



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



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Η επίδραση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή  
Διατροφή, στην ποιότητα ζωής των ασθενών με νόσο Crohn**

**ΓΚΟΓΚΟΥ ΝΙΚΟΛΕΤΑ-ΔΗΜΗΤΡΑ**

**ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΟΣ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας- Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Τζοβάρας Γεώργιος, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2021**



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



**The effect of adherence to the Mediterranean diet on the quality  
of life in Crohn's disease patients.**

## Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες .....	4
Περίληψη-Λέξεις Κλειδιά .....	5
Εισαγωγή.....	8
1. Γενικό Μέρος Α': Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου και Ορισμός της Νόσου Crohn.....	9
1.1. Επιπολασμός .....	9
1.2. Παθοφυσιολογία.....	10
1.2.1. Γενετικοί παράγοντες .....	10
1.2.2. Μικροβίωμα .....	11
1.2.3. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	12
1.2.4. Ανοσολογικοί Παράγοντες .....	15
1.3. Συμπτωματολογία.....	16
1.4. Διάγνωση.....	18
1.4.1. Φυσική Εξέταση-Ιστορικό.....	18
1.4.2. Εργαστηριακές Εξετάσεις.....	19
1.4.3. Ενδοσκοπική και ακτινολογική απεικόνιση.....	21
1.4.4. Εκτίμηση Ενεργότητας της Νόσου .....	23
1.5. Θεραπεία .....	25
1.5.1. Φαρμακευτική Θεραπεία .....	26
1.5.2. Χειρουργική Θεραπεία .....	29
2. Γενικό Μέρος Β': Διατροφή.....	30
2.1. Διατροφή και θρεπτικά συστατικά .....	30
2.2. Διατροφικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ.....	31
3. Ειδικό Μέρος .....	34
3.1. Σκοπός της μελέτης .....	34
3.2. Πληθυσμός της μελέτης και μέθοδος .....	35
3.3. Αποτελέσματα .....	37
3.4. Συζήτηση.....	43
3.5. Συμπεράσματα.....	45
Βιβλιογραφία: .....	46
Παράρτημα: .....	51

## **Ευχαριστίες**

Σε αυτό το σημείο, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Ποταμιάνο Σπυρίδων, για τη δυνατότητα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία.

Ευχαριστίες επίσης θα ήθελα να εκφράσω και για τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον καθηγητή κ. Καψωριτάκη Ανδρέα και τον καθηγητή κ. Τζοβάρα Γεώργιο.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θέλω να εκφράσω ακόμα στον κ. Μιγδάνη Ιωάννη, για τη στήριξη, το ενδιαφέρον, τη στοχευμένη και λεπτομερή καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου που στέκονται δίπλα μου σε κάθε μου βήμα.

## Περίληψη-Λέξεις Κλειδιά

Η νόσος Crohn (CD), η οποία ανήκει στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση, η οποία μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, από τη στοματική κοιλότητα μέχρι το τμήμα του πρωκτού και χαρακτηρίζεται από περιόδους έξαρσης και ύφεσης. Σύγχρονες μελέτες υποστηρίζουν, ότι η διατροφική παρέμβαση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την πρόληψη και την διαχείριση της εξέλιξης της CD. Η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ) αποτελεί μια τέτοια διατροφική παρέμβαση, η οποία χάρη στις ευεργετικές ιδιότητές της, μπορεί να προσφέρει πολλαπλά οφέλη στους ασθενείς της CD. Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης της προσκόλλησης στο πρότυπο ΜΔ με τον βαθμό ενεργότητας της νόσου, καθώς και με την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με CD.

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με τη χρήση του δείκτη Harvey & Bradshaw Index (HBI). Ακόμη, η εκτίμηση της ποιότητας ζωής των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου νόσου Crohn και Ελκώδους κολίτιδας (Crohn's and ulcerative colitis questionnaire ή CUCQ-8), ενώ ο βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου Med Diet Score.

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 60 ασθενείς με διαγνωσμένη CD και μέση ηλικία 36,5 έτη, από τους οποίους οι 28 ασθενείς ήταν σε φάση ύφεσης και οι 32 παρουσίαζαν ενεργή νόσο σύμφωνα με το δείκτη HBI. Συγκρίνοντας τους ασθενείς που ήταν σε ύφεση με τους ασθενείς που ήταν σε έξαρση, φάνηκε ότι οι ασθενείς σε ύφεση προσκολλώνται περισσότερο στο πρότυπο ΜΔ συγκριτικά με τους ασθενείς σε έξαρση οι οποίοι ήταν λιγότερο προσκολλημένοι (p value). Επίσης οι ασθενείς με αυξημένη προσκόλληση στη ΜΔ εμφάνισαν καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με ασθενείς με χαμηλότερο βαθμό προσκόλλησης στη ΜΔ (p value).

Συμπερασματικά, η προσκόλληση στη ΜΔ έχει ευεργετική δράση στη CD, βελτιώνοντας τόσο τη φλεγμονή όσο και την ποιότητα ζωής καθώς και την κλινική εικόνα των ασθενών με CD.

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου, Νόσος Crohn, Φλεγμονή, Μεσογειακή Διατροφή, Ποιότητα Ζωής

## **Abstract- Keywords**

Crohn's disease (CD), which is an inflammatory bowel disease, constitutes a chronic inflammatory condition that can affect any part of the gastrointestinal tract, from the oral cavity to the anus and it is characterized by periods of flare-up and remission. Modern studies suggest that dietary intervention can be used to prevent and manage CD. The Mediterranean Diet (MD) could be such a nutritional intervention, while thanks to its beneficial properties it can offer multiple benefits to CD patients. The purpose of this thesis was to investigate the relationship between the adherence to the MD and the degree of disease activity, as well as the quality of life in patients with CD.

Disease activity was assessed using the Harvey & Bradshaw Index (HBI). Furthermore, the participants' quality of life was assessed using the Crohn's and ulcerative colitis questionnaire (CUCQ-8), while the adherence to the MD was assessed using the Med Diet Score.

In the present study 60 patients diagnosed with CD with a mean age 36.5 (range 27-46,8) years were included. According to the HBI index 28 patients were in remission and 32 had active disease. Comparing patients in remission with those who had active disease, results showed that remission patients were more attached to the MD compared to patients with active disease who were less attached (p value). Moreover, patients with increased adherence to the MD had a higher score in quality of life assessment compared to patients with a lower adherence degree to the MD (p value).

In conclusion, adherence to the MD showed a beneficial effect on CD, improving both inflammation, quality of life and clinical condition of CD patients.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease, Crohn's disease, Inflammation, Mediterranean Diet, Quality of Life

## Συντομογραφίες

CD : Crohn Disease = Νόσος Crohn

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CDEIS : Crohn's Disease Index of Severity

CRP : C-Reactive Protein = C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

CT : Computed Tomography = Υπολογιστική Τομογραφία

CUCQ-8 : Crohn's and ulcerative colitis questionnaire = ερωτηματολόγιο νόσου Crohn και Ελκώδους κολίτιδας

DECTE : Dual Energy Computed Tomography = Εντερογραφία διπλής πηγής, υπολογιστικής τομογραφίας διπλής ενέργειας

FC : Feces Calprotectin = Καλπροτεκτίνη Κοπράνων

FODMAP : Fermentation Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyol = Χαμηλών Ζυμώσεων Ολιγοσακχαριτών, Δισακχαριτών, Μονοσακχαριτών και Πολυόλης

HBI : Harvey Bradshaw Index

MD : Mediterranean Diet

MRI : Magnetic Resonance Imaging = Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

NSAIDs : Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs = Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

OPC : Oral Progestogen Contraceptives = Από του Στόματος Αντισυλληπτικά Προγεστογόνου

PGA : Physician Global Assessment = Παγκόσμια εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου Crohn

SCD : Special Carbohydrate Diet = Ειδική Δίαιτα Υδατανθράκων

SES-CD : Simple Endoscopic Score of Crohn's Disease

TMPT : Thiopurine Methyltransferase = Μεθυλοτρανσφεράση της Θειοπουρίνης

Tregs : T regulatory cells = Ρυθμιστικά κύτταρα T

UC : Ulcerative Colitis = Ελκώδης Κολίτιδα

US : trans-κοιλιακό Υπερηχογράφημα

ΙΦΝΕ : Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου

ΜΔ : Μεσογειακή Διατροφή

ΤΚΕ : Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων

## Εισαγωγή

Στις μέρες μας, όλο και περισσότερα άτομα από όλες τις ηλικιακές ομάδες πάσχουν από κάποιο χρόνιο νόσημα, γεγονός που έχει δυσμενή αντίκτυπο τόσο σε κοινωνικό, οικονομικό αλλά και σε προσωπικό επίπεδο. Αποτέλεσμα των παραπάνω, είναι οι ασθενείς χρόνιων νοσημάτων να μην απολαμβάνουν καλή ποιότητα ζωής, να μην συμμετέχουν σε κοινωνικά δρώμενα και εκδηλώσεις και τα συστήματα υγείας παγκοσμίως να επιβαρύνονται οικονομικά, με υπέρογκα ποσά σε ετήσια κλίμακα. Οι χρόνιες παθήσεις αποτελούν μία από τις δέκα κύριες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως. Οι χρόνιες ασθένειες μπορεί να εκδηλώνονται με φάσεις εξάρσεων ή ύφεσης. Παρά την εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης και τα καινοτόμα θεραπευτικά σχήματα, για την καλύτερη διαχείριση αυτών των καταστάσεων απαιτείται ταυτόχρονη αλλαγή της συμπεριφοράς στο τρόπο ζωής των ασθενών. Αυτό συνεπάγεται με νέες διατροφικές συνήθειες, έναρξη άθλησης, διακοπή καπνίσματος, με τη παράλληλη χορήγηση κατάλληλων φαρμάκων για την κάθε πάθηση (Allegrante J.P. et al, 2019).

Στις χρόνιες αυτές παθήσεις, ανήκουν και τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Πιο συγκεκριμένα, τα ΙΦΝΕ αποτελούν η νόσος Crohn (CD) και η Ελκώδης Κολίτιδα (UC). Οι δύο αυτές ιδιοπαθείς ασθένειες, εμφανίζουν κλινικές, παθολογοανατομικές και ιστολογικές διαφορές πάνω στις οποίες στηρίζεται και η διάκρισή τους. Υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις (περίπου 10% των ΙΦΝΕ) που δεν μπορούν να διακριθούν ακριβώς οι δύο τύποι των ασθενειών, καθώς περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά και των δύο τύπων κολίτιδας. Και οι δύο ασθένειες μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε φάση της ζωής των ασθενών, ανεξαρτήτου φύλου, εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στις δυτικοποιημένες χώρες και η εξέλιξη τους μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες. Αν και η παθογένεση των ΙΦΝΕ δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη η φλεγμονή του εντέρου που προκύπτει σε αυτές, φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της ανώμαλης ρύθμισης του ανοσοποιητικού εξαιτίας των αλλαγών της χλωρίδας του εντέρου. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά της CD, καθώς και οι τρόποι διάγνωσης, η εξέλιξη και η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου θα αναλυθούν διεξοδικά στη παρούσα έρευνα. Ακόμη, θα γίνει μια προσπάθεια παρουσίασης των οφελών, που έχει η παράλληλη διατροφική παρέμβαση, με τα διαθέσιμα διατροφικά πρότυπα, και πιο συγκεκριμένα, μέσω της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ) (Sairenji T. et al, 2017).



## 1. Γενικό Μέρος Α': Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου και Ορισμός της Νόσου Crohn

Η CD είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση, που επηρεάζει το γαστρεντερικό σωλήνα. Μπορεί να προκαλέσει βλάβες σε οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, από τη στοματική κοιλότητα μέχρι το τμήμα του πρωκτού (Veauthier B. et al, 2018). Η αιτιολογία της CD δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη, αλλά φαίνεται να προκύπτει από μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών παραγόντων, περιβαλλοντικών παραγόντων και διαταραχών του μικροβιώματος του εντέρου, οδηγώντας σε ανοσολογικές αντιδράσεις (Torres J. et al, 2017).

### 1.1. Επιπολασμός

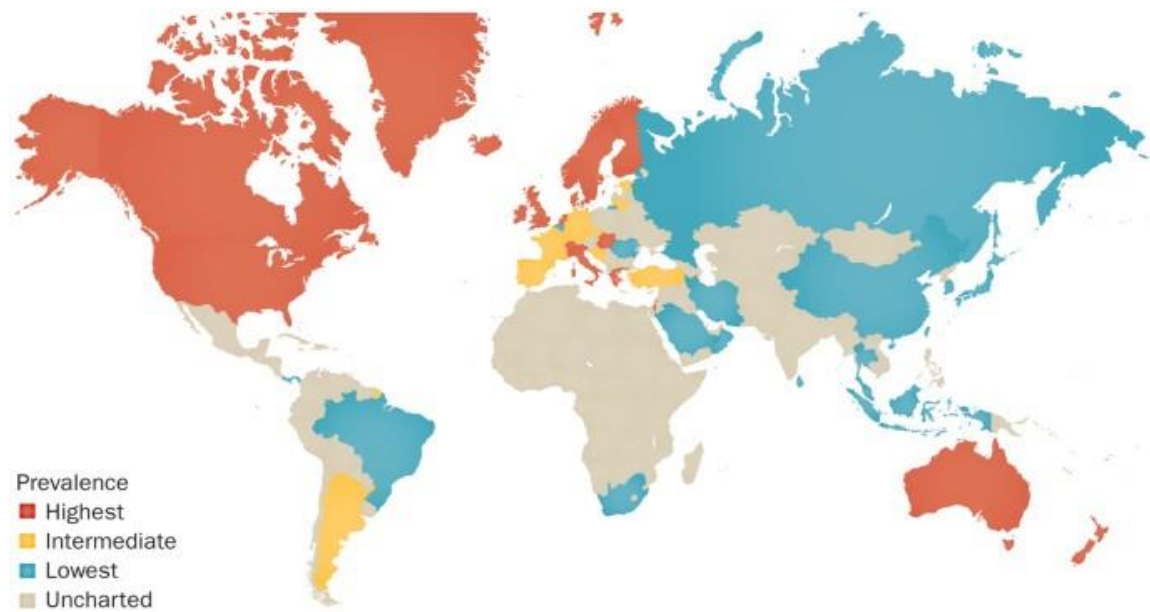
Τα ΙΦΝΕ και πιο συγκεκριμένα η CD, είναι χρόνια νοσήματα, εμφανίζονται με αυξημένο επιπολασμό παγκοσμίως και αποτελούν κύριο πρόβλημα για τη δημόσια υγεία (Reddanide R. et al, 2018). Τα ΙΦΝΕ διαγιγνώσκονται συχνότερα σε αστικές περιοχές σε σύγκριση με τις αγροτικές περιοχές. Δεδομένου του γεγονότος ότι ο επιπολασμός τους είναι υψηλότερος στις νεότερες ηλικίες και ότι διαταράσσει τη μισή ζωή του ασθενούς, πιθανότατα, θα αποτελέσει μείζον πρόβλημα υγείας στο κοντινό μέλλον, ακόμη και στις αναπτυσσόμενες χώρες (Seyedian S. S. et al, 2019).

Σύμφωνα με μεγάλη ανασκόπηση στον 21<sup>ο</sup> αιώνα οι υψηλότερες αναφερόμενες τιμές επιπολασμού ήταν στην Ευρώπη (νόσος Crohn 322 άτομα ανά 100.000 άτομα στην Γερμανία) και στη Βόρεια Αμερική (νόσος Crohn 319 άτομα ανά 100.000 άτομα στον Καναδά). Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ ξεπέρασε το 0,3% του πληθυσμού στη Βόρεια Αμερική, στην Ωκεανία και σε πολλές χώρες της Ευρώπης. Από το 1990, τα περιστατικά αυξάνονται σε νέες βιομηχανικές χώρες στην Αφρική και Ασία (Ng C.S. et al, 2018).

Σε πληθυσμό 410 ασθενών με CD στην Olmsted Country στις Η.Π.Α. (51% ήταν γυναίκες), η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν 29,5 έτη για άτομα με CD. Από το 2000 έως το 2010, το προσαρμοσμένο ετήσιο ποσοστό περιστατικών για CD ήταν 10,7 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα/έτος. Την 1<sup>η</sup> Ιανουαρίου 2011, υπήρχαν 380 κάτοικοι με CD, με προσαρμοσμένο επιπολασμό 246,7 περιστατικά ανά 100.000 άτομα. Επομένως, τα ποσοστά συχνότητας για ΙΦΝΕ στην Olmsted Country είναι από τα υψηλότερα στις Η.Π.Α. και σύμφωνα με τον πληθυσμό των Η.Π.Α. θα μπορούσαν να υπάρχουν περίπου 1,6 εκατομμύρια άτομα με ΙΦΝΕ (Shivashankar R. et al, 2017).

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία το 2014, έδειξε ότι ο εκτιμώμενος αριθμός ασθενών με CD ήταν 70.700. Τα ετήσια ποσοστά περιστατικών της CD ανά 100.000 άτομα ήταν

55,6 (άνδρες: 79,5 και γυναίκες: 33,1). Αυτοί οι αριθμοί είναι σχεδόν δεκαπλάσιοι σε σχέση με έρευνες του παρελθόντος. Επομένως, τα ΙΦΝΕ και συγκεκριμένα η CD στην Ιαπωνία έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες (Murakami Y. et al, 2019).



Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

Εικόνα 1: Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ σε παγκόσμια κλίμακα από το 2015 έως το 2025. Με κόκκινο χρώμα απεικονίζονται οι περιοχές με τον υψηλότερο επιπολασμό, με κίτρινο οι περιοχές με μέτριο επιπολασμό, με γαλάζιο χρώμα οι χαμηλότερες τιμές επιπολασμού και με μπες οι περιοχές που δεν έχουν ερευνηθεί ακόμα τα επίπεδα ΙΦΝΕ (Karlan G., 2015).

## 1.2. Παθοφυσιολογία

Οι φλεγμονώδης παθήσεις του εντέρου αντιπροσωπεύουν μια αυξημένη ανησυχία για τη δημόσια υγεία, λόγω των άγνωστων αιτιολογικών παραγόντων (Reddavid et al, 2018). Η CD μπορεί να προκύψει από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών παραγόντων, των περιβαλλοντικών παραγόντων, των διαταραχών του μικροβιώματος του εντέρου και των ανοσολογικών παραγόντων (Torres J. et al, 2016).

