η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι 13,4 g/dl με ελάχιστη και μέγιστη τιμή που παρατηρήθηκε 9,8 g/dl και 15,2 g/dl αντίστοιχα. Η μέση τιμή της φερριτίνης είναι 90,8 ng/ml με ελάχιστη και μέγιστη τιμή 3,1 ng/ml και 372,5 ng/ml αντίστοιχα.



Σχήμα 14. Ιστόγραμμα - τιμές αιμοσφαιρίνης των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.

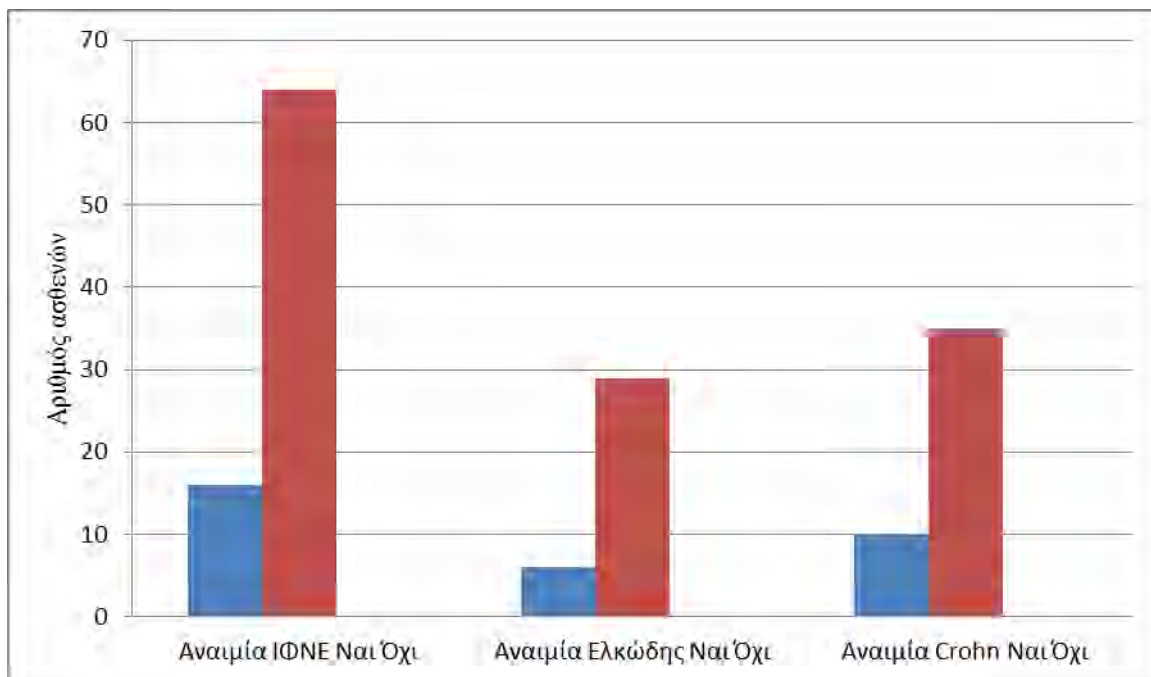


Σχήμα 15. Ιστόγραμμα - τιμές φερριτίνης των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.

Πίνακας 14. Στατιστικά τιμών αιμοσφαιρίνης- φερριτίνης σε ελκώδη κολίτιδα.

	Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης	Επίπεδα Φερριτίνης
N Έγκυρα	35	35
Απουσες τιμές	0	0
Μέσος όρος	13,7857	91,3200
Διάμεσος	13,9000	63,9000
Τυπική Απόκλιση	1,06857	72,21801
Διακύμανση	1,142	5215,440
Εύρος	4,30	245,50
Ελάχιστο	11,20	5,20
Μέγιστο	15,50	250,70

Στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι 13,8 g/dl με ελάχιστη και μέγιστη τιμή που παρατηρήθηκε 11,2 g/dl και 15,5 g/dl αντίστοιχα. Η μέση τιμή της φερριτίνης είναι 91,3 ng/ml με ελάχιστη και μέγιστη τιμή 5,2 ng/ml και 250,7 ng/ml αντίστοιχα.