### 1.2.1. Γενετικοί παράγοντες

Αρκετά γονίδια έχουν μέχρι τώρα συσχετιστεί με τη διάγνωση της CD. Από την ανακάλυψη του πρώτου γονιδίου της CD, το NOD2 το 2001, ανακαλύφθηκαν επιπλέον 140 γενετικοί

τόποι χρησιμοποιώντας μελέτες συσχέτισης υψηλής απόδοσης σε ολόκληρο το γονιδίωμα. Αρκετά γονίδια επηρεάζουν τους υποφαινοτύπους της CD και την ανταπόκριση στη θεραπεία (Wang M. et al, 2017). Πιο συγκεκριμένα, τα γονίδια αυτά συσχετίζονται με εσωτερικούς υποδοχείς αναγνώρισης προτύπου, με την ομοιόσταση και τη διατήρηση της ομοιόστασης του επιθηλιακού φραγμού, με τη διαδικασία της αυτοφαγίας και της διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων. Μέχρι στιγμής, οι πιο ισχυρές και επαναλαμβανόμενες συσχετίσεις με τη CD έχουν γίνει με τα γονίδια NOD2, IL23R και ATG16A1. Πολλά γονίδια έχουν εμπλακεί μέχρι τώρα στην πρόγνωση της CD. Το CARD15 φαίνεται ότι είναι ένα γονίδιο υπεύθυνο για τη νόσο και ικανό να αλλάξει την εξέλιξη της νόσου (Tsianos et al, 2012).

Σύμφωνα με άλλη έρευνα, οι γενετικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην ασθένεια περιλαμβάνουν κυρίως τρεις μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/ CARD15 (R702W, G908R, 3020insC). Συγκεκριμένα για το γονίδιο 3020insC, από τους 70 ασθενείς με CD, στους 22 ασθενείς (32%) βρέθηκε τουλάχιστον μία μετάλλαξη, στους 4 ασθενείς (6%) βρέθηκαν να έχουν δύο διαφορετικές μεταλλάξεις (ετεροζυγωτές) και στους 6 ασθενείς (9%) ήταν ομοζυγωτές (Kupka T. et al, 2018).

### 1.2.2. Μικροβίωμα

Η γαστρεντερολογία αναγνωρίζει όλο και περισσότερο ότι το μικροβίωμα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της CD. Μείωση της ποικιλίας του μικροβιακού πληθυσμού του εντέρου και συγκεκριμένες βακτηριακές αλλοιώσεις έχουν εμπλακεί στη CD (Knanna et al, 2017). Στο εντερικό μικροβίωμα το 99,1% είναι κυρίως βακτηριακής προέλευσης, ενώ το υπόλοιπο είναι κυρίως αρχαϊκό, με μόνο 0,1% ευκαρυωτικών μικροοργανισμών και ιών. Έχουν εντοπιστεί περισσότερα από 1000 είδη βακτηρίων που ανήκουν σε λίγα φύλα. Περίπου το 90% ανήκουν σε μόλις 2 φύλα: τα Firmicutes και τα Bacteroidetes. Στο μικροβίωμα υπάρχει ένας αμοιβαϊσμός βακτηριακών ξενιστών, όπου ο ξενιστής συνεισφέρει απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για την επιβίωση των μικροβίων και το τελευταίο εκπληρώνει πολλαπλούς ρόλους στη διατροφή του ξενιστή, την προστασία από παθογόνα, την εκπαίδευση και την ενεργοποίηση των ανοσολογικών αντιδράσεων και την ανάπτυξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια διαταραχή της οικολογικής ισορροπίας του μικροβίου του γαστρεντερικού συστήματος (δυσβίωση, διάσπαση του μικροβιακού αμοιβαϊσμού του ξενιστή) και/ή προκαταρκτικές συνθήκες του ξενιστή (τροποποιημένη γενετική, ανοσολογία, φραγμός του εντέρου), θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανάπτυξη ασθενειών (Serban D. E., 2015). Πιο συγκεκριμένα, η αιτιολογία του IΦNE αποδίδεται εν μέρει σε μία απορυθμισμένη ανταπόκριση, δηλαδή στη δυσβίωση μικροβιώματος του εντέρου

(Halfavarson J. et al, 2017). Μελέτες σε ανθρώπους, έδειξαν ότι το μικροβίωμα του εντέρου είναι διαφορετικό σε ασθενείς με ΙΦΝΕ συγκριτικά με υγιής ανθρώπους. Άλλα στοιχεία που υποστηρίζουν θεμελιώδη ρόλο για το μικροβίωμα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, περιλαμβάνουν την ταυτοποίηση μεταλλάξεων σε γονίδια που εμπλέκονται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ανοσοποιητικού με το μικροβίωμα των ασθενών με ΙΦΝΕ. Επιπλέον, περιλαμβάνουν επιδημιολογικές παρατηρήσεις, που εμπλέκουν παράγοντες κινδύνου, που ρυθμίζουν το μικροβίωμα, όπως είναι χρήση αντιβιοτικών, το κάπνισμα τσιγάρων και τα επίπεδα υγιεινής και η διατροφή. Κατά συνέπεια, υπήρξε μεγάλο ενδιαφέρον για τα πιθανά οφέλη των παρεμβάσεων τροποποίησης του μικροβιώματος, όπως τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά, τα αντιβιοτικά και η μεταμόσχευση μικροβιώματος μέσω κοπράνων (Glassnel K. L. et al, 2020).

### 1.2.3. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες δεν φαίνονται να λείπουν από την παθοφυσιολογία της CD. Επιδημιολογικές μελέτες, που έγιναν, απέδειξαν το ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων στα χαρακτηριστικά και την εξέλιξη της CD. Μερικοί από τους κύριους περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι το κάπνισμα, ο τρόπος ζωής, η άθληση, η παχυσαρκία, ο ύπνος, το στρες και οι διατροφικές συνήθειες, που σχετίζονται με την παθογένεση της CD. Αυτοί οι παράγοντες, σύμφωνα με στοιχεία, φαίνεται να επηρεάζουν τη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου, η οποία διαταράσσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (έμφυτο και επίκτητο) και την εντερική χλωρίδα (Van der Sloot K.W.J. et al 2017, Chen Y. et al, 2019). Επίσης, η ύπαρξη επιπλέον πολλών παραγόντων κινδύνου, σε συνδυασμό με γενετική ευαισθησία, όπως ο σκωληκοειδής και η φαρμακευτική χρήση (η χρήση αντιβιοτικών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και αντισυλληπτικών από το στόμα), είναι πιθανότατα και αυτοί με τη σειρά τους καθοριστικοί παράγοντες κινδύνου για τις ΙΦΝΕ, καθώς τροποποιούν την εξέλιξη της νόσου, καθορίζουν τη παθοφυσιολογία της νόσου, επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την αντίληψη του ασθενούς, την εικόνα του σώματος και την ποιότητα ζωής τους (Van der Sloot K.W.J. et al 2017, Chen Y. et al, 2019, Wilhelm S. M. et al, 2016).

### **Κάπνισμα**

Το κάπνισμα μπορεί να επιδεινώσει την CD και αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες ανάπτυξης CD (Nicolaidis S. et al, 2021). Ο μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα το

καταφέρνει αυτό στις ΙΦΝΕ δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος. Πρόσφατα στοιχεία, δείχνουν ότι το κάπνισμα τροποποιεί μόρια, τόσο στο έμφυτο, όσο και στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα. Επιπλέον, το κάπνισμα σχετίζεται με μια χαρακτηριστική αλλοίωση του πληθυσμού του εντερικού μικροβίου, τόσο σε ασθενείς με ενεργό CD, όσο και σε υγιή άτομα (Parkes G.C. et al, 2014). Πολλές από τις ουσίες που υπάρχουν στον καπνό του τσιγάρου μπορούν να ρυθμίσουν την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος, τροποποιώντας τη σύνθεση των προ-/αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, καθορίζοντας έτσι την ανάπτυξη της φλεγμονής. Επιπλέον, στο καπνό του τσιγάρου περιλαμβάνονται δραστικά είδη οξυγόνου, τα οποία μπορούν να επιδεινώσουν την φλεγμονή, δημιουργώντας ένα επιπλέον προφλεγμονώδες αποτέλεσμα, μέσω της αλυσιδωτής αντίδρασης ελεύθερων ριζών, κυρίως αν συνδυαστούν με μειωμένη δραστηριότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων (Molenda M. et al, 2010). Τέλος, το κάπνισμα σχετίζεται με μεταβολές στο μεταβολισμό και τα διαθέσιμα ποσά της θειοπουρίνης στον οργανισμό του καπνιστή-ασθενή και μπορεί να επηρεάσει κατά αυτό το τρόπο το χρόνο υποτροπής της νόσου (Nicolaidis S. et al, 2021).

## **Τρόπος Ζωής**

Διάφοροι παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η σωματική δραστηριότητα, η παχυσαρκία, το άγχος και ο ύπνος μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης των ΙΦΝΕ. Σε ασθενείς με CD, αυτοί οι παράγοντες του τρόπου ζωής, μπορούν να καθορίσουν σημαντικά το ιστορικό του ασθενή και τη κλινική εικόνα τους. Η άσκηση μειώνει την ανάπτυξη της φλεγμονής και κόπωσης. Αντιθέτως, η παχυσαρκία αυξάνει τις πιθανότητες υποτροπής της νόσου και σχετίζεται με υψηλότερο άγχος, κατάθλιψη, κόπωση και πόνο (Rozich J. J. et al, 2020). Ο λιπώδης ιστός παράγει προ-φλεγμονώδεις λιποκίνες, και αυτό αποτελεί έναν πιθανό μηχανισμό επιδημιολογικών επιδράσεων μεταξύ παχυσαρκίας και ΙΦΝΕ (Harper J.W. et al, 2016). Πιο πρόσφατα αποτελέσματα, απέδειξαν τον μηχανισμό με τον οποίο ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός και ιδιαίτερα ο λιπώδης ιστός στο μεσεντερικό τμήμα, εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου, οδηγώντας σε εντερική φλεγμονή. Η συμμετοχή της τροποποιημένης λειτουργίας των λιποκυττάρων και η χωρίς έλεγχο παραγωγή λιποκινών, όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση των ΙΦΝΕ (Bilski J. et al, 2019). Επίσης, οι νοσούντες από ΙΦΝΕ, ανεξάρτητα από τη δραστηριότητα της νόσου, ταλαιπωρούνται συχνά από διαταραχές του ύπνου (διάρκεια και ποιότητα ύπνου, συχνές αφυπνίσεις), αυξάνοντας τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου και την πρόκληση χρόνιας κόπωσης. Ομοίως, το άγχος, μπορεί να προκαλέσει έξαρση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με

ΙΦΝΕ, αν και η επίδρασή της στη φλεγμονή δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη (Rozich J. J. et al, 2020).

### **Διατροφή**

Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με τα ΙΦΝΕ, η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη, αλλά και στην συμπτωματολογία, στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, και κατά συνέπεια θα μπορούσε να παρουσιάζει σημαντική επίδραση σε διάφορους τομείς κατά την πορεία της νόσου. Μια υπερβολική ποσότητα θερμίδων και μια έλλειψη σε μακροθρεπτικά συστατικά αυξάνουν την φλεγμονή του εντέρου, ενώ τροφές με πολλά ιχνοστοιχεία έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζουν τη φλεγμονή του εντέρου (Reddavid R. et al, 2018). Η υπερβολική κατανάλωση ζάχαρης, ζωικού λίπους και λινολεϊκού οξέος, θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ, ενώ η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και κατανάλωση εσπεριδοειδών, ενδέχεται να διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο (Owczarek D. et al, 2016). Η επίδραση της διατροφής στη CD αναπτύσσεται πιο διεξοδικά στο δεύτερο μέρος.

### **Σκωληκοειδεκτομή**

Η σκωληκοειδεκτομή μπορεί να αποτελέσει εναρκτήριο παράγοντα υψηλού κινδύνου για να προκληθεί η CD, μάλιστα ακόμα και για περισσότερα από 20 χρόνια μετά την επέμβαση σκωληκοειδεκτομής, που εξαρτάται από το φύλο του ασθενούς, την ηλικία και τη διάγνωση κατά την επέμβαση (Lee S. et al, 2021, Andersson R. E. et al, 2003).

### **Φάρμακα**

Η χρήση φαρμάκων όπως αντιβιοτικών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs) και αντισυλληπτικών από το στόμα (OCP) είναι πιθανότατα οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου και για τις ΙΦΝΕ (Van der Sloot K.W.J. et al 2017). Η παρατεταμένη και αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών, κυρίως σε μικρές ηλικίες, μπορεί να τροποποιήσει τον πληθυσμό του εντερικού μικροβιώματος (διατάραξη της ισορροπίας), με αποτέλεσμα, να διεγείρει την απόκριση του ανοσολογικού συστήματος του εντέρου, δημιουργώντας έτσι μια προδιάθεση για την ανάπτυξη ΙΦΝΕ. Τα NSAIDs έχουν συσχετιστεί επίσης με την ανάπτυξη

και την επιδείνωση των ΙΦΝΕ. Μελέτες απέδειξαν ότι η χρήση των NSAIDs, για μεγάλο χρονικό διάστημα από 1 έως 6 μήνες, αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης για CD, καθώς τα NSAIDs αποκλείουν μη εκλεκτικά τις κυκλοοξυγενάσες του οργανισμού αναστέλλοντας την παραγωγή προστατευτικών προσταγλαδινών (PGE2/PGI2). Τέλος, μελέτες για τα OCP έδειξαν ότι μπορούν να επηρεάσουν και αυτά με τη σειρά τους τον κίνδυνο ανάπτυξης CD, κυρίως όταν χορηγούνται εντός ενός έτους από την ανάπτυξη της νόσου, καθώς και κατά τη παρατεταμένη διάρκεια χρήσης των OCP. Ο επικρατέστερος μηχανισμός επίδρασης περιλαμβάνει ένα μονοπάτι, που προκαλείται από τη διατάραξη της ισορροπίας των οιστρογόνων, δεδομένων των προφλεγμονωδών ιδιοτήτων των οιστρογόνων και του δυναμικού πρόκλησης θρόμβου αυτών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μικροαγγειακό έμφραγμα του γαστρεντερικού (Berg A. M. et al, 2013).

#### 1.2.4. Ανοσολογικοί Παράγοντες

Η CD χαρακτηρίζεται από μια κοκκιοματώδη φλεγμονώδη διαδικασία, στην οποία σημαντικό ρόλο κατέχουν τα λεμφοκύτταρα. Ορισμένες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η CD προκύπτει κυρίως από χρόνια φλεγμονή, κυρίως μέσω της δράσης των T λεμφοκυττάρων, και πιο συγκεκριμένα των CD4 + T κυττάρων. Τα κύτταρα CD4 + T αποτελούν τα κύρια δραστικά λεμφοκύτταρα στον φλεγμονώδη ιστό του εντέρου. Ακόμη, η διαδικασία της φλεγμονής, παρά τις διαφορές στην ανάπτυξή της, προκαλείται από τα T λεμφοκύτταρα Th1 ή Th2. Τα λεμφοκύτταρα που παίζουν κυρίαρχο ρόλο σε ασθενείς με CD είναι αυτά που εκκρίνουν ιντελευκίνη IL-12, IL-1, IL-2, παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) - $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , καθώς και άλλες κυτοκίνες. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα κύτταρα CD8 + T υπάρχουν επίσης στον εντερικό βλεννογόνο, χωρίς ωστόσο να παίζουν κάποιο ρόλο στην εξέλιξη της CD. Τα τελευταία χρόνια, ανακαλύφθηκε μια νέα υποομάδα των T κυττάρων, που ονομάζεται T ρυθμιστικά (Treg) λεμφοκύτταρα. Τα κύτταρα Treg δεν πολλαπλασιάζονται γρήγορα, αλλά με αρκετά σταθερό ρυθμό και εκκρίνουν κυτοκίνη. Μπορούν να εκκρίνουν μια μικρή ποσότητα TOP- $\beta$  κυτοκίνης, να αναστέλλουν ειδικές ανοσοαποκρίσεις, που διεγείρονται από αντιγόνα και να περιορίζουν την εντερική φλεγμονή μέσω της ρύθμισης της έκκρισης ιντερλευκίνης IL-10. Γενικά, λοιπόν, τα κύτταρα Treg είναι ένα υποσύνολο T κυττάρων με ανοσοκατασταλτική δράση. Επομένως, έχουν την ικανότητα να μειώνουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των CD4 + και CD8 + T κυττάρων (Li N. et al, 2018). Επιπλέον, τα κύτταρα Th17 είναι μια άλλη υποομάδα βοηθητικών T κυττάρων που ανακαλύφθηκε πρόσφατα, των οποίων το όνομα

τους προκύπτει από την εκκρινόμενη από αυτά τα κύτταρα ιντερλευκίνη IL-17. Τα κύτταρα Th17, παίζουν σημαντικό ρόλο, τόσο στην έμφυτη, όσο και στην επίκτητη ανοσία, εκκρίνοντας τις ιντερλευκίνες IL-17A / F, IL-22 και IL-21. Οι ερευνητές έχουν βρει, ότι τα κύτταρα Th17 και Treg αποτελούν υποσύνολα των κυττάρων CD4 + T, με τα κύτταρα Th17 να προάγουν την εντερική φλεγμονή που προκαλείται από αυτοάνοσες ασθένειες, ενώ τα κύτταρα Treg να αναστέλλουν την φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου, πράγμα που σημαίνει ότι έχουν αντίθετες λειτουργίες (Li N. et al, 2018). Στοιχεία από έρευνες δείχνουν ότι μια μείωση στο συνολικό αριθμό των Tregs μπορεί να συμβάλει σε αυτήν την ανισορροπία μεταξύ προ- και αντιφλεγμονωδών παραγόντων (Poniedzialek B. et al, 2014). Επειδή προηγούμενες μελέτες των T λεμφοκυττάρων δεν μπορούσαν να εξηγήσουν πλήρως τον ρόλο τους στην παθογένεση της CD, νέοι τύποι κυττάρων T όπως Th17 και Treg, που ανακαλύφθηκαν πρόσφατα, έχουν γίνει το κύριο αντικείμενο για περαιτέρω μελέτη των ΙΦΝΕ, παρέχοντας νέες δυνατότητες για τη καλύτερη θεραπεία και τη καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της CD (Li N. et al, 2018).

### 1.3. Συμπτωματολογία

Η CD αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη νόσο του γαστρεντερικού σωλήνα και μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος της γαστρεντερικής οδού (Γκούμας Κ. et al, 2011, Feuerstein J. D. et al, 2017). Συχνότερα, προσβάλλει τον ειλέο του λεπτού εντέρου και το κόλον (75% των περιπτώσεων). Ακόμη σύμφωνα με έρευνες το 50% των ασθενών εμφανίζουν φλεγμονή στο κομμάτι του τελικού ειλεού και του παχέος εντέρου, το 30% εμφανίζει φλεγμονή μόνο στο λεπτό έντερο και σε 20% των περιπτώσεων η φλεγμονή είναι απομονωμένη στο παχύ έντερο (Γκούμας Κ. et al, 2011, Feuerstein J. D. et al, 2017). Η κλινική εικόνα της νόσου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εντόπισή της. Αρχικά, μπορεί να εκδηλώνεται ήπια κλινικά και να διαδράμει ύπουλα επί μακρό χρονικό διάστημα πριν τη διάγνωσή της. Άλλοτε η νόσος εκδηλώνεται έντονα με έντονο πόνο και ψηλαφητή μάζα στο δεξιό λαγόνιο βόθρο και μπορεί συχνά να εκλαμβάνεται ως οξεία σκωληκοειδίτιδα (Γκούμας Κ. et al, 2011). Στη CD, ακόμη, το 25% των ασθενών μπορούν να εμφανίσουν περινιακές επιπλοκές, όπως είναι οι ρωγμές και τα συρίγγια. Πολύ λιγότερο συχνά (<10% των περιπτώσεων), οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μεμονωμένες περινιακές εκδηλώσεις, γαστρεντερική νόσο στο ανώτερο τμήμα ή εξωεντερικές εκδηλώσεις νόσου (Feuerstein J. D. et al, 2017).

Για ερευνητικούς σκοπούς, η CD έχει χωριστεί σε φαινοτυπικούς υποτύπους: φλεγμονώδης υπότυπος, υπότυπος στενώσεων-συμφύσεων και τέλος υπότυπος συριγγίων. Ο φλεγμονώδης



υπότυπος της CD χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα, χωρίς την εμφάνιση στενώσεων ή συριγγίων. Αυτή η φλεγμονή, μπορεί τελικά να οδηγήσει σε ίνωση και στένωση του αυλού, και αυτοί οι ασθενείς ταξινομούνται πλέον ως πάσχοντες από νόσο στενώσεων-συμφύσεων. Η συνεχιζόμενη διακυτταρική εντερική φλεγμονή, μπορεί επίσης, να οδηγήσει στην ανάπτυξη ενός κοιλώματος ή ενός φολιδωτού σωλήνα χαρακτηριστικού του συριγγιώδους υποτύπου της CD. Τα συρίγγια μπορούν να αναπτυχθούν μεταξύ του εντέρου και οποιουδήποτε γειτονικού οργάνου (συμπεριλαμβανομένου του κόλπου, της ουροδόχου κύστης και άλλων περιοχών του εντέρου), με επακόλουθες επιπλοκές σε αυτά τα όργανα (Feuerstein J. D. et al, 2017).

Αρχικά, οι ασθενείς με φλεγμονώδη φαινότυπο της νόσου, παρουσιάζουν συχνά κοιλιακό άλγος και διάρροια, αν και μπορεί να εμφανίσουν πιο συστηματικά συμπτώματα, όπως απώλεια βάρους, χαμηλούς πυρετούς και κόπωση (Feuerstein J. D. et al, 2017). Η διάρροια έχει χαρακτήρες στεατόρροιας, επι εντόπισης της νόσου στο λεπτό έντερο (τυπική μορφή), ενώ επί προσβολής μόνο του κόλου προέχουν οι βλεννοαιματηρές κενώσεις (Γκούμας Κ. et al, 2011). Από την άλλη, οι ασθενείς με φαινότυπο στενώσεων-συμφύσεων αναπτύσσουν αποφράξεις του εντέρου (συνηθέστερα στο λεπτό έντερο). Οι αποφράξεις αυτές του εντέρου χαρακτηρίζονται από έλλειψη αερίων και μείωση των εντερικών κινήσεων, υπερκινητικούς ήχους του εντέρου, ναυτία και έμετο. Απεναντίας, οι ασθενείς με συριγγιώδες φαινότυπο CD, μπορεί να αναπτύξουν συρίγγιο ή αποστήματα. Όταν υπάρχει απόστημα, εκτός από τον κοιλιακό πόνο, οι ασθενείς μπορεί να έχουν συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετό και ρίγο. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάσουν σημάδια οξείας περιτονίτιδας. Η συριγγιώδης νόσος μπορεί επίσης να οδηγήσει σε επιπλοκές σε γειτονικά όργανα, που σχετίζονται με τη θέση του συριγγίου: λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος από εντεροκοιλιακό ή εντεροουριθικό συρίγγιο ή διέλευση κοπράνων από τον κόλπο σε περιπτώσεις εντεροκολπικού συριγγίου ή αποστράγγιση από το δέρμα στο εντεροδερμικό συρίγγιο. Σε περιπτώσεις σοβαρής CD, μπορεί να υπάρχουν αιματηρά κόπρανα, αλλά κλασικά αυτό σχετίζεται συνηθέστερα με ελκώδη κολίτιδα (Feuerstein J. D. et al, 2017).

Ακόμη, τα φλεγμονώδη συμπτώματα της CD μπορούν να επεκταθούν πέρα από τον εντερικό αυλό, δηλαδή οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν εξωεντερικές εκδηλώσεις, ακόμη και πριν εμφανιστούν τα γαστρεντερικά συμπτώματα. Τα όργανα που προσβάλλονται κυρίως είναι τα μάτια, οι αρθρώσεις, το αιματολογικό σύστημα, το δέρμα και το ήπαρ-χοληφόρα (Veauthier B. et al, 2018). Η αρθρίτιδα είναι η πιο κοινή εξωεντερική εκδήλωση που επηρεάζει έως και 25% των ασθενών με CD. Μπορεί να περιλαμβάνει, τόσο τις περιφερειακές, όσο και τις αξονικές αρθρώσεις του σκελετού. Οι περιφερικές αρθροπάθειες κατηγοριοποιούνται περαιτέρω ως αρθρίτιδα τύπου I και τύπου II, ενώ οι αξονικές αρθροπάθειες περιλαμβάνουν αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και σακροιλίτιδα. Επιπλέον, οι δυο πιο συνηθισμένες δερματικές βλάβες που

σχετίζονται με το CD, είναι το οζώδες ερύθημα και το γαγγραινώδες πυόδερμα. Τέλος, πολλές άλλες εξωεντερικές καταστάσεις έχουν συσχετιστεί με την CD, όπως ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα (οφθαλμική προσβολή), οστεοπόρωση, ψωρίαση, κατάθλιψη, νεφρολιθίαση, χολολιθίαση και σκληρυντική χολαγγειίτιδα, έλλειψη βιταμίνης B12, θρόμβωση βαθιάς φλέβας, χρόνια βρογχίτιδα, βρογχιεκτασία και μειωμένη ανάπτυξη στα παιδιά (Feuerstein J. D. et al, 2017).

## **1.4. Διάγνωση**

Συνολικά, η CD είναι ο κυρίαρχος υπότυπος των ΙΦΝΕ. Ωστόσο, η κλινική παρουσίαση για τη CD μπορεί να είναι πολύ μεταβλητή με τεράστια ποικιλία στους φαινοτύπους της νόσου, όπως προαναφέρθηκε. Συχνά, τα κλινικά συμπτώματα μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, αλλεργικής γαστρεντερίτιδας και μολυσματικής γαστρεντερίτιδας (Yu Y.R. et al, 2017). Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με κλινική αξιολόγηση (συμπτωμάτων, ιστορικό ασθενούς, φυσική εξέταση) και συνδυασμό ενδοσκοπικών, ιστολογικών, ακτινολογικών και βιοχημικών ερευνών. Καθώς δεν υπάρχει ένας συγκεκριμένος τρόπος για τη διάγνωση της CD, οι επιστήμονες έχουν ορίσει μακροσκοπικά και μικροσκοπικά κριτήρια για τη διαπίστωση της διάγνωσης. Για τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιούνται διαγνωστικά εργαλεία, όπως η φυσική εξέταση, η ενδοσκόπηση και η ακτινολογία. Τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά μπορούν να αξιολογηθούν εν μέρει με τη βιοψία του βλεννογόνου και να δώσουν πιο ολοκληρωμένη εικόνα για τη διάγνωση της νόσου. Η διάγνωση στηρίζεται, κυρίως, στην εύρεση ασυνεχούς και συχνά κοκκιωματώδους εντερικής φλεγμονής. Στις μέρες μας, η διάγνωση επιβεβαιώνεται από έναν μη αυστηρά καθορισμένο συνδυασμό κλινικής παρουσίασης, ενδοσκοπικής εμφάνισης, αποτελεσμάτων ακτινολογικής, ιστολογικής αξιολόγησης, χειρουργικών ευρημάτων και ορρολογικών εξετάσεων (Gomollon F. et al, 2017).

### **1.4.1. Φυσική Εξέταση-Ιστορικό**

Για την κλινική αξιολόγηση είναι απαραίτητη η λήψη πλήρους ιστορικού του ασθενούς και η φυσική εξέτάσή του. Το ιστορικό πρέπει να εντοπίζει ειδικά συμπτώματα για τη CD, να περιλαμβάνει εναλλακτικές διαγνώσεις και να αναζητά έξω-εντερικά συμπτώματα (Veauthier B. et al, 2018). Ένα πλήρες ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερείς ερωτήσεις σχετικά με την εμφάνιση των συμπτωμάτων (όπως διάρροια, κοιλιακό άλγος, έμετος, πυρετός, απώλεια βάρους, έξω-εντερικές εκδηλώσεις), τα πρόσφατα ταξίδια, τις δυσανεξίες

στα τρόφιμα, τα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων) και το ιστορικό της σκωληκοειδεκτομής. Ακόμη πρέπει να εντοπίζει και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε καλά αποδεδειγμένους παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό με ΙΦΝΕ και η πρόσφατη μολυσματική γαστρεντερίτιδα (Gomollon F. et al, 2017).

Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει ανθρωπομετρικά στοιχεία του ασθενούς, όπως το σωματικό βάρος, το ύψος, καθώς και γενικά στοιχεία, όπως η διατροφική κατάσταση, ο σφυγμός, η αρτηριακή πίεση, η θερμοκρασία και ο αναπνευστικός ρυθμός. Ταυτόχρονα, εξετάζεται η κοιλιακή περιοχή. Τα ευρήματα της κοιλιακής εξέτασης μπορεί να περιλαμβάνουν ευαισθησία, εντερικούς ήχους, διάταση ή/και μάζες. Κατά την φυσική εξέταση είναι εξίσου σημαντικό να γίνει περιπρωκτική και πυελική εξέταση, διότι τα αποστήματα, οι ρωγμές ή τα συρίγγια είναι κοινά στη CD. Τα περινϊακά αυτά ευρήματα (π.χ. συρίγγια, αποστήματα) αυξάνουν την πιθανότητα της CD (Veauthier B. et al, 2018).

#### 1.4.2. Εργαστηριακές Εξετάσεις

Οι εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν εξετάσεις κοπράνων, αίματος και ιστολογικές εξετάσεις-βιοψίες. Οι εργαστηριακές δοκιμές έχουν πολλαπλούς σκοπούς για την αξιολόγηση της CD, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης, της παρακολούθησης της δραστηριότητας της νόσου, της παρακολούθησης των δυσμενών επιπτώσεων και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων (Veauthier B. et al, 2018). Πιο συγκεκριμένα:

α. Κατά τις **εξετάσεις κοπράνων**, η καλπροτεκτίνη κοπράνων (FC) είναι μια λογική δοκιμασία για τον αποκλεισμό της CD για ενήλικες (ευαισθησία 83% έως 100%, ειδικότητα 60% έως 100%) και για παιδιά (ευαισθησία 95% έως 100%, ειδικότητα 44% έως 93%) με αμφιλεγόμενα συμπτώματα, που μπορεί να τους γλιτώσουν από πιο επεμβατικές δοκιμές (Veauthier B. et al, 2018). Η FC είναι μια κυτταροσολική πρωτεΐνη, που προέρχεται από τα ουδετερόφιλα, και δεσμεύει ασβέστιο και ψευδάργυρο με αντιβακτηριακές και αντιμυκητιακές ιδιότητες. Η κυτταρική αποκοκκίωση, που συμβαίνει κατά την εντερική φλεγμονή της CD έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση FC στα κόπρανα,. Συγκεκριμένα, η FC έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται έντονα με το βαθμό φλεγμονής του βλεννογόνου, με διαγνωστική ευαισθησία 94% και ειδικότητα 64% για την ανίχνευση ενεργού φλεγμονής του βλεννογόνου (Yu Y.R. et al, 2017, Ma C. et al, 2019). Ακόμη, κατά τις εξετάσεις κοπράνων, ελέγχεται η ύπαρξη του μικροοργανισμού *Clostridium difficile*, η παρουσία των ιών και των παρασίτων, μέσω της καλλιέργειας κοπράνων. Με την διαδικασία αυτή να είναι απαραίτητη

για την εξάλειψη αυτών των αιτιών διάρροιας. Επίσης, χρησιμοποιείται ο έλεγχος λακτοφερίνης, που σε συνδυασμό με τα παραπάνω, μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και ενδεχομένως να περιορίσει την ανάγκη ενδοσκόπησης (Veauthier B. et al, 2018). Τέλος, νέοι βιοδείκτες, για παράδειγμα, πτητικοί οργανικοί μεταβολίτες κοπράνων, θα μπορούσαν να έχουν αντίστοιχο ρόλο στο μέλλον για τον έλεγχο-διάγνωση της νόσου (Gomollon F. et al, 2017).

β. Για την διάγνωση της CD απαιτείται πλήρης γενική **εξέταση αίματος**. Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) είναι τυπικοί εργαστηριακοί παράγοντες της απόκρισης της οξείας φάσης της φλεγμονής. Η CRP συσχετίζεται ευρέως με τη δραστηριότητα της CD, που αξιολογείται με τυπικούς δείκτες και δείχνει σημαντικές αλλαγές στη φλεγμονώδη δραστηριότητα, λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής της (19 ωρών). Η CRP είναι μια πενταμερής πρωτεΐνη που συντίθεται στα ηπατοκύτταρα. Σε CD, η CRP παράγεται επίσης από μεσεντερικά λιποκύτταρα. Η σύνθεση CRP ρυθμίζεται πρωτίστως από την ιντερλευκίνη IL-6 και οι συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος αυξάνονται ταχέως, από φλεγμονώδη ερεθίσματα, εντός κάποιων ωρών. Η αναιμία και η θρομβοκυττάρωση αντιπροσωπεύουν τις πιο συχνές αλλαγές που ελέγχονται στις εξετάσεις αίματος των ασθενών με CD (Gomollon F. et al, 2017, Ma C. et al, 2019). Η αναιμία είναι συχνή, επομένως η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Οι ελλείψεις φυλλικού οξέος, σιδήρου και 25-υδροξυβιταμίνης D είναι επίσης συχνές, και επομένως, ο έλεγχος των επιπέδων τους είναι καθοριστικός. Οι ασθενείς με εκτεταμένη εκτομή του εντέρου έχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης B12 και θα πρέπει να εξετάζονται τα επίπεδά της (Veauthier B. et al, 2018). Ακόμη, οι ορρολογικές δοκιμές που είναι διαθέσιμες στις μέρες μας, όπως είναι ο έλεγχος των περιπυρηνικών αντισωμάτων έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (p-ANCA), καθώς και τα αντισώματα έναντι *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματικές στη διάγνωση (Gomollon F. et al, 2017). Στα παιδιά ωστόσο, το θετικό ASCA με αρνητικό pANCA είχε 86% ευαισθησία και 93% ειδικότητα για τη διάγνωση CD. Η χρήση αυτών των ανοσοποιητικών δεικτών μπορεί να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις απροσδιόριστης κολίτιδας (Yu Y.R. et al, 2017). Το ίδιο ισχύει για τα αντι-γλυκανικά και τα αντιμικροβιακά αντισώματα, όπως τα αντι-OmpC και CBir1. Παρά τις σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της γενετικής του CD, δεν υπάρχουν επί του παρόντος γενετικές εξετάσεις που να συνιστώνται τακτικά για διάγνωση (Gomollon F. et al, 2017).

γ. Οι **ιστολογικές εξετάσεις** γίνονται με τις βιοψίες, που λαμβάνονται συνήθως κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης. Για αξιόπιστη διάγνωση της CD, πρέπει να ληφθούν τουλάχιστον δύο βιοψίες από πέντε θέσεις γύρω από το κόλον (συμπεριλαμβανομένου του ορθού), καθώς και από τον ειλεό. Τα δείγματα λαμβάνονται κατά προτίμηση, τόσο από περιοχές που προσβάλλονται από την ασθένεια, όσο και από υγιής περιοχές, για την καλύτερη σύγκριση τους. Αναλυτικά, έχουν εντοπιστεί μια μεγάλη ποικιλία μακροσκοπικών και μικροσκοπικών ιστολογικών χαρακτηριστικών, που βοηθούν στη διάγνωση της CD. Στα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά ανήκουν η εστιακή (ασυνεχής) χρόνια φλεγμονή (με χαρακτηριστικά τα λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα του πλάσματος), η επίμονη χρόνια φλεγμονή, η εστιακή ανωμαλία της κρύπτης (ασυνεχής παραμόρφωση κρύπτης) και τα κοκκιώματα (που ορίζονται ως μια συλλογή επιθηλιοειδών ιστιοκυττάρων, μονοκύτταρα ή μακροφάγα κύτταρα) που δεν σχετίζονται με κρυπτική βλάβη. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με μια ακανόνιστη αρχιτεκτονική των εντερικών λάχνων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση ενδοσκοπικών δειγμάτων βιοψίας από τον ειλεό. Σε δύσκολες περιπτώσεις, οι γαστρικές βιοψίες, μπορεί να βοηθήσουν στη διαπίστωση της διάγνωσης του CD, με χαρακτηριστική τη παρουσία κοκκιωμάτων ή εστιακά-ενεργής γαστρίτιδας. Τέλος, οι ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα του Crohn ενέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Η ενδοσκόπηση με βιοψία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για δευτερογενή πρόληψη και ανίχνευση δυσπλασίας, όπως είναι η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία. Για τη διάγνωση της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας χρησιμοποιούνται κυτταρολογικά και αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά των κυττάρων, ώστε να ανιχνευτούν τυχόν ανωμαλίες σε αυτά. Στη περίπτωση των δυσπλασιών αρχιτεκτονικές ανωμαλίες συσσωρεύονται σε αδένες, συμβαίνει πάχυνση του βλεννογόνου, επιμήκυνση και παραμόρφωση των κρύπτων με κύριο χαρακτηριστικό τον υπερβολικό πολλαπλασιασμό κυττάρων και το αυξημένο μέγεθος αυτών. Τα προσβεβλημένα κύτταρα επικαλύπτονται από διαφοροποιημένα κύτταρα βλέννας. Η βλεννίνη, της βλέννας, τείνει να λαμβάνει κιονοειδή μορφή κυττάρων και όχι τη συνήθη λαγνοειδή μορφή της. Οι πυρηνικές αλλαγές είναι μορφολογικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε άλλου τύπου αδενώματα, όπως είναι τα σωληνοειδή αδενώματα (Gomollon F. et al, 2017).