Σχήμα 16. Αναιμία στους ασθενείς της μελέτης

Η επιθυμία των ασθενών να καταναλώσουν πάγο σε συνδυασμό με την ύπαρξη ή όχι αναιμίας αναλύεται ακολούθως.

Πίνακας 15. Παγοφαγία και αναιμία στο σύνολο των ασθενών.

		Παγοφαγία		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Αναιμία	Ναι	6 (7,5%)	10 (12,5%)	16 (20%)
	Όχι	3 (3,75%)	61 (76,25%)	64 (80%)
Σύνολο		9 (11,25%)	71 (88,75)	80 (100%)

Από τους 16 ασθενείς που έχουν αναιμία, οι 10 δεν αναφέρουν παγοφαγία (62,5%), ενώ οι 6 αναφέρουν (37,5%). Από τους 64 ασθενείς που δεν έχουν αναιμία, οι 61 δεν εμφανίζουν παγοφαγία (95,3%) και 3 εμφανίζουν (4,7%). Στο σύνολο των ασθενών με ΙΦΝΕ αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα της παγοφαγίας ανάμεσα σε αυτούς που έχουν αναιμία (37,5%) και σε αυτούς που δεν έχουν (4,7%) (Fisher's exact test, $p=0.002$).

Πίνακας 16. Παγοφαγία και αναιμία σε ασθενείς με νόσο Crohn.

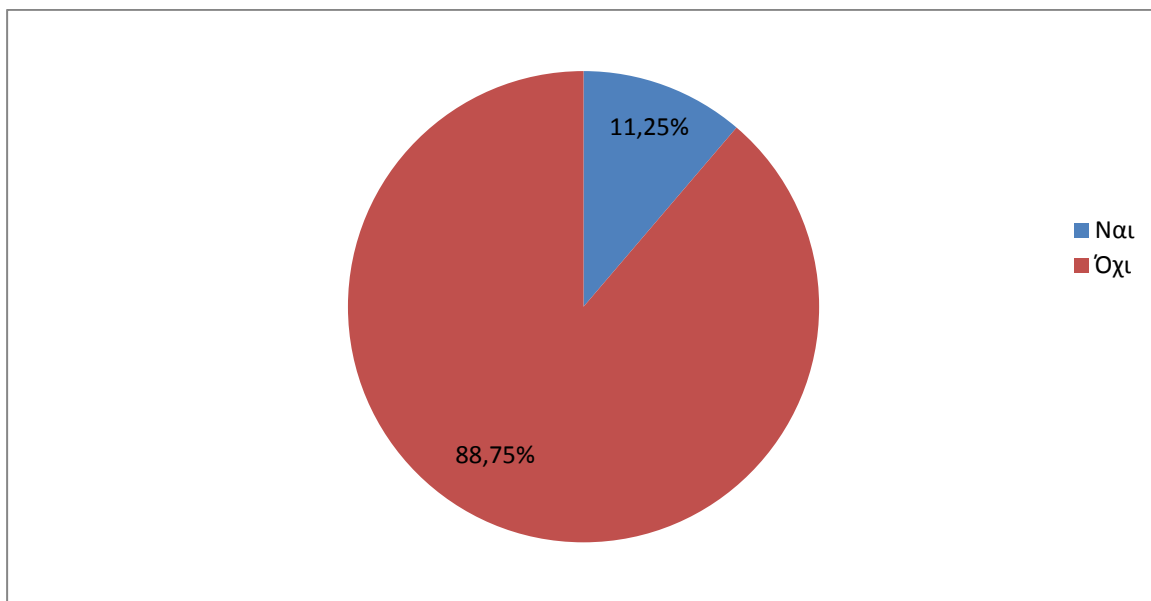
		Παγοφαγία		
		Ναι	Όχι	Σύνολο
Αναιμία	Ναι	4 (40%)	6 (13%)	10 (22%)
	Όχι	1 (2%)	34 (76%)	35 (78%)
Σύνολο		5 (11%)	40 (89%)	45 (100%)