### **1.4.3. Ενδοσκοπική και ακτινολογική απεικόνιση**

Η διάγνωση του CD είναι κλινική και μπορεί να είναι αρκετά δύσκολη, δεδομένου ότι τα συμπτώματα που παρουσιάζονται μπορεί να είναι παραπλανητικά και μη ειδικά (Feuerstein J. D. et al, 2017). Για το λόγο αυτό, η ενδοσκόπηση και η απεικόνιση είναι απαραίτητα εργαλεία

για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της CD, καθώς οι ενδοσκοπικές διαδικασίες επιτρέπουν την άμεση οπτικοποίηση και πρόσβαση στον αυλό του εντέρου. Μέσω της άμεσης οπτικοποίησης επιτυγχάνεται ο εντοπισμός των χαρακτηριστικών βλαβών, η παρακολούθηση της επιτυχίας ή της αποτυχίας της θεραπείας, καθώς και ο έλεγχος για καρκίνο του παχέος εντέρου. Το ενδοσκοπικό χαρακτηριστικό της CD είναι η ανομοιογενής κατανομή της φλεγμονής, με αλλοιώσεις σε περιοχές φλεγμονής που παρεμβάλλονται μεταξύ του φυσιολογικού βλεννογόνου. Τα έλκη της CD τείνουν να είναι διαμήκη και μπορεί να σχετίζονται με την αλλοίωση της μορφής της επιφάνειας του ειλεού ή του παχέος εντέρου (σχηματισμός λιθόστρωτης μορφής), φουσκωτών στομιών και στενώσεων. Τα ανατομικά χαρακτηριστικά που αποτελούν κριτήρια σοβαρότητας ορίζονται ως τα βαθιά έλκη που διαβρώνουν το μυϊκό στρώμα, ή οι αποκολλήσεις βλεννογόνου, ή τα έλκη που περιορίζονται στο υποβλεννογόνο, αλλά εκτείνονται σε περισσότερο από το ένα τρίτο της έκτασης τμήματος του κόλον (δεξί, εγκάρσιο, αριστερό κόλον). Όταν υπάρχει σοβαρή ενεργός νόσος, η αξία της πλήρους κολονοσκόπησης αντικαθίσταται από υψηλότερο κίνδυνο διάτρησης του εντέρου. Σε αυτή τη περίπτωση, η ευέλικτη σιγμοειδοσκόπηση είναι ασφαλέστερη, και η ειλεοκολοσκόπηση πρέπει να αναβληθεί έως ότου βελτιωθεί η κλινική κατάσταση. Η ειλεοσκόπηση είναι ανώτερη για τη διάγνωση του CD του τερματικού ειλεού σε σύγκριση με τεχνικές ακτινολογίας, όπως απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) και υπολογιστική τομογραφία (CT), ειδικά για ήπιες βλάβες.

Οι απεικονίσεις διατομής (MRI και CT εντερογραφία) και trans-κοιλιακό υπερηχογράφημα (US), είναι συμπληρωματικά της ενδοσκόπησης, και δίνουν τη δυνατότητα για την ανίχνευση και το προσδιορισμό του σταδίου και του υποτύπου της CD (φλεγμονώδους, στενώσεων-συμψύσεων και συριγγιώδους) (Gomollon F. et al, 2017). Αυτές οι τεχνικές επιτρέπουν την οπτικοποίηση του τοιχώματος του εντέρου και του βλεννογόνου. Το CT και το MRI έχουν αντικαταστήσει τις μελέτες βαρίου του εντέρου ως κριτήριο για τη διάγνωση και αξιολόγηση της CD. Σε σύγκριση με το CT, το MRI είναι πιο ακριβό, αλλά αποφεύγει την έκθεση σε ακτινοβολία και δεν χρησιμοποιεί αντίθεση μέσω ιωδίου (Feuerstein J. D. et al, 2017). Ωστόσο, η έκθεση των ασθενών σε ακτινοβολία κατά την επιλογή αυτών των τεχνικών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ειδικά για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου (Gomollon F. et al, 2017).

Τέλος, μετά από αποτυχία ακτινολογικών εξετάσεων, η ενδοσκόπηση κάψουλας είναι μια επιπλέον καλά ανεκτή και χρήσιμη διαδικασία για τη διάγνωση της CD (Gomollon F. et al, 2017). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η φλεγμονώδης περιοχή μπορεί να μην επιδέχεται αξιολόγηση με ενδοσκόπηση εύκολα, όπως στη περίπτωση της μεμονωμένης νήσιδας. Παρόλο που η ενδοσκόπηση κάψουλας είναι ένα πολύ ευαίσθητο τεστ για την εύρεση μη

φυσιολογικού βλεννογόνου, έχει χαμηλή εξειδίκευση για τη διάγνωση της CD και ενέχει τον κίνδυνο να κατακρατηθεί σε περιπτώσεις CD στενώσεων-συμφύσεων. Προκειμένου να μετριαστεί αυτός ο κίνδυνος, πρέπει να τοποθετηθεί για απεικόνιση του μικρού εντέρου μια κάψουλα ευρεσιτεχνίας πριν από την ενδοσκοπική κάψουλα. Η κάψουλα ευρεσιτεχνίας έχει σχεδιαστεί ειδικά για να αποσυντίθεται εντός 48 έως 72 ωρών. Η απεικόνιση λαμβάνεται 24 ώρες μετά την κατάποσή της, για να προσδιοριστούν οι ραδιοαδιαφανείς δείκτες στην κάψουλα ευρεσιτεχνίας και για να προσδιοριστεί εάν διήλθε από το λεπτό έντερο. Εάν αυτή μπορεί να διέλθει, τότε η κανονική ενδοσκόπηση κάψουλας μπορεί πιθανώς να πραγματοποιηθεί χωρίς σημαντικό κίνδυνο να κατακρατηθεί. (Feuerstein J. D. et al, 2017)

#### **1.4.4. Εκτίμηση Ενεργότητας της Νόσου**

Για την εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου υπάρχουν επίσης κλινικοεργαστηριακοί δείκτες που σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Crohn και Colitis (ECCO) κατηγοριοποιούν τους ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νόσο, χωρίς να υπάρχουν επίσημα επικυρωμένοι ορισμοί για αυτή την ταξινόμηση (Γκούμας Κ. et al, 2011, Gomollon F. et al, 2017).

Ένας κύριος δείκτης ενεργότητας της νόσου είναι ο δείκτης CDAI (Crohn's Disease Activity Index) που είναι ένα εργαλείο που αναπτύχθηκε για πρώτη φορά το 1976 και προοριζόταν για χρήση ως κλινικό εργαλείο για να τη πραγματοποίηση μιας ακριβούς, αντικειμενικής και αναπαραγωγίσιμης αξιολόγησης της δραστηριότητας της νόσου σε ασθενείς με CD. Ο δείκτης σχεδιάστηκε με πολλαπλή παλινδρόμηση και σταδιακή διαγραφή, ξεκινώντας με δεκαοκτώ ανεξάρτητες μεταβλητές, που πιστεύεται ότι προβλέπουν την παγκόσμια εκτίμηση της δραστηριότητας της CD (PGA), η οποία ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή. Από αυτή τη διαδικασία επιλέχθηκαν οκτώ μεταβλητές με βάση τη συσχέτιση τους με το PGA και αυτές οι παράμετροι αποτελούν το δείκτη CDAI σήμερα. Οι κύριοι συντελεστές του δείκτη είναι ο αριθμός των υδαρών ή πολτώδους υφής κοπράνων, το κοιλιακό άλγος, η γενική κατάσταση υγείας, η ύπαρξη επιπλοκών υγείας και κοιλιακής μάζας, η χρήση αντιδιαρροϊκών, ο αιματοκρίτης και η απώλεια βάρους. Σύμφωνα με αυτό το δείκτη η κατηγοριοποίηση της νόσου γίνεται ως εξής: η κλινική ύφεση ορίζεται ως CDAI <150. Η ήπια ενεργή νόσος ορίζεται ως CDAI 150-220, η μέτρια νόσος είναι συνήθως CDAI 220-450 και η σοβαρή ασθένεια ορίζεται ως CDAI > 450 (Lahiff C. et al, 2013). Ωστόσο, μερικές από τις βασικές επικρίσεις του CDAI είναι ότι δεν ενσωματώνει την εκτίμηση της ποιότητας ζωής, τους ενδοσκοπικούς παράγοντες ή τα συστηματικά χαρακτηριστικά, είναι επιρρεπείς σε διακύμανση μεταξύ των παρατηρητών, με φτωχή αναπαραγωγιμότητα, καθώς επίσης

περιλαμβάνει παρατηρήσεις που δεν αναφέρονται από ασθενείς (κοιλιακή μάζα που αξιολογείται από γιατρό, σωματικό βάρος, αιματοκρίτης) (Gajendran M et al, 2018, Lahiff C. et al, 2013, Hoekman D. R. et al, 2020).

Εξαιτίας των παραπάνω λόγων επινοήθηκε ο δείκτης Harvey Bradshaw (HBI) το 1980 ως απλούστερη έκδοση του CDAI (Gajendran M et al, 2018). Για την CD, η δραστηριότητα της νόσου ταξινομήθηκε από τον δείκτη HBI, με βάση τις πέντε μεταβλητές (γενική κατάσταση υγείας, σοβαρότητα του κοιλιακού πόνου, αριθμός υδαρών κενώσεων καθημερινά, παρουσία κοιλιακής μάζας και επιπλοκών της υγείας), οι οποίες αποτελούν κλινικές παραμέτρους. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν: ως αυτοί με ενεργή νόσο με βαθμολογία  $HBI > 4$ , αυτοί με σοβαρή νόσο με βαθμολογία  $HBI > 12$ , ενώ οι ασθενείς με βαθμολογία  $HBI \leq 4$  θεωρήθηκαν ότι ήταν στην ομάδα ύφεσης (Xu M. et al, 2019).

Ακόμη, οι ενδοσκοπικοί δείκτες θεωρούνται ένα πρότυπο εργαλείο για τη μέτρηση της δραστηριότητας της CD. Οι δύο πιο χρησιμοποιούμενοι τέτοιοι δείκτες σε ασθενείς με CD, χωρίς εκτομή του εντέρου, είναι ο δείκτης CDEIS (Crohn's Disease Index of Severity) και ο δείκτης SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease). Ο δείκτης CDEIS αναπτύχθηκε από την εθνική κοινότητα IFNE της Γαλλίας και αυτό το σύστημα βαθμονόμησης αξιολογεί πέντε τμήματα του εντέρου (τελικός ειλεός, δεξιό κόλον, εγκάρσιο κόλον, αριστερό κόλον, σιγμοειδές και ορθό) σε γραμμική κλίμακα 10 cm και η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται μεταξύ 0 - 44 (με το υψηλότερο σκορ να δηλώνει πιο σοβαρή ασθένεια). Επίσης, στο δείκτη αυτό λαμβάνονται υπόψη και τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: η παρουσία ή η απουσία ελκών (επιφανειακά, βαθιά), παρουσία στένωσης (έλκος ή μη έλκος) και η επιφάνεια επέκτασης της δραστηριότητας της νόσου (έλκος ή μόνο φλεγμονή). Ο δείκτης SES-CD είναι ένα απλούστερο σύστημα ενδοσκοπικής βαθμολογίας που δημοσιεύθηκε το 2004, το οποίο περιλαμβάνει τέσσερις μεταβλητές με συνολικό εύρος βαθμολογίας 0-60. Αυτό το σύστημα βαθμολόγησης αξιολογεί πέντε τμήματα του εντέρου παρόμοια με το CDEIS, με τις ακόλουθες μεταβλητές: την εντερική επιφάνεια που επηρεάζεται από τα έλκη, την εντερική επιφάνεια που επηρεάζεται από άλλες φλεγμονώδεις βλάβες, την παρουσία έλκους (0,1-0,5 cm, 0,5-2 cm;> 2 cm) και την παρουσία στένωσης (μονή ή πολλαπλή). Επιπρόσθετα, η βαθμολογία του Rutgeert είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο εργαλείο για τη μέτρηση της υποτροπής της νόσου σε ασθενείς με μετεγχειρητικό CD (Gajendran M et al, 2018).

Παρόλο που η ενδοσκόπηση παραδοσιακά θεωρείται πρότυπο εργαλείο, το κόστος, η πολυπλοκότητα και η επεμβατική φύση της διαδικασίας είναι σημαντικοί περιορισμοί. Ως εκ τούτου, υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για τους μη επεμβατικούς βιοδείκτες ορού και κοπράνων, με βάση των οποίων μπορεί να αξιολογηθεί η ενεργότητα της νόσου. Η CRP και η



καλπροτεκτίνη κοπράνων είναι οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες για την αξιολόγηση της νόσου. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις CRP στον ορό είναι μη ειδικές και μπορεί να παρατηρηθούν αυξήσεις στις τιμές της, με συνυπάρχουσες ασθένειες όπως παχυσαρκία, τραύμα, καρδιαγγειακά συμβάντα, λοιμώξεις και νεοπλασία. Σε αντίθεση, οι βιοδείκτες κοπράνων θεωρείται ότι έχουν το πλεονέκτημα της άμεσης αντανάκλασης των διεργασιών των βλεννογόνων. Τόσο η CRP όσο και η FC χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην κλινική πρακτική ως βοηθητικά εργαλεία για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου, ωστόσο η ακριβής ερμηνεία των CRP και FC εξαρτάται από πολλούς παράγοντες που χρειάζονται περαιτέρω μελέτη (Ma C. et al, 2019). Ακόμη, στους βιοδείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου είναι τα ανοσολογικά T κύτταρα. Το εντερικό T κυτταρικό διήθημα σε ασθενείς με διαγνωσμένο ΙΦΝΕ και ενεργή ενδοσκοπική νόσο αποτελείται από αυξημένα ποσοστά CD4 + T κυττάρων, Tregs και TCM και με χαμηλότερα ποσοστά CD8 + T κυττάρων και CD103 + T κυττάρων, σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους και ενδοσκοπικά αδρανή ΙΦΝΕ. Τα βασικά ποσοστά των CD3, CD4 και Tregs συσχετίστηκαν με την έκβαση της νόσου, απαιτείται όμως περαιτέρω έρευνα, για να αποδειχθεί η προγνωστική αξία αυτών των υποομάδων λεμφοκυττάρων (Smids C. et al, 2018). Τέλος, η πυκνότητα ιωδίου του τοιχώματος του εντέρου, που λαμβάνεται από εντερογραφία διπλής πηγής, υπολογιστικής τομογραφίας διπλής ενέργειας (DECTE), θα μπορούσε να αποτελέσει βιοδείκτη της δραστηριότητας της CD. Η πυκνότητα ιωδίου που λαμβάνεται από το DECTE υπογραμμίζει περιοχές μέγιστης δραστηριότητας εντός των προσβεβλημένων τμημάτων του εντέρου. Μια πυκνότητα ιωδίου 2 mg / mL φαίνεται να είναι ένα όριο μεταξύ φυσιολογικών τμημάτων του εντέρου και αυτών με CD (Dane B. et al, 2020).

## 1.5. Θεραπεία

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις καθοδηγούνται από παράγοντες όπως την ηλικία, τις συνοσηρότητες, τα συμπτώματα, την κατάσταση της φλεγμονής, τη θέση και την έκταση της νόσου και τον συνολικό κίνδυνο πρόκλησης πιο σοβαρής και περίπλοκης νόσου. Η πιο σοβαρή ασθένεια και η παρουσία παραγόντων κινδύνου που προβλέπουν κακή πρόγνωση δικαιολογούν τη χρήση φαρμάκων υψηλού κινδύνου (Veauthier B. et al, 2018). Οι παράγοντες κινδύνου για επιθετική δραστηριότητα της νόσου περιλαμβάνουν ηλικία διάγνωσης μικρότερη των 30 ετών, εκτεταμένη ανατομική εμπλοκή, περινιακή νόσο, βαθιά έλκη, προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και νόσο στενώσεων και/ή διείδυσης (Feuerstein J. D. et al, 2017). Σε κάθε περίπτωση, στόχοι της θεραπείας, είναι η ύφεση της φλεγμονής και η διατήρησή της, καθώς και η αποκατάσταση της θρέψης και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Γκούμας Κ. et al,

2011). Αν και ο στόχος της ιατρικής θεραπείας, λοιπόν, είναι να διατηρήσει την ύφεση χωρίς την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης, μόλις εμφανιστούν σοβαρές επιπλοκές επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς (στενώσεις, συρίγγια, διατρήσεις) απαιτείται χειρουργική επέμβαση (Feuerstein J. D. et al, 2017, Γκούμας K. et al, 2011).

### 1.5.1. Φαρμακευτική Θεραπεία

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της CD επιτυγχάνεται με τη χρήση πέντε κατηγοριών φαρμάκων: τα αντιφλεγμονώδη, τα αντιβιοτικά, τα κορτικοστεροειδή, τα ανοσοκατασταλτικά και τους βιολογικούς παράγοντες.

Στα αντιφλεγμονώδη φάρμακα ανήκουν τα σκευάσματα 5-αμινοσαλικυλικού οξέος, όπως είναι η μεσαλαζίνη, η σουλφασαλαζίνη, ολσαλαζίνη και χρησιμοποιούνται για την διαχείριση των συμπτωμάτων σε ήπια έως μέτρια νόσο (Veauthier B. et al, 2018). Πολλές έρευνες υποστηρίζουν ότι η μεσαλαζίνη δεν είναι αποτελεσματική στη CD, ενώ η σουλφασαλαζίνη είναι μέτρια αποτελεσματική για την επαγωγή της ύφεσης σε CD επί του κόλον, παρόλο που δεν διατηρεί την ύφεση της νόσου. Παρ' όλα αυτά, η μεσαλαζίνη συνεχίζει να είναι το κύριο συνταγογραφούμενο φάρμακο, εξαιτίας κυρίως του προφίλ ασφαλείας της. Αν το φάρμακο είναι τελικά αποτελεσματικό τα συμπτώματα θα αρχίσουν να βελτιώνονται σε 2 έως 4 εβδομάδες και αν επιτευχθεί η επαγωγή της ύφεσης η μεσαλαζίνη θα συνεχίσει να διατηρεί την ύφεση της νόσου. Αν, ωστόσο, η θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική μετά από μερικές εβδομάδες, θα πρέπει να εφαρμοστούν άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις (Feuerstein J. D. et al, 2017).

Στα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά ανήκουν η ciprofloxacin και η μετρονιδαζόλη που χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντιμετώπιση των επιπλοκών των αποστημάτων και των συριγγίων (Veauthier B. et al, 2018). Και αυτά παρόμοια με την μεσαλαζίνη δεν επάγουν ούτε διατηρούν την ύφεση σε ενεργή CD και οι κύριοι περιορισμοί της χρήσης αυτών των φαρμάκων έγκειται στο γεγονός ότι αναπτύσσεται ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά και στο πλήθος των ανεπιθύμητων ενεργειών τους (Feuerstein J. D. et al, 2017).