Από τους 10 ασθενείς με Crohn που έχουν αναιμία, οι 6 δεν αναφέρουν παγοφαγία (60%), ενώ οι 4 αναφέρουν (40%). Από τους 35 ασθενείς που δεν έχουν αναιμία, οι 34 δεν εμφανίζουν παγοφαγία (97,1%) και 1 εμφανίζει (2,9%). Στην υποομάδα των ασθενών με νόσο του Crohn αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα της παγοφαγίας ανάμεσα σε αυτούς που έχουν αναιμία (40%) και σε αυτούς που δεν έχουν (2,9%) (Fisher's exact test, $p=0.006$).

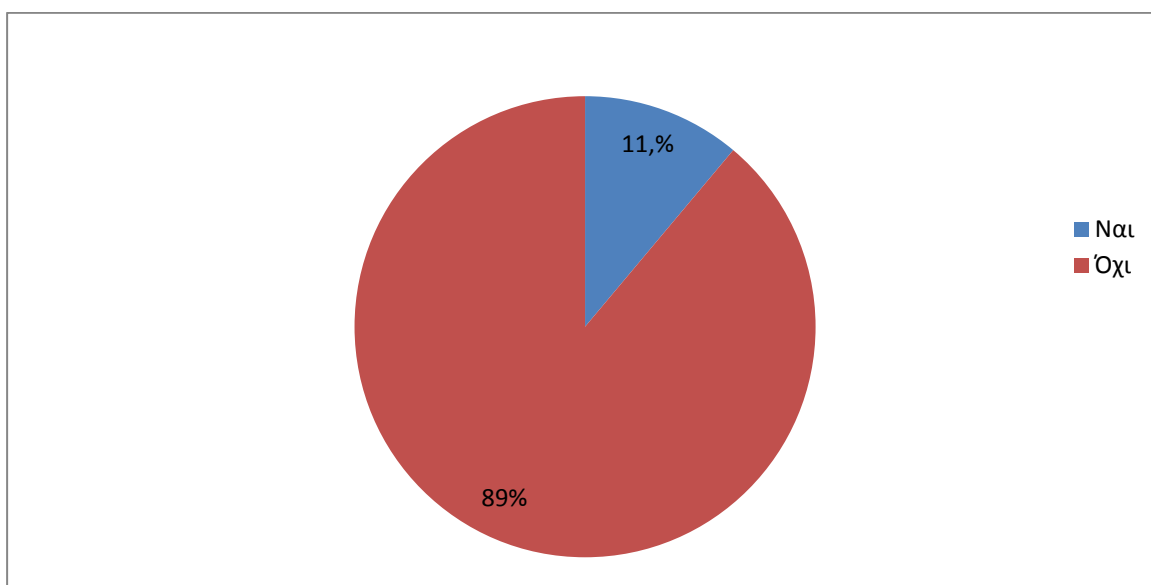
Πίνακας 17. Παγοφαγία και αναιμία σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

		Παγοφαγία		
		Ναι	Όχι	Σύνολο
Αναιμία	Ναι	2 (5,7%)	4 (11,4%)	6 (17,1%)
	Όχι	2 (5,7%)	27 (77%)	29 (82,9%)
Σύνολο		4 (11,4%)	31 (88,6%)	35 (100%)

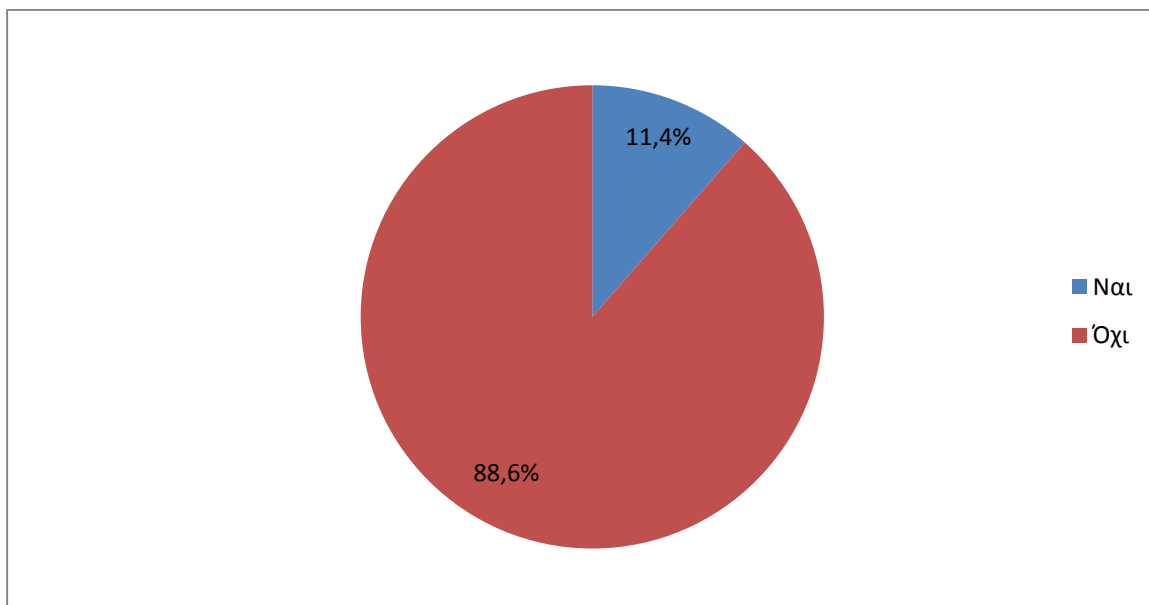
Από τους 6 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έχουν αναιμία, οι 2 δεν αναφέρουν παγοφαγία (33,3%), ενώ οι 4 αναφέρουν (66,7%). Από τους 29 ασθενείς που δεν έχουν αναιμία, οι 27 δεν εμφανίζουν παγοφαγία (93,1%) και 2 εμφανίζουν (6,9%). Στην υποομάδα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, παρότι η συχνότητα της παγοφαγίας είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με αναιμία (33%) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν πάσχουν από αναιμία (6,9%), η διαφορά αυτή δεν αναδεικνύεται ως στατιστικά σημαντική με βάση τη διενεργηθείσα στατιστική ανάλυση (Fisher's exact test, $p=0.128$).



Σχήμα 17. Παγοφαγία στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.



Σχήμα 18. Παγοφαγία στους ασθενείς με νόσο Crohn.