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται κυρίως για να επάγουν την ύφεση, χωρίς να μπορούν να την διατηρήσουν και για να αντιμετωπίσουν τα συμπτώματα της νόσου (Feuerstein J. D. et al, 2017, Veauthier B. et al, 2018). Τα κορτικοστεροειδή διατίθενται με ευρεία ποικιλία φαρμακοτεχνικών μορφών, όπως είναι τα ενέσιμα σκευάσματα πρεδνιζολόνης και τα χορηγούμενα από του στόματος βραδείας απορρόφησης (με εντερική επικάλυψη) σκευάσματα βουδεσονίδης (Feuerstein J. D. et al, 2017). Μια κατάλληλη στρατηγική χρήσης αυτών των φαρμάκων είναι η σταδιακή μείωση της δόσης, ξεκινώντας από μια αρχική δόση 40 έως 60 mg πρεδνιζολόνης με βάση τη σοβαρότητα της νόσου. Ανάλογα με την ανταπόκριση και με το πόσο

γρήγορα επιτυγχάνεται η ύφεση, συνίσταται μείωση της δόσης κατά 5 mg την εβδομάδα, έως ότου ο ασθενής φτάσει τα 20 mg και κατόπιν μείωση 2,5 έως 5 mg εβδομαδιαίως, με έως ότου διακοπεί τελείως η δόση του φαρμάκου. Όταν η ασθένεια είναι διάχυτη ή εντοπίζεται στο αριστερόν κόλο, τότε προτιμάται η πρεδνιζολόνη. Από την άλλη, τα σκευάσματα ελεγχόμενης ειλεϊκής απελευθέρωσης βουδεσονίδης είναι η προτεινόμενη επιλογή στην ασθένεια που επηρεάζει τον ειλεό και το εγγύς κόλον, λόγω της ειδικής στοχευμένης απελευθέρωσης του φαρμάκου αυτής της μορφής στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την αύξηση της ανεκτικότητας του φαρμάκου (Veauthier B. et al, 2018). Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά δεν διατηρούν την ύφεση της νόσου και έχουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως καταρράκτης, γλαύκωμα, παχυσαρκία, ανεπάρκεια επινεφριδίων, διαβήτη και υπέρταση, καθώς η συστηματική χρήση τους αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών μολύνσεων και νοσηρότητας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή CD (Feuerstein J. D. et al, 2017). Γι αυτό το λόγο, η χρήση των κορτικοστεροειδών είναι συχνότερη στη θεραπεία των εξάρσεων των συμπτωμάτων, ενώ ταυτόχρονα οι ασθενείς μεταβαίνουν σε πιο αποτελεσματικές θεραπείες (Veauthier B. et al, 2018).

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων κατά της CD είναι τα ανοσοκατασταλτικά και σε αυτά ανήκουν οι θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη) και η μεθοτρεξάτη. Τα ανοσοκατασταλτικά έχουν σχετικά αργή έναρξη δράσης (6-12 εβδομάδες για τις θειοπουρίνες και 8-16 εβδομάδες για την μεθοτρεξάτη) και χρησιμοποιούνται για την διατήρηση της ύφεσης της νόσου (Veauthier B. et al, 2018). Για αυτό το λόγο, συνήθως χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τα κορτικοστεροειδή, για να διασφαλιστεί ότι στον ασθενή δεν θα δημιουργηθεί ούτε θα επιδεινωθεί η φλεγμονή, μέχρι το στάδιο εμφάνισης του φαρμακολογικού αποτελέσματος των ανοσοκατασταλτικών (Feuerstein J. D. et al, 2017). Στον οργανισμό του ασθενούς η αζαθειοπρίνη μετατρέπεται σε 6-μερκαπτοπουρίνη με τη βοήθεια ενός ενζύμου, της S-τρασφεράσης της γλουταθειόνης. Η 6-μερκαπτοπουρίνη, με τη σειρά της, υφίσταται τη δράση πλήθους ενζύμων μέχρι να εμφανιστεί το φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Οπότε, σημαντικό είναι, πριν την έναρξη της θεραπείας με θειοπουρίνες, να ελέγχεται η δραστηριότητα του ενζύμου της μεθυλοτρασφεράσης της θειοπουρίνης (TMPT), κύριο μεταβολικό ένζυμο, ώστε να αξιολογείται το κατά πόσο το ήπαρ του ασθενούς μπορεί να μεταβολίσει αυτά τα φάρμακα (De Boer NKH et al, 2018). Έτσι, γίνεται προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου σε περίπτωση ασθενών με μέτρια ενζυματική λειτουργικότητα του TMPT, ενώ δεν συνίσταται η έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με έλλειψη του συγκεκριμένου ενζύμου. Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται και αυτή για την διατήρηση, αλλά και την επαγωγή της ύφεσης της νόσου και είναι ελάχιστα πιο αποτελεσματική από τις θειοπουρίνες. Κατά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, συνίσταται η χρήση φολικού οξέος ως συμπλήρωμα. Ωστόσο, όλα αυτά τα φάρμακα εμφανίζουν σοβαρά ανεπιθύμητα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου ναυτίας, εμέτου, πονοκεφάλους και κούραση, καθώς επίσης και

ηπατοτοξικότητα και μυελοκαταστολή. Ακόμη, είναι δυνατόν να εμφανιστεί καρκίνος του δέρματος, λέμφωμα και τερατογένεση, με αποτέλεσμα, να είναι απαραίτητη η διακοπή της αγωγής. Για αυτό και ήταν επιτακτική η ανάγκη εξεύρεσης πιο αποτελεσματικών φαρμάκων (Feuerstein J. D. et al, 2017).

Έτσι αναπτύχθηκαν οι βιολογικοί παράγοντες, που αποτελούνται από μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία δρουν κατά του παράγοντα νέκρωσης TNF, κατά των ιντεκρινών και κατά της υπομονάδας p40 των ιντερλευκινών IL-12 και IL-23. Όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα αυξάνουν το κίνδυνο για πρόκληση καρκίνων και μολύνσεων, ωστόσο σύμφωνα με δεδομένα επιστημονικών αναλύσεων, παρά τους κινδύνους, οι ασθενείς είναι πρόθυμοι να συνεχίσουν την θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες παρά με ανοσοκατασταλτικά, εξαιτίας της καλύτερης αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας των βιολογικών παραγόντων (Veauthier B. et al, 2018).

Σαν anti-TNF παράγοντες έχουν εγκριθεί τα εξής μονοκλωνικά αντισώματα η Cimzia (Certolizumab pegol), η Humira (Adalimumab) και η Infliximab. Αυτά είναι αποτελεσματικά για την επαγωγή και διατήρηση του σταδίου ύφεσης της νόσου, τόσο σε μέτριου έως και υψηλού κινδύνου ασθενείς. Οι ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας τους με αυτούς τους παράγοντες θα πρέπει να υποβληθούν σε τεστ κατά της φυματίωσης και της ηπατίτιδας B. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να συνδυαστούν με ανοσοκατασταλτικά, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωση αυτών των παραγόντων και να μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (Feuerstein J. D. et al, 2017).

Οι παράγοντες κατά των ιντεργκρινών που κυκλοφορούν είναι το Tysabri (Natalizumab) και το Entyvio (Vedolizumab), που δρουν ως ανταγωνιστές των μορίων προσκόλλησης και δρουν κατά της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων (Veauthier B. et al, 2018). Πιο συγκεκριμένα, το Vedolizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό IgG αντίσωμα κατά της α4-β7 ιντεργκρίνης και δρα σε μέτρια ως σοβαρή CD. Το Natalizumab, ωστόσο, μπλοκάρει μόνο την α4 ιντεργκρίνη, η οποία δεν είναι εντεροεκλεκτική, με αποτέλεσμα να συνοδεύεται από κίνδυνο ιικής μόλυνσης του εγκεφάλου, που οδηγεί σε αναπηρία και θάνατο (Feuerstein J. D. et al, 2017).

Τέλος η Ustekinumab (Stelara) είναι ένα πλήρες ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, που αναστέλλει την p40 υπομονάδα των ιντερλευκινών IL12 και IL23, οι οποίες ιντερλευκίνες αλληλεπιδρούν κυρίως με τα Th1 και Th17 βοηθητικά κύτταρα T (Vettel M et al, 2018). Αποτελεί το τελευταίο φάρμακο που εγκρίθηκε για την θεραπεία ήπιας και σοβαρής CD, που χρησιμοποιείται όταν οι υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές αποδειχθούν ανεπαρκής. Αυτός ο παράγοντας έχει χρησιμοποιηθεί και κατά της ψωρίασης. Το φάρμακο χορηγείται με εφάπαξ δόση, με βάση το βάρος, με υποδόριες ενέσεις κάθε οχτώ εβδομάδες. Όπως και με τους anti-TNF παράγοντες, πρέπει να προηγηθεί τεστ κατά της φυματίωσης και της ηπατίτιδας B πριν την έναρξη της θεραπείας. Ακόμη, πρέπει να γίνουν περεταίρω έρευνες σχετικά με την

αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου, καθώς οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί είναι βραχυπρόθεσμες και η δόση που χρησιμοποιείται για την ψωρίαση είναι μικρότερη από αυτή που έχει εγκριθεί για τη CD (Feuerstein J. D. et al, 2017, Veauthier B. et al, 2018).

### 1.5.2. Χειρουργική Θεραπεία

Η χειρουργική αντιμετώπιση της CD είναι συνήθης, και οι περισσότεροι ασθενείς υποβάλλονται τουλάχιστον μία φορά σε χειρουργείο κατά την πορεία της πάθησής τους. Οι χειρουργικές επεμβάσεις αντιμετωπίζουν επιπλοκές, όπως είναι τα αποστήματα, οι διατρήσεις, τα συρίγγια, οι φαρμακευτικά ανθεκτικές καταστάσεις, οι αποφράξεις, οι στενώσεις, οι δυσπλασίες, η κακοήθεια και η ανεξέλεγκτη αιμορραγία. Κάθε υποκείμενη ένδειξη απαιτεί συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση. Έτσι σε ασθενείς με αποφρακτικά συμπτώματα απαιτείται εκτομή των στενώσεων, με όσο πιο μικρά κομμάτια του εντέρου γίνεται, καθώς οι στενώσεις δεν αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά. Άλλες χειρουργικές επεμβάσεις είναι η χειρουργική ή ραδιολογική αποστράγγιση των αποστημάτων, η ειλεοκολική εκτομή και η ειλεοστομία σε σοβαρό περιπρωκτικό συρίγγιο. Μετά από κάθε χειρουργική επέμβαση, είναι σημαντικό να εξετάζεται η προφυλακτική θεραπεία που θα εφαρμοστεί στην κάθε περίπτωση, ώστε να αποτραπεί η υποτροπή, διότι οι χειρουργικές επεμβάσεις συνοδεύονται από αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικής υποτροπής μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα να απαιτείται εκ νέου χειρουργική επέμβαση. Για αυτό το λόγο, χρησιμοποιούνται κυρίως anti-TNF παράγοντες, αντιβιοτικά (μετρονιδαζόλη), μεσαλαζίνη και θειοπουρίνες με τα πρώτα να είναι τα πιο αποτελεσματικά. Επίσης, μετά από 6 έως 12 μήνες από την χειρουργική επέμβαση, οι ασθενείς υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση, ώστε να αξιολογηθεί η υποτροπή και η πιθανότητα ανάπτυξης κλινικής υποτροπής τα επόμενα 1 έως 5 χρόνια μέσω του συστήματος βαθμονόμησης Rutgeerts (Feuerstein J. D. et al, 2017, Veauthier B. et al, 2018).

## 2. Γενικό Μέρος Β': Διατροφή

### 2.1. Διατροφή και θρεπτικά συστατικά

Η διατροφή, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελεί έναν από τους κύριους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου για την CD, καθώς τροποποιεί τη σύσταση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, της εντερικής φυσιολογίας και του ανοσοποιητικού συστήματος του βλεννογόνου (Reddavid R. et al, 2018, Lee D. et al, 2015). Πιο συγκεκριμένα, μελέτες έδειξαν, ότι κύριο ρόλο για την επίδραση αυτή της διατροφής έχουν τα εξής θρεπτικά συστατικά: οι πρωτεΐνες, τα λίπη, οι υδατάνθρακες και οι διαιτητικές ίνες (Mentella M.C. et al, 2020).

#### Πρωτεΐνες

Όσον αφορά τις πρωτεΐνες, υψηλή πρόσληψη αυτών, μέσω κρεάτων, γαλακτοκομικών προϊόντων και ξηρών καρπών, τροποποιούν την εξέλιξη της νόσου. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω των μεταβολιτών, που προέρχονται από τις πρωτεΐνες και οι οποίοι τροποποιούν φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Έτσι η αμμωνία, τα σουλφίδια και άλλοι μεταβολίτες, που προέρχονται από το μεταβολισμό των πρωτεϊνών, τροποποιούν το εντερικό μικροβίωμα και επιδεινώνουν την εντερική φλεγμονή. Επιπλέον φαινολικές και νιτρώδεις ενώσεις από τις πρωτεΐνες επηρεάζουν τις λειτουργίες του επιθηλιακού φραγμού και του DNA, αντίστοιχα, μειώνοντας την προστασία του οργανισμού από παθογόνους παράγοντες και επιδεινώνοντας την φλεγμονή (Mentella M.C. et al, 2020). Τέλος, το αμινοξύ ισταμίνη ρυθμίζει τη λειτουργία του εντέρου και η τρυπτοφάνη προκαλεί την ανάπτυξη των Tregs, αποτελώντας τον πρόδρομο των ανοσορυθμιστικών βιογενών αμινών (Lee D. et al, 2015).

#### Λίπος

Υψηλή πρόσληψη λίπους φαίνεται να επηρεάζει και αυτό με την σειρά του την εξέλιξη της CD, καθώς μπορεί να αυξήσει την εντερική διαπερατότητα και να αλλοιώσει το πληθυσμό του εντερικού μικροβιώματος (Mentella M.C. et al, 2020). Ωστόσο, έρευνες δείχνουν ότι τα λίπη έχουν διττό ρόλο στην εξέλιξη της φλεγμονής, με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ω-3 και ω-6 να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο (Reddavid R. et al, 2018, Mentella M.C. et al, 2020). Πιο συγκεκριμένα, τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ τα ω-6 προ-φλεγμονώδη δράση. Ακόμη τα τριγλυκερίδια φαίνεται να έχουν μεγάλη σημασία στην εξέλιξη της νόσου, με τα μακράς αλυσίδας να

επιδεινώνουν τη φλεγμονή και τα μέσης αλυσίδας να λειτουργούν ως αντιφλεγμονώδη (Mentella M.C. et al, 2020).

### **Υδατάνθρακες**

Όσον αφορά τους υδατάνθρακες, αποτελούν και αυτοί με τη σειρά τους ένα από τα θρεπτικά συστατικά των τροφών που σχετίζονται με την εξέλιξη της CD. Ως πιθανότερος μηχανισμός αυτής της επίδρασης, φαίνεται να είναι η ανισορροπία της εντερικής απορρόφησης των υδατανθράκων, με τους δύσπεπτους υδατάνθρακες να εισέρχονται στο κόλον και εκεί να προσλαμβάνονται από παθογόνα βακτήρια, αποτελώντας τροφή για αυτά και προκαλώντας την υπερβολική ανάπτυξή τους. Ως αποτέλεσμα αυτού του γεγονότος, έχουμε αύξηση των τοξικών ουσιών που παράγονται από αυτά τα βακτήρια με επακόλουθο το τραυματισμό του εντερικού επιθηλίου και επιδείνωση της φλεγμονής (Hsieh M.S. et al, 2020). Πιο συγκεκριμένα, η ανισορροπία της εντερικής απορρόφησης, οφείλεται στο ότι οι υδατάνθρακες αποτελούνται από τους μονοσακχαρίτες, που απορροφώνται κυρίως από το λεπτό έντερο, και τους δισακχαρίτες-πολυσακχαρίτες, που διασπώνται στο παχύ έντερο σε μονοσακχαρίτες για να μπορέσουν να απορροφηθούν και αυτοί οι πολύπλοκοι υδατάνθρακες είναι που αποτελούν την τροφή των παθογόνων βακτηρίων(Mentella M.C. et al, 2020).

### **Διαιτητικές - Φυτικές Ίνες**

Τέλος, οι διαιτητικές ίνες σχετίζονται με τη φυσιολογία του εντέρου, προάγουν την εντερική ομοιόσταση, την βακτηριακή ποικιλομορφία και έχουν την ικανότητα ως εκ τούτου να μειώνουν τη φλεγμονή. Ακόμη, οι αδιάλυτες ίνες αυξάνουν το μέγεθος και τη σύσταση των κοπράνων. Έτσι χαμηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών μέσω της διατροφής σχετίζονται με τα ΙΦΝΕ, καθώς δεν επιτελούνται οι παραπάνω θετικές επιδράσεις στο έντερο (Mentella M.C. et al, 2020).

## **2.2. Διατροφικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ**

Λόγω όλων των παραπάνω, λοιπόν, επιδράσεων των θρεπτικών συστατικών της διατροφής στην εξέλιξη της νόσου, η διατροφική παρέμβαση έχει χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την πρόληψη και διαχείριση της εξέλιξης των ΙΦΝΕ (Hsieh M.S. et al, 2020). Στις μέρες μας, τα χαρακτηριστικά του δυτικού τύπου διατροφής συνηγορούν στην επιδείνωση και ανάπτυξη όλο και περισσότερων ΙΦΝΕ.

Αυτός ο τύπος διατροφής, περιλαμβάνει κυρίως υπερβολική κατανάλωση ζάχαρης, αλατιού, κορεσμένου λίπους, υδατάνθρακες και χαμηλή κατανάλωση διαιτητικών ινών, τροφές δηλαδή με υπερβολική ποσότητα θερμίδων και μακροθρεπτικών συστατικών, αυξάνοντας την φλεγμονή και είναι ένας παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε δυσβολία (Giovanni et al, 2016, Reddavid R. et al, 2018). Ακόμη, ένα χαρακτηριστικό αυτού του τύπου διατροφής, είναι ότι στις μέρες μας, κυριαρχεί η χρήση προσθετικών ουσιών στα τρόφιμα, για την διατήρηση των τροφίμων και την τροποποίηση της γεύσης και του χρώματός τους. Αυτά τα συντηρητικά πρόσθετα έχουν όλα δυσμενή επίδραση στην εξέλιξη των ΙΦΝΕ (Mentella M.C. et al, 2020). Για αυτό η επιστημονική κοινότητα πρότεινε τη χρήση συγκεκριμένων τύπων διατροφής, ως προσπάθεια στη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών. Σε αυτούς τους τύπους, ανήκει η Ειδική Δίαιτα Υδατανθράκων (SCD), η δίαιτα χαμηλών ζυμώσεων ολιγοσακχαριτών, δισακχαριτών, μονοσακχαριτών και πολυόλης (FODMAP) και πιο πρόσφατα η ΜΔ (Aleksandrova K. et al, 2017).

### **Ειδική Δίαιτα Υδατανθράκων (SCD)**

Η SCD περιλαμβάνει απλούς σακχαρίτες (μονοσακχαρίτες), που περιλαμβάνονται σε τρόφιμα όπως τα γιαούρτια χωρίς λακτόζη, μη επεξεργασμένα κρέατα και τα περισσότερα φρέσκα φρούτα και λαχανικά. Από αυτό το μοντέλο διατροφής λείπουν τρόφιμα όπως δημητριακά, όσπρια, πατάτα, ζάχαρη και γαλακτοκομικά προϊόντα, τα οποία περιλαμβάνουν πολύπλοκους υδατάνθρακες. Έτσι, αυτό το μοντέλο στοχεύει στο περιορισμό των τοξικών προϊόντων, που προκύπτουν από το μεταβολισμό των πολύπλοκων υδατανθράκων από τα βακτήρια και κατ' επέκταση στο περιορισμό της εντερικής φλεγμονής (Mentella M.C. et al, 2020). Όντως, δεδομένα από διάφορες μελέτες έδειξαν μια μείωση στους δείκτες φλεγμονής, όπως είναι ο αιματοκρίτης, η αλβουμίνη, ο ESR, και αύξηση του βάρους των ασθενών που ακολούθησαν αυτό το μοντέλο, ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την ευρεία χρήση του (Hsieh M.S. et al, 2020).

### **Δίαιτα Χαμηλών Ζυμώσεων Ολιγοσακχαριτών, Δισακχαριτών, Μονοσακχαριτών και Πολυόλης (FODMAP)**

Η χαμηλή FODMAP δίαιτα, όπως αναφέρει και το όνομά της περιλαμβάνει τρόφιμα με χαμηλούς δυσαπορρόφητους υδατάνθρακες, χωρίς να περιλαμβάνει ούτε τους μονοσακχαρίτες, όπως συμβαίνει στη SCD δίαιτα. Σε αυτά τα τρόφιμα ανήκουν γαλακτοκομικά χωρίς λακτόζη και ορισμένα φρούτα και λαχανικά, όπως μπανάνα, λεμόνι, καρότο, καλαμπόκι και σπανάκι. Αυτό το μοντέλο διατροφής περιλαμβάνει δύο φάσεις, μία αρχική φάση εξάλειψης, κατά την οποία όλα τα τρόφιμα με υψηλά



FODMAP εξαλείφονται από την διατροφή του ασθενούς για 6-8 εβδομάδες. Κατά τη δεύτερη φάση, ο ασθενής αρχίζει να βάζει στη διατροφή του ξανά τέτοιες τροφές (υψηλού FODMAP) βήμα-βήμα και πάντα υπό τη παρακολούθηση ειδικού διαιτολόγου, ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος ανεπάρκειας θρεπτικών συστατικών και υποσιτισμού (Hsieh M.S. et al, 2020, Mentella M.C. et al, 2020). Παρά τις δυσκολίες αυτού του μοντέλου και την ανάγκη παρέμβασης ειδικού, σύμφωνα με μια μετά-έρευνα με τη χρήση αυτού του μοντέλου αναφέρθηκε βελτίωση στα γαστρεντερικά συμπτώματα των ασθενών (όπως είναι η διάρροια, το κοιλιακό φούσκωμα, η κόπωση και η ναυτία) (Aleksandrova K. et al, 2017).

### **Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ)**

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η ΜΔ αποτελεί εργαλείο πρόληψης και θεραπείας των ΙΦΝΕ, κυρίως λόγω του ότι πολλά ιχνοστοιχεία που χαρακτηρίζουν την ΜΔ έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζουν τη φλεγμονή του εντέρου (Reddavid R. et al, 2018). Η ΜΔ περιλαμβάνει τη πρόσληψη φυτικών θρεπτικών συστατικών μέσω της κατανάλωσης λαχανικών και φρούτων, τη πρόσληψη δημητριακών πλούσιων σε ίνες, ακόρεστων λιπών από το ελαιόλαδο, ω-3-πολυακόρεστα λίπη από λιπαρά ψάρια και χαμηλή πρόσληψη κόκκινων κρεάτων (Mentella M.C. et al, 2020). Οι μεσογειακές και χορτοφαγικές δίαιτες, λοιπόν, που περιλαμβάνουν τα παραπάνω τρόφιμα (άφθονα φρούτα, λαχανικά, ελαιόλαδο, λιπαρά ψάρια), είναι γνωστές για τις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις τους και θα μπορούσαν να αποτρέψουν τη σοβαρή μεταβολή της σύνθεσης του πληθυσμού του μικροβίου του εντέρου (δυσβολία) και την επακόλουθη φλεγμονή του εντέρου (Giovanni et al, 2016). Η προσκόλληση στη ΜΔ (αξιολογούμενη μέσω του εργαλείου Med Diet Score) σχετίζεται με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με CD (Papada E. et al, 2020). Η υψηλότερη τήρηση του προτύπου της ΜΔ μπορεί να είναι σημαντική σε ασθενείς με CD για την βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση της ασθένειας (Papada E. et al, 2020). Όντως, η χρήση μιας δίαιτας εμπνευσμένη από τη ΜΔ σε ασθενείς με CD για 6 εβδομάδες φάνηκε να ωφελεί στην υγεία των ανθρώπων αυτών, καθώς οι συμμετέχοντες έδειξαν μια τάση για μειωμένους δείκτες φλεγμονής (CRP) και ομαλοποίηση της μικροχλωρίδας του εντέρου (Marlow et al, 2013). Τέλος, η υιοθέτηση μιας διατροφής προσαρμοσμένης στα πρότυπα της ΜΔ φαίνεται να παρέχει την απαραίτητη ενέργεια και να λειτουργεί ως καταλύτης για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος στο σώμα (Skrautvol K. et al, 2015).

### 3. Ειδικό Μέρος

#### 3.1. Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής ήταν η διερεύνηση του ρόλου της ΜΔ σε διάφορες παραμέτρους που σχετίζονται με την συμπτωματολογία σε ασθενείς με CD και η ευεργετική επίδραση της ΜΔ στην υγεία των ανθρώπων που πάσχουν από CD. Ωστόσο, περιορισμένες έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί για τον ρόλο και την επίδραση της ΜΔ στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών και στη μείωση της φλεγμονής του γαστρεντερολογικού σωλήνα. Τα βασικά ερευνητικά ερωτήματα που προκύπτουν είναι τα εξής:

- Ο αυξημένος βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ επηρεάζει τη συμπτωματολογία που εμφανίζουν οι ασθενείς με CD στην καθημερινότητα τους;
- Ο αυξημένος βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών με CD;
- Ο βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ είναι μεγαλύτερος σε περιόδους ύφεσης ή έξαρσης της νόσου;
- Ποια είναι η επίδραση του καπνίσματος σε ασθενείς με CD;
- Το αυξημένο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας σε συνδυασμό με τήρηση του μοντέλου ΜΔ δρα ευεργετικά στη CD;

Τα παραπάνω αποτελούν τα βασικά ερωτήματα της μελέτης, τα οποία θα επιχειρηθεί να απαντηθούν μέσω της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

### 3.2. Πληθυσμός της μελέτης και μέθοδος

Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή Μεταπτυχιακών Σπουδών «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας της Σχολής Επιστημών Υγείας του Τμήματος Ιατρικής. Πριν την συλλογή οποιασδήποτε πληροφορίας οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν μέσω της φόρμας πληροφοριών συμμετεχόντων για τους λόγους πραγματοποίησης της έρευνας και τι περιλαμβάνει. Η συμμετοχή τους ήταν εθελοντική και ο χρόνος για τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου ήταν περίπου 20 λεπτά. Διευκρινιζόταν ότι οι πληροφορίες που θα συλλεγόταν είναι ανώνυμες και εμπιστευτικές και θα χρησιμοποιηθούν μόνο για ερευνητικό σκοπό, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης περί προστασίας ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων (GDPA). Το ερωτηματολόγιο παρέχονταν στους ασθενείς μέσω της ηλεκτρονικής φόρμας στο διαδίκτυο «google forms».

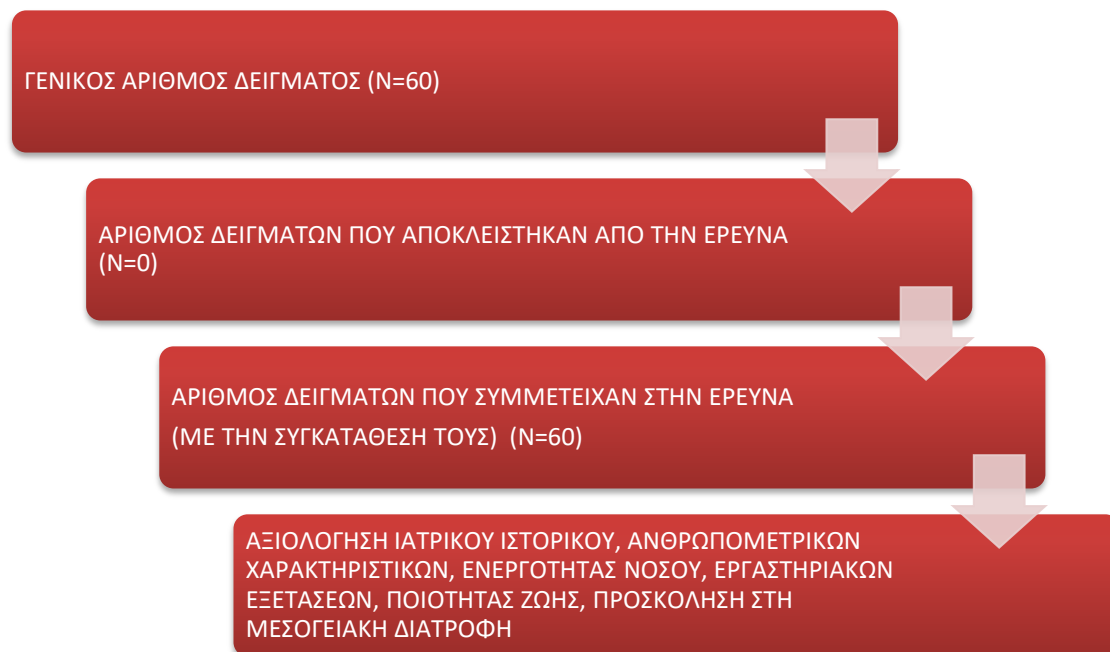
Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό ατόμων της Ελλάδας που πάσχει από CD. Το ερωτηματολόγιο στάλθηκε ηλεκτρονικά σε εγγεγραμμένα μέλη του Συλλόγου Ατόμων με Νόσο Crohn και Ελκώδης Κολίτιδας. Αρχικός στόχος της έρευνας, ήταν το ερωτηματολόγιο να μοιραζόταν σε ασθενείς με 3 τρόπους:

- α) Μέσω ανάρτησης του ερωτηματολογίου από το Σύλλογο Ατόμων με Νόσο Crohn και Ελκώδη Κολίτιδα.
- β) Μέσω δια ζώσης αξιολόγησης σε ασθενείς στα εξωτερικά ιατρεία της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.
- γ) Μέσω δια ζώσης αξιολόγησης ασθενών ιδιωτικού γαστρεντερολογικού ιατρείου στην πόλη της Λάρισας.

Ωστόσο, λόγω των δύσκολων συνθηκών της κατάστασης της πανδημίας του Covid-19 που επικρατούσαν, ήταν μη εφικτή η δια ζώσης συμπλήρωση του ερωτηματολογίου και γι' αυτό συμπληρώθηκε μόνο μέσω του Συλλόγου Ατόμων με Νόσο Crohn και Ελκώδη Κολίτιδα διαδικτυακά μέσω της ηλεκτρονικής φόρμας «google forms».

Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 60 άτομα με την προϋπόθεση να έχουν διαγνωσθεί με CD και να είναι ηλικίας  $\geq 15$  ετών. Από τα 60 άτομα που προθυμοποιήθηκαν να απαντήσουν το ερωτηματολόγιο οι 22 ήταν άντρες και οι 38 γυναίκες. Από αυτά, τα 28 άτομα δεν είχαν ενεργή CD και οι 32 είχαν ενεργή CD.

### Διάγραμμα Ροής Μελέτης:



Τα ερωτηματολόγια τα οποία κλήθηκαν να συμπληρώσουν οι ασθενείς περιείχε:

α) Ημερομηνία Συμπλήρωσης.

β) Ιατρικό ιστορικό που περιέχει ερωτήσεις σχετικές με το φύλο, την ηλικία, το ύψος, το βάρος, το κάπνισμα, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, τη θεραπεία, κάποιους βιοχημικούς δείκτες που σχετίζονται άμεσα με CD.

γ) Αξιολόγηση ενεργότητας CD με τη χρήση του Harvey & Bradshaw Activity (HBI), καθώς και την ερώτηση κρίσεως «Αν ο ασθενής θεωρεί ότι η CD αυτό το διάστημα είναι ενεργή ή ανενεργή;» (Xu M. et al, 2019).

δ) Εκτίμηση της ποιότητας ζωής της CD μέσω του ερωτηματολογίου Crohn's and ulcerative colitis questionnaire (CUCQ-8).

ε) Αξιολόγηση του Δείκτη Θρέψης- Διατροφικού Κινδύνου και της Όρεξης με τη χρήση των ερωτηματολογίων: Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), Nutritional Risk Score (NRS-2000), Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAG).

ζ) Εκτίμηση του βαθμού προσκόλλησης τους στη ΜΔ μέσω του ερωτηματολογίου Med Diet Score. Δίνετε αναλυτικά στο παράρτημα ολόκληρο το ερωτηματολόγιο.

### Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων

Το απαιτούμενο δείγμα υπολογίστηκε σε 60 ασθενείς για να εκτιμηθούν οι διαφορές με 5% επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (δηλ. 95% διάστημα εμπιστοσύνης). Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο IBM SPSS Statistics for Windows (version 21.0 IBM Corp. Armonk, NY). Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες για τις ποιοτικές μεταβλητές και ως μέση τιμή +/- τυπική απόκλιση για τις ποσοτικές μεταβλητές, που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή ως διάμεσοι (25<sup>ο</sup>-75<sup>ο</sup> εκατοστημόριο) όταν δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών αξιολογήθηκε με το Shapiro-Wilk normality test. Στην περίπτωση ποιοτικών μεταβλητών, η σύγκριση συχνοτήτων μεταξύ υποομάδων πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία chi square test ( $\chi^2$ ). Η σύγκριση των μέσων όρων ανάμεσα σε δύο υποομάδες πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία t για ανεξάρτητα δείγματα (independent samples t-test) για τις κανονικές μεταβλητές και με τον έλεγχο MannWhitney για ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή.

### 3.3. Αποτελέσματα

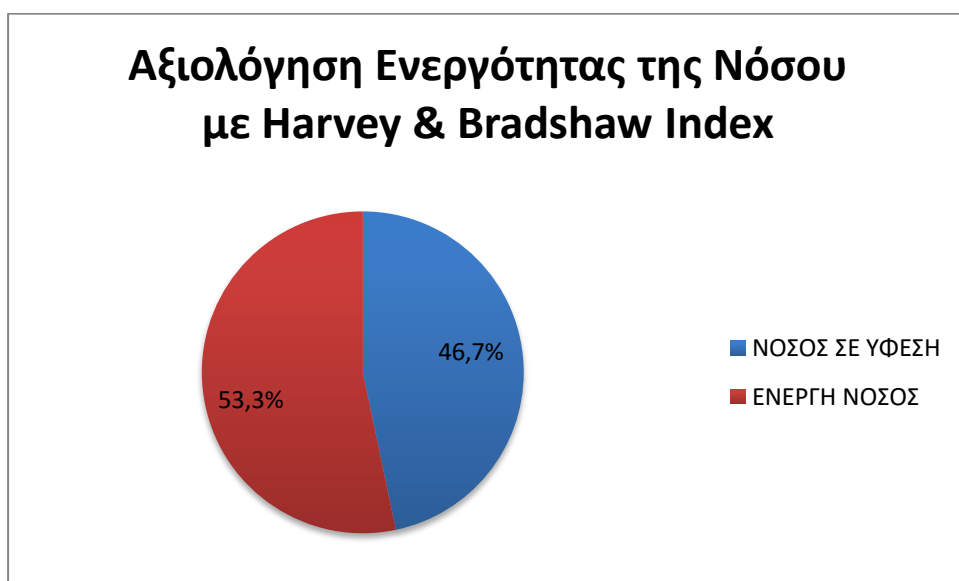
Πίνακας 1: Βασικά Χαρακτηριστικά του Πληθυσμού της Μελέτης (N=60)

Παράμετροι	Δείγμα Ασθενών N (%) ή μέσος όρος (SD) ή διάμεσος (IQR)
Άνδρες	22 (36,7%)
Γυναίκες	38 (63,3%)
Ηλικία (σε έτη)	36,5 (27-46,8)
BMI	24,0 (20,5-29,1)
Όχι πρώην καπνιστές	35 (58,3%)
Ναι πρώην καπνιστές	25 (41,7%)
Όχι νυν καπνιστές	44 (73,3%)
Ναι νυν καπνιστές	16 (26,7%)
Θεραπεία Αμινοσαλικυκλικά	22 (36,7%)
Θεραπεία Αντιβιοτικά	3 (5,0%)
Θεραπεία Κορτικοστεροειδή	2 (3,3%)
Θεραπεία Ανοσοκατασταλτικά	11 (18,3%)
Θεραπεία με Βιολογικούς Παράγοντες	22 (36,7%)
Χειρουργική Θεραπεία	16 (26,7%)

Συντομογραφία: BMI: body mass index, IQR: interquartile range (διατεταρτηροιακό ευρος), SD: standard deviation (τυπική απόκλιση)

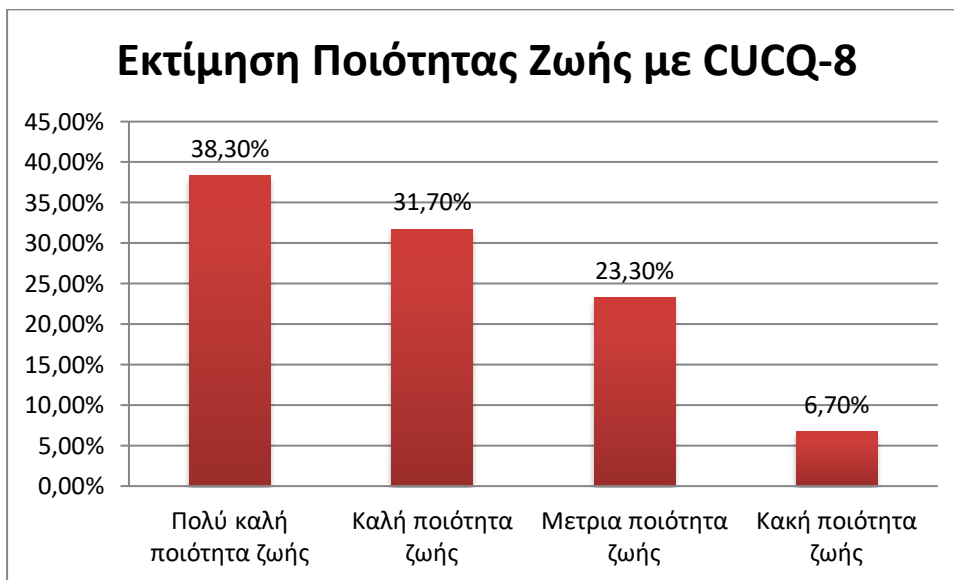
Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα οι 22 ασθενείς από τους 60 συνολικά, που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν άνδρες (36,7 %) και οι υπόλοιποι 38 ήταν γυναίκες (63,3%), με διάμεση ηλικία 36,5 έτη (εύρος 27 - 46,8 έτη). Το 58,3% των ασθενών (35 ασθενείς), δεν ήταν ποτέ καπνιστές και το υπόλοιπο 41,7% (25 ασθενείς) υπήρξαν καπνιστές στο παρελθόν. Κατά τη διάρκεια της έρευνας 44 από τους ασθενείς δεν ήταν καπνιστές (ποσοστό 73,3%) και 16 (26,7%) από αυτούς ήταν καπνιστές. Ακόμη, από τους συνολικά 60 συμμετέχοντες, οι 22 ασθενείς (36,7%) λάμβαναν σαν θεραπεία αμινοσαλικυκλικά, οι 3 (5%) από αυτούς λάμβαναν αντιβιοτικά, οι 2 (3,3%) κορτικοστεροειδή, οι 11 (18,3%) ανοσοκατασταλτικά και οι υπόλοιποι 22 ασθενείς υπόκεινται σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Τέλος, 16 άτομα από αυτά (26,7%) είχαν υποστεί κάποια στιγμή στη ζωή τους χειρουργική επέμβαση για την θεραπεία της νόσου.