Σχήμα 19. Παγοφαγία στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

4.4 Συζήτηση

Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 80 ασθενείς, οι περισσότερες γυναίκες, πάσχοντες στην πλειοψηφία τους από νόσο του Crohn. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρείται στη συχνότητα της παγοφαγίας ανάμεσα στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που έχουν αναιμία και αυτούς που δεν έχουν, τόσο στο σύνολό τους όσο και στην υποομάδα των ασθενών με νόσο του Crohn, αλλά όχι σε αυτούς με ελκώδη κολίτιδα. Πιθανότατα ευθύνεται το μικρό μέγεθος του δείγματος. Στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης περιλαμβάνεται το μικρό μέγεθος του δείγματος και ο προσδιορισμός της αναιμίας μόνο με τη μέτρηση της αιμοσφαιρίνης και της φερριτίνης, λόγω περιορισμένων δυνατοτήτων, γεγονός που ενέχει τον κίνδυνο λάθους. Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου έχουν την επιθυμία να καταναλώσουν παγάκια σε ένα ποσοστό γύρω στο 11%, ενώ υποστηρίζεται η συσχέτιση της αναιμίας με το σύμπτωμα της παγοφαγίας μέσα από τη μελέτη των παραπάνω ασθενών.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Satsangi J., et al., The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006. 55(6): p. 749-53.
2. Talley N. J., et al., An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2011. 106 Suppl 1: p. S2-25; quiz S26.
3. Cosnes J., et al., Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011. 140(6): p. 1785-94.
4. Kappelman M. D., et al., The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007. 5(12): p. 1424-9.
5. Loftus C. G., et al., Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*, 2007. 13(3): p. 254-61.
6. Shivananda S., et al., Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 1996. 39(5): p. 690-7.
7. Safarpour A. R., Hosseini S. V., and Mehrabani D., Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases in Iran and Asia; A Mini Review. *Iran J Med Sci*, 2013. 38(2 Suppl): p. 140-149.
8. Garcia Rodriguez L. A., et al., Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. 22(4): p. 309-15.
9. Ananthakrishnan A. N., Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2013. 9(6): p. 367-74.
10. Higuchi L. M., et al., A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*, 2012. 107(9): p. 1399-406.
11. Lakatos, P.L., T. Szamosi, and Lakatos L., Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol*, 2007. 13(46): p. 6134-9.
12. Ponder A. and Long M. D., A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*, 2013. 5: p. 237-47.
13. Nell S., Suerbaum S., and Josenhans C., The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol*, 2010. 8(8): p. 564-77.
14. Cho J. H. and Brant S. R., Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011. 140(6): p. 1704-12.
15. Khor B., Gardet A., and Xavier R. J., Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2011. 474(7351): p. 307-17.

16. Ventham N. T., et al., Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*, 2013. 145(2): p. 293-308.
17. Silverberg M. S., et al., Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*, 2005. 19 Suppl A: p. 5a-36a.
18. Becker J. M., Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 1999. 28(2): p. 371-90, viii-ix.
19. Mekhjian H. S., et al., Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1979. 77(4 Pt 2): p. 898-906.
20. Platell C., et al., Anal pathology in patients with Crohn's disease. *Aust N Z J Surg*, 1996. 66(1): p. 5-9.
21. Schwartz D. A., et al., The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 2002. 122(4): p. 875-80.
22. Joossens S., et al., The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology*, 2002. 122(5): p. 1242-7.
23. van Rheenen P. F., Van de Vijver E., and Fidler V., Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *Bmj*, 2010. 341: p. c3369.
24. Lin M. F. and Narra V., Developing role of magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008. 24(2): p. 135-40.
25. Leighton J. A., et al., ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*, 2006. 63(4): p. 558-65.
26. Dignass A., et al., The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*, 2010. 4(1): p. 28-62.
27. Kim B., et al., Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(11): p. 3258-62.
28. Duchmann R., et al., T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, bacteroides, bifidobacterium, and antigens from resident intestinal flora in humans. *Gut*, 1999. 44(6): p. 812-8.
29. Thia K. T., et al., Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. 15(1): p. 17-24.
30. West R. L., et al., Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. 20(11-12): p. 1329-36.