Γράφημα 1: Αξιολόγηση Ενεργότητας της Νόσου με HBI



Η αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου με τη χρήση του Harvey & Bradshaw Index έδειξε ότι το 53,3% των ασθενών, δηλαδή 32 άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα, είχαν ενεργή νόσο ενώ το 46,7% αυτών, δηλαδή τα υπόλοιπα 28 άτομα, δεν είχαν ενεργή νόσο.

Γράφημα 2: Εκτίμηση Ποιότητας Ζωής με CUCQ-8



Τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου CUCQ-8 για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών έδειξαν ότι το 38,3% των ασθενών, δηλαδή 23 από τους 60 συμμετέχοντες, απολαμβάνουν πολύ καλή ποιότητα ζωής, το 31,7% (οι 19 από τους 60 ασθενείς) έχουν καλή ποιότητα ζωής και το 23,3% των συμμετεχόντων, δηλαδή 14 ασθενείς, έχουν μέτρια ποιότητα ζωής. Τέλος, μόνο οι 4 από τους 60 ασθενείς (δηλαδή το 6,7%) χαρακτηρίζονται από κακή ποιότητα ζωής.

**Πίνακας 2: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με νόσο Crohn σε έξαρση και σε ύφεση.**

	Έξαρση (N = 32)	Ύφεση (N = 28)	p value
<b>Φύλο</b>			
Άνδρες	9 (28.1%)	13 (46.4%)	0.142
Γυναίκες	23 (71.9%)	15 (53.6%)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>	41.0 (30.25 - 51.0)	30.5 (24.0 - 42.5)	<b>0.011</b>
<b>Δ.Μ.Σ. (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.5 (20.2 - 29.4)	23.4 (20.7 - 25.9)	0.213
<b>Καπνιστές</b>			
Νυν	11 (34.4%)	5 (17.9%)	0.149
Μη /πρώην καπνιστές	21 (65.6%)	23 (82.1%)	
<b>Σωματική δραστηριότητα σκορ (1-5)</b>	1.00 (0.00 - 1.00)	1.00 (0.25 - 2.00)	0.113

Πίνακας 2 (συνέχεια): Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με νόσο Crohn σε έξαρση και σε ύφεση.			
	Έξαρση (N = 32)	Ύφεση (N = 28)	p value
<b>Προσωπική αντίληψη ενεργότητας της νόσου</b>			
Ύφεση	18 (56.2%)	28 (100%)	< <b>0.001</b>
Έξαρση	14 (43.8%)	0 (0.0%)	
<b>Harvey-Bradshaw index (HBI)</b>			
	7.00 (5.3 - 10.8)	2.00 (1.00 - 3.00)	< <b>0.001</b>
<b>CUCQ-8 ποιότητα ζωής συνολικό σκορ</b>			
	13.5 (8.00 - 16.8)	4.00 (3.00 - 9.00)	< <b>0.001</b>
Καλή/πολύ καλή (0-12)	16 (50%)	26 (92.9%)	< <b>0.001</b>
Μέτρια/κακή (13-24)	16 (50%)	2 (7.1%)	
<b>MedDiet score</b>			
Συνολικό σκορ συμμόρφωσης	29.5 (26.0 - 31.0)	32.0 (29.0 - 34.0)	<b>0.024</b>
Καθόλου καλή/ανεπαρκής (0-27)	13 (40.6%)	4 (14.3%)	<b>0.024</b>
Καλή/πολύ καλή (28-55)	19 (59.4%)	24 (85.7%)	

Τα δεδομένα των συνεχών μεταβλητών παρουσιάζονται ως διάμεσος (διατεταρτημοριακό εύρος) ή ως απόλυτες (n) ή σχετικές συχνότητες (%).

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p value) ορίστηκε στο 5% (< 0.05). Οι συγκρίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών διεξήχθησαν με το chi square test ( $\chi^2$ ), ενώ για τις συνεχείς μη παραμετρικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney.

Σύμφωνα με τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, η ηλικία φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο, με τους ασθενείς με την μεγαλύτερη ηλικία (30,25-51 έτη) να βρίσκονται σε φάση έξαρσης και τους μικρότερους ηλικιακά ασθενείς (24-42 έτη) να βρίσκονται σε φάση ύφεσης. Ακόμη, σημαντικό κρίθηκε το γεγονός ότι, κατά την ερώτηση για την προσωπική αντίληψη ενεργότητας της νόσου όλοι οι ασθενείς που βρίσκονταν σε ύφεση πίστευαν ότι είναι όντως σε ύφεση, ενώ από τους ασθενείς που ήταν σε φάση έξαρσης, μόνο οι μισοί αντιλαμβάνονταν ότι βρίσκονται σε φάση έξαρσης, με τους υπόλοιπους μισούς να πιστεύουν ότι είναι σε φάση ύφεσης. Επιπρόσθετα, όπως ήταν αναμενόμενο, οι τιμές του HBI και CUCQ-8 εμφάνισαν σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p < 0,001$ ), με τις χαμηλότερες τιμές του CUCQ-8 να εμφανίζονται, όπως είναι αναμενόμενο, στους ασθενείς που βρίσκονταν σε φάση ύφεσης. Μάλιστα, σύμφωνα με το CUCQ-8 ερωτηματολόγιο, για τους μισούς περίπου από τους ασθενείς που ήταν σε φάση έξαρσης, η ποιότητα ζωής τους χαρακτηρίστηκε ως καλή ή πολύ καλή, γεγονός που μπορεί να δικαιολογήσει και την λανθασμένη αντίληψή τους ότι βρίσκονται σε φάση ύφεσης. Τέλος, όσον



αφορά το βαθμό προσκόλλησης στη ΜΔ, σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Med Diet Score, εμφανίστηκε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων του πληθυσμού της έρευνας ( $p < 0,05$ ). Σύμφωνα με τα δεδομένα που προκύπτουν από τον παραπάνω πίνακα, το μεγαλύτερο σκορ σημειώθηκε για τους ασθενείς σε φάση ύφεσης, ενώ το 40,6% των ασθενών που ήταν σε έξαρση βλέπουμε ότι δεν συμμορφωνόταν καθόλου ή ανεπαρκώς με τη μεσογειακή διατροφή.

<b>Πίνακας 3: Βιοχημικοί δείκτες ασθενών σε σχέση με την ενεργότητα της νόσου.</b>			
	<b>Έξαρση (N = 32)</b>	<b>Ύφεση N = 28)</b>	<b>p value</b>
CRP (mg/L)	1.6 (0.7 - 4.5)	1.0 (1.4 - 3.0)	0.287
Αλβουμίνη (g/dL)	4.3 ( $\pm 0.4$ )	4.5 ( $\pm 0.6$ )	0.501
Κρεατίνη (mg/dL)	0.82 (0.68 - 0.89)	0.79 (0.62 - 0.90)	0.723
Ταχύτ. Καθ. Ερυθρών - T.K.E. (mm)	13.5 (5.5 - 23.0)	12.5 (5.3 - 22.8)	0.945
Φερριτίνη (ng/mL)	32.3 (14.3 - 116.0)	24.5 (11.2 - 90.0)	0.739
B12 (pg/mL)	395 (272 - 628)	400 (239 - 575)	0.790
Γλυκόζη (mg/dL)	91 ( $\pm 11.3$ )	90.4 ( $\pm 8.5$ )	0.875
SGOT (IU/L)	17.0 (11.8 - 23.5)	17.0 (11.8 - 24.3)	0.805
SGPT (IU/L)	17.0 (10.8 - 30.8)	18.0 (10.0 - 20.0)	0.555
$\gamma$ -GT (IU/L)	19.0 (9.0 - 38.0)	13.5 (11.0 - 18.8)	0.621
Αλκαλική Φωσφατάση (IU/L)	55.5 (42.0 - 76.5)	69.0 (53.8 - 114.8)	0.157
Αιμοσφαιρίνη - Hct (g/dL)	12.8 ( $\pm 1.7$ )	13.0 ( $\pm 1.4$ )	0.817
Αιματοκρίτης - Hb (%)	38.8 ( $\pm 4.1$ )	39.4 ( $\pm 4.1$ )	0.577

Τα δεδομένα των συνεχών μεταβλητών παρουσιάζονται ως διάμεσος (διατεταρτημοριακό εύρος) ή ως μέση τιμή ( $\pm$  SD).

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p value) ορίστηκε στο 5% ( $< 0.05$ ). Οι συγκρίσεις μεταξύ των συνεχών παραμετρικών μεταβλητών διεξήχθησαν με τη χρήση του Independent Samples T-test, ενώ για τις συνεχείς μη παραμετρικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney U.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του παραπάνω πίνακα, δεν εμφανίστηκαν σημαντικές στατιστικές διαφορές στους βιοχημικούς δείκτες των ασθενών σε σχέση με την ενεργότητα της νόσου, και αυτό ίσως οφείλεται στο ότι δεν υπήρχαν πολλά δεδομένα για πιο διεξοδική ανάλυση.

**Πίνακας 4: Συσχέτιση της ποιότητας ζωής με τον βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή.**

	CUCQ8 καλή/πολύ καλή (N=42)	CUCQ8 μέτρια/ κακή (N=18)	
<b>MedDiet score</b>			
Καθόλου καλή/ανεπαρκής (0-27)	9 (21.4%)	8 (44.4%)	<b>0.070</b>
Καλή/πολύ καλή (28-55)	33 (78.6%)	10 (55.6%)	

Τα δεδομένα των κατηγορικών μεταβλητών παρουσιάζονται ως απόλυτες (n) και σχετικές συχνότητες (%).

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p value) ορίστηκε στο 5% (< 0.05). Οι συγκρίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών διεξήχθησαν με το chi square test ( $\chi^2$ ).

Τάση προς συσχέτιση (p = 0.070).

Από την συσχέτιση της ποιότητας ζωής, με βάση το δείκτη CUCQ-8, και τον βαθμό προσκόλλησης στη ΜΔ, με βάση το Med Diet score, βλέπουμε ότι υπάρχει μια τάση για συσχέτιση (p=0,07) για τους δυο δείκτες. Πιο συγκεκριμένα, τα περισσότερα άτομα (78,6%) του πληθυσμού της έρευνας, που σύμφωνα με το δείκτη CUCQ-8 απολαμβάνουν καλή ή πολύ καλή ποιότητα ζωής, συμμορφώνονται περισσότερο με τα πρότυπα της ΜΔ και λίγοι μόνο από αυτούς τους ασθενείς (21,4%) να έχουν ανεπαρκή ή καθόλου καλή προσκόλληση με αυτή. Από την άλλη, βλέπουμε ότι από τους ασθενείς με μέτρια ή κακή ποιότητα ζωής, σύμφωνα με το δείκτη CUCQ-8, περίπου οι μισοί ασθενείς συμμορφώνονται με τα πρότυπα της ΜΔ ενώ οι άλλοι μισοί λίγο ή καθόλου.

**Πίνακας 5: Βαθμός προσκόλλησης σε μεμονωμένες ομάδες τροφίμων της Μεσογειακής Διατροφής ανάλογα με το βαθμό ενεργότητας της νόσου.**

	Έξαρση (N = 32)	Υφεση (N = 28)	p value
Αδρά επεξεργασμένα δημητριακά	0.8 (0.0 - 1.0)	1.1 (0.0 - 2.0)	0.348
Πατάτες	2.3 (1.0 - 3.0)	2.6 (2.0 - 3.0)	0.327
Φρούτα	1.3 (1.0 - 2.0)	1.7 (1.0 - 2.0)	<b>0.033</b>
Λαχανικά	1.1 (1.0 - 1.0)	1.6 (1.0 - 2.0)	<b>0.002</b>
Όσπρια	0.8 (0.0 - 1.75)	1.3 (0.0 - 2.0)	<b>0.041</b>
Ψάρι	1.8 (1.0 - 2.0)	1.6 (1.0 - 2.0)	0.714
Κόκκινο κρέας / παράγωγα	3.8 (3.0 - 5.0)	3.9 (3.25 - 5.0)	0.720
Πουλερικά	4.4 (4.0 - 5.0)	4.3 (4.0 - 5.0)	0.829

Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά	4.7 (5.0 - 5.0)	4.4 (4.0 - 5.0)	<b>0.012</b>
Χρήση ελαιολάδου στο μαγείρεμα	4.5 (5.0 - 5.0)	4.5 (5.0 - 5.0)	0.975
Αλκοολούχα ποτά	3.3 (0.0 - 5.0)	4.3 (4.0 - 5.0)	0.103

Τα δεδομένα των συνεχών μεταβλητών παρουσιάζονται ως διάμεσος (διατεταρτημοριακό εύρος). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p value) ορίστηκε στο 5% (< 0.05). Οι συγκρίσεις μεταξύ των συνεχών μη παραμετρικών μεταβλητών διεξήχθησαν με τη χρήση του τεστ Mann-Whitney U.

Τέλος, σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των προτιμήσεων των ασθενών σε φάση έξαρσης ή ύφεσης φαίνεται να υπάρχει στα φρούτα (p=0,033), στα λαχανικά (p=0,002) και στα όσπρια (p=0,041). Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που βρίσκονται σε φάση ύφεσης φαίνεται, από τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου Med Diet Score, να καταναλώνουν περισσότερες μερίδες των παραπάνω τροφίμων από τους ασθενείς που βρίσκονται σε φάση έξαρσης. Επίσης σημαντική στατιστική διαφορά φαίνεται να υπάρχει στα γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρη σε λιπαρά (p=0,012), με τους ασθενείς με νόσο CD σε έξαρση να καταναλώνουν λίγο περισσότερες μερίδες (4,7 μερίδες) σε σχέση με τους ασθενείς που είναι σε φάση ύφεσης.

### 3.4. Συζήτηση

Σύμφωνα με τις τελευταίες επιδημιολογικές μελέτες η συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ έχει ξεπεράσει το 0,3% του πληθυσμού της Ευρώπης (Ng C. S. et al, 2018). Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τον Σύλλογο Ατόμων με Νόσο Crohn και Ελκώδη Κολίτιδα Ελλάδας (HELLESCC), δεν έχει γίνει ακόμα καμία ολοκληρωμένη απογραφή πασχόντων από ΙΦΝΕ. Με βάση, ωστόσο, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Νόσου Crohn και Ελκώδους Κολίτιδας (EFCCA), τα ΙΦΝΕ μπορούν να προσβάλλουν εξίσου άνδρες και γυναίκες με την ηλικία εμφάνισης της νόσου να κυμαίνεται μεταξύ των 15 έως 35 ετών. Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης αποτελούνταν ως επί το πλείστον από γυναίκες (63,3%) και το υπόλοιπο 36,7% άνδρες, με μέση ηλικία τα 36,5 έτη και διατεταρτημοριακό εύρος 27-46,5 έτη. Αυτός ο πληθυσμός αποτελεί, λοιπόν, σύμφωνα με το παραπάνω πρότυπο, αντιπροσωπευτικό δείγμα.

Όπως είναι γνωστό η CD, κυρίως κατά τη φάση έξαρσης, τροποποιεί τη διατροφική κατάσταση των ασθενών (Parada E. et al, 2019), προκαλώντας δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών και καταβολικές επιδράσεις, λόγω της οξείας φλεγμονής, οδηγώντας τους ασθενείς σε υποσιτισμό και απώλεια βάρους. Αυτό το γεγονός, έχει ως αποτέλεσμα, να επιδεινώνει την πρόγνωση, την εξέλιξη της νόσου, τα ποσοστά θνησιμότητας και την ποιότητα ζωής των ασθενών (Santarpia L. et al, 2019). Εξαιτίας αυτού, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθήσουν εξατομικευμένες διαιτητικές συμβουλές,

σύμφωνα με τις κλινικές και διατροφικές συνθήκες του καθενός, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν συγκεκριμένες διεθνείς οδηγίες που να συνιστούν κάποιο συγκεκριμένο πρότυπο διατροφής για τη CD (Santaripia L. et al, 2019, Papada E. et al, 2019). Η ΜΔ αποτελεί ένα τέτοιο πρότυπο διατροφής, με πολλαπλά οφέλη για την υγεία των ασθενών, που αποδίδονται κυρίως στα αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά συστατικά των τροφών της, με πρώτο και κύριο το ελαιόλαδο, που αποτελεί τη βάση της ΜΔ (Papada E. et al, 2019, Vrdoljak J. et al, 2020).

Στη παρούσα έρευνα, έγινε συσχέτιση του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ και στη ποιότητα ζωής, κατά την οποία φάνηκε μια τάση προς συσχέτιση των δύο αυτών δεικτών. Ο βαθμός προσκόλλησης αξιολογήθηκε με τη χρήση του εργαλείου Med Diet Score και η ποιότητα ζωής των ασθενών αξιολογήθηκε με το επικυρωμένο ερωτηματολόγιο CUCQ-8. Κατά την έρευνά μας, αποδείχτηκε, ότι οι περισσότεροι ασθενείς με καλή ή πολύ καλή ποιότητα ζωής ήταν αυτοί που είχαν και καλή ή πολύ καλή συμμόρφωση με τη ΜΔ (78,6%). Αυτά τα αποτελέσματα, έρχονται σε πλήρη συμφωνία με τα αντίστοιχα των τελευταίων ερευνών, που καταδεικνύουν τα οφέλη της προσκόλλησης στη ΜΔ στη ποιότητα ζωής, στη μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης και μείωση του πόνου σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα (Papada E. et al, 2019, Mentella M.C. et al, 2020). Επομένως, ο βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ επηρεάζει τόσο την συμπτωματολογία των ασθενών στη καθημερινότητά τους όσο και την ποιότητα ζωής του.