31. Azad Khan A. K., Piris J., and Truelove S. C., An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet*, 1977. 2(8044): p. 892-5.
32. Kozuch P. L. and Hanauer S. B., Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(3): p. 354-77.
33. Dignass A., et al., Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*, 2012. 6(10): p. 991-1030.
34. Mack D. R., et al., Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr*, 1998. 132(5): p. 830-5.
35. Lemann M., et al., Methotrexate for the treatment of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996. 10(3): p. 309-14.
36. Osterman M. T. and Lichtenstein G. R., Ulcerative Colitis, in *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology, diagnosis, management*, Feldman M., Friedman L.S., and Brandt J.L., Editors. 2010, Saunders Elsevier: Canada. p. 1975-2013.
37. Sands B. E. and Siegel C. A., Crohn's Disease, in *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology, diagnosis, management*, Feldman M., Friedman L.S., and Brandt J.L., Editors. 2010, Saunders Elsevier: Canada. p. 1941-1973.
38. European Medicines Agency, Remicade summary of product characteristics. July 2009.
39. Lightner AL, Loftus EV, McKenna NP, Raffals LE, Vedolizumab in the perioperative management of inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets*. 2019 Mar 25.
40. European Medicines Agency, Humira summary of product characteristics. September 2008.
41. Giannini S, Martes C. Anemia in IBD. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2006;52(3):275-291.
42. Gisbert JP et. al. Prevalence of anemia in IBD *Am Gastroenterol* 2008;103:1299-1307.
43. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(11):599-610.
44. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assesment of patients with Inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31(4):311-319.
45. Bager P, Befrits R, Wikman O, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(3):304-309.
46. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1545-1553.
47. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes, et al. For the European Crohn`s and Colitis Organization (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn`s disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn and Colitis* 2010;4(1):7-27.

48. Singh B, Arora S, Agrawal P, Gupta SK. Hepcidin: a novel peptide hormone in regulating iron metabolism Clin Chim Acta. 2011;412(11-12):823-830.
49. Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. World J Gastroenterol. 2010;16(22):2720-2725.
50. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, et al. Oral and intravenous iron treatment in IBD: Hematological response and quality of life improvement Inflamm Bowel Dis. 2009;15(10):1485-1491.
51. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA. Intravenous iron in IBD. World J Gastroenterol. 2009;15(37):4666-4674.
52. Werner T, Wagner SJ, Martínez I, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's like ileitis. Gut. 2011;60(3):325-333.
53. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulfate for correcting anemia and restoring iron stores in IBD patients. Scand J Gastroenterol. 2009;44(7):838-845.
54. Stein JM, Hartmann F, Cordes HJ, Dignass AU. Pathophysiological based diagnosis and treatment of iron deficient anaemia in IBD. Gastroenterol. 2009;47(2):228-236.
55. Estaviev R, Marteau P, Iqbal T, et al. Efficacy and safety of standardised ferric carboxymaltose doses vs individually calculated iron sucrose doses for IBD associated iron deficiency anemia. Gastroenterology. 2011 Sep;141(3):846-853.
56. Καραγιάννης, Αστέριος (2012). ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ (Δ' έκδοση) / Τομέας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, σελ. 637-638.
57. Parry-Jones, B. (August 1993). "Pagophagia, or compulsive ice consumption: a historical perspective". Psychol Med. Psychol Med. 22 (3): 561-71.
58. 2. Charles T Snowdon, A nutritional basis for lead pica, Physiology and Behaviour, Volume 18, Issue 5, May 1977, pp:885-893.
59. 3. Piazza CC, Roane HS, Keeney KM, Boney BR, Abt KA, Varying response effort in the treatment of pica maintained by automatic reinforcement, J Appl Behav. Anal. 2002 Fall; 35 (3): 233-46, PubMed.
60. de Los Angeles L, de Tournemire R, Alvin P (February 2005). "Pagophagia: pica caused in an adolescent". Arch Pediatr. 12 (2): 215-7.
61. Kushner RF, Gleason B, Shanta-Retelny V (September 2004). "Reemergence of pica following gastric bypass surgery for obesity: a new presentation of an old problem". J Am Diet Assoc. 104 (9): 1393-7.
62. Mesa, Ruben, MD. Craving and chewing ice: A sign of Anemia?, MayoClinic.com.

63. The American Dental Association. Chew on This: Crunching Ice Can Be Bad for Your Teeth. colgate.com, 19 July 2006.
64. Osman YM, Wali YA, Osman OM (March 2005). "Craving for ice and iron-deficiency anemia: a case series from Oman". *Pediatr Hematol Oncol.* 22 (2): 127–31.