Επιπρόσθετα, σε αυτή την έρευνα, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών 85,7% με καλή ή πολύ καλή συμμόρφωση στη ΜΔ ήταν άτομα με ανενεργή νόσο, γεγονός που αποδεικνύει την τάση των ατόμων που βρίσκονται σε ύφεση να ακολουθούν την ΜΔ (Papada E. et al, 2019). Ωστόσο, και στην παρούσα έρευνα βλέπουμε ένα μεγάλο ποσοστό 59,4% των ασθενών με έξαρση να έχουν καλή ή πολύ καλή συμμόρφωση με τη ΜΔ, όπως συμβαίνει και στην έρευνα των Vrdoljak J. et al, κατά την οποία δεν υπήρχε διαφορά στη προσκόλληση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (έξαρση και ύφεση) (Vrdoljak J. et al, 2020). Από την άλλη όμως, το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων με καθόλου καλή ή ανεπαρκή συμμόρφωση στη ΜΔ ήταν άτομα με ενεργή νόσο (40,6%). Συμπερασματικά, ο βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ είναι μεγαλύτερος σε περίοδο ύφεσης της νόσου, για να απαντήσουμε και σε ένα από τα βασικά ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης μας.

Ακόμη, ένα από τα ερευνητικά ερωτήματα που προέκυψαν αφορούσε το κάπνισμα. Στο πληθυσμό της παρούσας μελέτης, η πλειονότητα των ασθενών (73,3%) δεν αποτελούσαν καπνιστές, με τα 25 από αυτά άτομα να ήταν πρώην καπνιστές. Μάλιστα, τα αποτελέσματα της έρευνας υποδεικνύουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (82,1%) των ασθενών που βρισκόταν σε φάση ύφεσης άνηκαν στη ομάδα των μη καπνιστών ή πρώην καπνιστών, ενώ από την άλλη μεριά τα περισσότερα άτομα που είναι καπνιστές (11 από τους 16 ασθενείς) βρίσκονται σε φάση έξαρσης. Αυτό το γεγονός, έρχεται να επιβεβαιώσει όσα υποστηρίχθηκαν στο θεωρητικό μέρος της έρευνας και υποστηρίζουν ότι το

κάπνισμα αποτελεί σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα επιδείνωσης και ανάπτυξης CD (Nicolaidis S. et al, 2021).

Τέλος, στην έρευνα μας δεν εμφανίστηκε κάποια στατιστική διαφορά ανάμεσα στα άτομα σε φάση έξαρσης ή ύφεσης και τη σωματική δραστηριότητά τους. Βέβαια, πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι η περίοδος διεξαγωγής της έρευνας ήταν κατά τη περίοδο διασποράς της νόσου COVID-19, οπότε στην Ελλάδα, όπου έγινε η έρευνα, υπήρχαν συνθήκες αυτοπεριορισμού των κατοίκων και αναστολής διεξαγωγής των ομαδικών αθλημάτων. Σε αυτές τις συνθήκες, λοιπόν, οι συμμετέχοντες επιτρεπόταν να κάνουν λίγες και αναγκαίες μετακινήσεις, γεγονός που τους απέτρεπε από περαιτέρω σωματική άθληση. Επομένως, δεν μπορούμε να απαντήσουμε με ακρίβεια στο ερώτημα του οφέλους της αυξημένης σωματικής δραστηριότητας, σε συνδυασμό με τη ΜΔ στην εξέλιξη της νόσου CD.

### **3.5. Συμπεράσματα**

Συνοπτικά, μέσω της παρούσας έρευνας, επιβεβαιώνεται η υπάρχουσα βιβλιογραφία, αποδεικνύοντας τα πολλαπλά οφέλη της προσκόλλησης των ασθενών με νόσο CD στο πρότυπο της ΜΔ και την επίδραση της προσκόλλησης αυτής στην ποιότητα ζωής, στην εξέλιξη της νόσου, την πρόγνυσή της, αλλά και την διατήρηση της φάσης ύφεσης. Αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς σε φάση ύφεσης, αλλά και οι περισσότεροι ασθενείς σε φάση έξαρσης, είχαν καλή ή πολύ καλή προσκόλληση στη ΜΔ, και όλοι τους απολάμβαναν καλή ή πολύ καλή ποιότητα ζωής. Εδώ θα πρέπει να συνυπολογιστεί και το γεγονός ότι στην Ελλάδα, όπου διεξήχθη η έρευνα, είναι κατεξοχήν χώρα της μεσογείου, οπότε τα άτομα μαθαίνουν να υιοθετούν το μεσογειακό πρότυπο διατροφής από την οικογένειά τους, άρα ήταν αναμενόμενο τα περισσότερα άτομα του πληθυσμού της έρευνας να την υιοθετούν. Μέσω αυτού έγινε ευκολότερο, λοιπόν, να καταδειχθούν τα οφέλη αυτού του προτύπου διατροφής στην εξέλιξη της νόσου CD. Ακόμη, καταστάθηκε εμφανής η επίδραση του περιβαλλοντικού παράγοντα, κάπνισμα, στην εξέλιξη της νόσου, με την πλειονότητα των ασθενών της μελέτης να μην είναι καπνιστές ή να το εγκαταλείπουν. Όσον αφορά, τέλος, την επίδραση της άθλησης, σε συνδυασμό με τη προσκόλληση στη ΜΔ, στην εξέλιξη της νόσου, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα και άρα θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο μελέτης μελλοντικών ερευνών. Καθίσταται, λοιπόν, ευκρινές ότι η διατροφή μπορεί να συμβάλει θετικά στην πορεία της CD, τόσο σε επίπεδο φλεγμονής, αλλά και σε επίπεδο κλινικής κατάστασης, σε συνδυασμό πάντα με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

## **Βιβλιογραφία:**

- Aleksandrova K., Romero-Mosquera B., Hernandez V., Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention, 2017, 9(9): 962.
- Allegrante J.P., Wells M.T., Peterson J.C., Interventions to Support Behavioral Self-Management of Chronic Diseases, 2019, 40:127-146.
- Andersson R.E., Olaison G., Tysk C., Ekblom A., Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease, 2003, 124(1):40-6.
- Berg A.M., Dam A.N., Farraye F.A., Environmental influences on the onset and clinical course of Crohn's disease-part 2: infections and medication use, 2013, 9(12): 803-10.
- Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D., Surmiak M., Magierowski M., Sliwowski Z., Pajdo R., Kwiecien S., Danielak A., Ptak-Belowska A., Brzozowski T., Role of Obesity, Mesenteric Adipose Tissue, and Adipokines in Inflammatory Bowel Diseases, 2019, 9(12): 780.
- Chen Y., Wang Y., Shen J., Role of environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease: a critical review, 2019, 34(12): 2023-2034.
- Dane B., Duenas S., Han J., O'Donnell T., Ream J., Chang S., Megibow A., Crohn's Disease Activity Quantified by Iodine Density Obtained From Dual-Energy Computed Tomography Enterography, 2020, 44(2): 242-247.
- De Boer N.K.H., Peyrin-Biroulet L., Jharap B., Sanderson J.D., Meijer B., Atreya I., Barclay M.L., Colombel J.F., Lopez A., Beaugerie L., Marinaki A.M., van Bodegraven A.A., Neurath M.F., Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: New Findings and Perspectives, 2018, 12(5):610-620
- Feuerstein J.D., Cheifetz A.S., Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management, 2017, 92(7): 1088-1103.
- Gajendran M., Loganathan P., Catinella A.P., Hashash J.G., A comprehensive review and update on Crohn's disease, 2018, 64(2): 20-57
- Glassner K.L., Abraham B.P., Quigley E.M.M., The microbiome and inflammatory bowel disease, 2020, 145(1): 16-27.
- Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O., Peyrin-Biroulet L., Cullen G.J., Daperno M., Kucharzik T., Rieder F., Almer S., Armuzzi A., Harbord M., Langhorst

- J., Sans M., Chowers Y., Fiorino G., Juillerat P., Mantzaris G.J., Rizzello F., Vavricka S., Gionchetti P., ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management, 2017, 11(1):3-25.
- Halfvarson J., Brislawn C.J., Lamendella R., Vázquez-Baeza Y., Walters W.A., Bramer L.M., D'Amato M., Bonfiglio F., McDonald D., Gonzalez A., McClure E.E., Dunkleberger M.F., Knight R., Jansson J.K., Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease, 2017, 2:17004.
- Harper J.W., Zisman T.L., Interaction of obesity and inflammatory bowel disease, 2016, 22(35): 7868-81.
- Hoekman D.R., Löwenberg M., van den Brink G.R., Ponsioen C.Y., Benninga M.A., D'Haens G.R., A prospective study comparing patient-reported outcomes in Crohn's disease, 2020, 32(1): 38-44.
- Hsieh M.S., Hsu W.H., Wang J.W., Wang Y.K., Hu H.M., Chang W.K., Chen C.Y., Wu D.C., Kuo F.C., Su W.W., Nutritional and dietary strategy in the clinical care of inflammatory bowel disease, 2020, 119(12): 1742-1749.
- Kaplan G., The global burden of IBD: from 2015 to 2025, 2015, 12: 720-727.
- Khanna S., Raffals L.E., The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies, 2017, 46(3): 481-492.
- Kupka T., Simova J., Dvorackova J., Martinek L., Motyka O., Uvirova M., Dite P., Crohn's disease - genetic factors and progress of the disease, 2018, 162(2): 139-143.
- Lahiff C., Safaie P., Awais A., Akbari M., Gashin L., Sheth S., Lembo A., Leffler D., Moss A.C., Cheifetz A.S., The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome, 2013, 37(8):786-94
- Lee D., Albenberg L., Compher C., Baldassano R., Piccoli D., Lewis J.D., Wu G.D., Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases, 2015, 148(6): 1087-106.
- Lee S., Jang E.J., Jo J., Park S.J., Ryu H.G., Long-term impacts of appendectomy associated with increased incidence of inflammatory bowel disease, infection, and colorectal cancer, 2021.
- Li N., Shi R.H., Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease, 2018, 24(1): 15-22.

- Ma C., Battat R., Parker C.E., Khanna R., Jairath V., Feagan B.G., Update on C-reactive protein and fecal calprotectin: are they accurate measures of disease activity in Crohn's disease?, 2019, 13(4): 319-330.
- Marlow G., Ellett S., Ferguson I.R., Zhu S., Karunasinghe N., Jesuthasan A.C., Han D.Y., Fraser A.G., Ferguson L.R., Transcriptomics to study the effect of Mediterranean- inspired diet of inflammation in Crohn's disease patients, 2013, 7(1):24.
- Mentella M.C., Scaldaferri F., Pizzoferrato M., Gasbarrini A., Miggiano G.A.D., Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review, 2020, 12(4): 944.
- Molenda M., Bober J., Stańkowska-Walczak D., Stańczyk-Dunaj M., Cigarette smoking as a promoting factor for nonspecific inflammatory bowel disease, 2010, 56(3): 50-4.
- Murakami Y., Nishiwaki Y., Oba M.S., Asakura K., Ohfuji S., Fukushima W., Sukuri Y., Nakamura Y., Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey, 2019, 54(12): 1070-1077.
- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghost S. Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G., Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21<sup>st</sup> century: a systematic review of population-based studies, 2018, 390(10114): 2769-2778.
- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G., Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21<sup>st</sup> century: a systematic review of population-based studies, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- Nicolaides S., Vasudevan A., Long T., van Langenberg D., The impact of tobacco smoking on treatment choice and efficacy in inflammatory bowel disease, 2021, 19(2): 158-170.
- Owczarek D., Rodacki T., Domagała-Rodacka R., Cibor D., Mach T., Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases, 2016, 22(3): 895-905.
- Papada E., Amerikanou C., Forbes A., Kariora A. C., Adherence to Mediterranean Diet in Crohn' disease, 2020, 59(3): 1115-1121.
- Parkes G.C., Whelan K., Lindsay J.O., Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect, 2014, 8(8): 717-25.



- Poniedziałek B., Rzymiski P., Karczewski J., Increased apoptosis of regulatory T cells in Crohn's disease, 2014, 61(130):382-4.
- Reddavid R., Rotolo O., Caruso M. G. et al, The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases, 2018, 89(9): 60-75.
- Rozich J.J., Holmer A., Singh S., Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases, 2020, 115(6): 832-840.
- Sairenji T., Collins K.L., Evans D.V., An Update on Inflammatory Bowel Disease, 2017, 44(4):673-692.
- Santarpia L., Alfonsi L., Castiglione F., Pagano M.C., Cioffi I., Rispo A., Sodo M., Contaldo F., Pasanisi F., Nutritional Rehabilitation in Patients with Malnutrition Due to Crohn's Disease, 2019, 11(12):2947.
- Serban D.E., Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapy: Is It All About Diet?, 2015, 30(6): 760-79.
- Seyedian S.S., Nokhostin F., Malamir M.D., A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease, 2019, 12(2): 113-122.
- Shivashankar R., Tremaine W.J., Harnesen W.S., Loftus Jr.E.V., Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted Country, Minnesota From 1970 Through 2010, 2017, 15(6): 857-863.
- Skautvol K., Naden D., Nutrition as Long-term Care as Experienced by Persons Living With Inflammatory Bowel Disease, 2015, 29(1):22-32.
- Smids C., Horjus Talabur Horje C.S., Drylewicz J., Roosenboom B., Groenen M.J.M., van Koolwijk E., van Lochem E.G., Wahab P.J., Intestinal T Cell Profiling in Inflammatory Bowel Disease: Linking T Cell Subsets to Disease Activity and Disease Course, 2018, 12(4): 465-475.
- Tomasello G., Mazzola M., Leone A., Sinagra E., Zummo G., Farina F., Damiani P., Cappello F., Gerges Geagea A., Jurjus A., Bou Assi T., Messina M., Carini F., Nutrition, Oxidative Stress and Intestinal Dysbiosis: Influence of Diet on Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases, 2016, 160(4): 461-466.
- Torres J., Mehandru S., Colombel J.F., Peyrin-Biroulet L., Crohn's disease, 2017, 389(10080): 1714-1755.

- Tsianos E.V., Katsanos K.H., Tsianos V.E., Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease, 2011, 17(48): 5246-59.
- Van der Sloot K.W.J., Amini M., Peters V., Dijkstra G., Alizadeh B.Z., Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved, 2017, 23(9): 1499-1509.
- Veauthier B., Hornecker J.R., Crohn's Disease: Diagnosis and Management, 2018, 98(11): 661-669.
- Vetter M., Neurath M.F., Treatment Perspectives in Crohn's Disease, 2018, 98:135-142
- Vrdoljak J., Vilović M., Živković P.M., Tadin Hadjina I., Rušić D., Bukić J., Borovac J.A., Božić J., Mediterranean Diet Adherence and Dietary Attitudes in Patients with Inflammatory Bowel Disease, 2020, 12(11):3429.
- Wang M.H., Picco M.F., Crohn's Disease: Genetics Update, 2017, 46(3): 449-461.
- Wilhelm S. M., Impact of Inflammatory Bowel Disease, the American Journal of Managed Care, 2016, 22(3):S32-8
- Xu M., Cen M., Chen X., Chen H., Liu X., Cao Q., Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease, 2019, 2019: 6517549.
- Yu Y.R., Rodriguez J.R., Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes, 2017, 26(6): 349-355.
- Γκούμας Κ., Κοντογιάννη Μ., Evison S., Διαταραχές του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία παθολογίας, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, Ελλάδα, 2011, 637-640.

## **Παράρτημα:**

"Η επίδραση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή, στην ποιότητα ζωής των ασθενών με νόσο Crohn."

### Φόρμα πληροφοριών συμμετεχόντων

Προτού αποφασίσετε αν θα λάβετε μέρος στην παρούσα έρευνα, είναι σημαντικό να κατανοήσετε τους λόγους πραγματοποίησης της, καθώς και τι περιλαμβάνει. Γι' αυτό, σας παρακαλώ να διαβάσετε προσεκτικά τις πληροφορίες. Μπορείτε να επικοινωνήσετε μαζί μου για να ζητήσετε διευκρινίσεις.

Η παρούσα έρευνα υλοποιείται στο πλαίσιο της Διπλωματικής εργασίας της Γκόγκου Νικολέτας Δήμητρας μέσω του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο» της Σχολής Επιστημών Υγείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Στόχος της έρευνας, είναι να μελετηθεί η επίδραση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή, στην ποιότητα ζωής των ασθενών με νόσο Crohn.

Καλείστε να συμμετέχετε διότι η εμπειρία σας θα αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη. Η συμμετοχή στην έρευνα είναι εθελοντική. Μπορείτε να αποχωρήσετε κατά τη διάρκεια της ερευνητικής διαδικασίας οποιαδήποτε στιγμή. Αν αποφασίσετε να συμμετέχετε, θα χρειαστεί να αφιερώσετε περίπου 20 λεπτά από το χρόνο σας ώστε να συμπληρώσετε το ερωτηματολόγιο το οποίο θα περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικές με το φύλο, την ηλικία, το ύψος, το βάρος, το κάπνισμα, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, τη θεραπεία, κάποιους βιοχημικούς δείκτες (εξετάσεις αίματος) που σχετίζονται άμεσα με τη νόσο, καθώς και κάποιες άλλες ερωτήσεις που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής και τη διατροφή των ασθενών με νόσο Crohn.

Οι πληροφορίες που θα συλλέξω θα είναι ανώνυμες και εμπιστευτικές και θα χρησιμοποιηθούν για ερευνητικό σκοπό, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης περί προστασίας ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων (GDPR). Περισσότερες πληροφορίες για την προστασία των προσωπικών δεδομένων μπορείτε να βρείτε στην ακόλουθη ιστοσελίδα: <https://gdpr-info.eu/>. Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε ερώτηση ή προβληματισμό, μη διστάσετε να επικοινωνήσετε μαζί μου.

Σας ευχαριστώ πολύ

Γκόγκου Νικολέτα Δήμητρα

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Επικοινωνία: [gogounikoleta11@gmail.com](mailto:gogounikoleta11@gmail.com)

Ημερομηνία συμπλήρωσης: .../.../2020

Email: .....

## A. ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Φύλο:

Ηλικία:

Ύψος (σε μέτρα):

Βάρος παρόν (σε κιλά):      Βάρος 3 μήνες πριν:      Βάρος 6 μήνες πριν:

Πρώην καπνιστής: ΝΑΙ/ΟΧΙ    Νυν καπνιστής: ΝΑΙ/ΟΧΙ    Αριθμός τσιγάρων/ ημέρα:.....

Πόσα χρόνια είστε ή υπήρξατε καπνιστής:.....

Επίπεδο Σωματικής Δραστηριότητας (παρακαλώ επιλέξτε μία ή περισσότερες κατηγορίες):

- α) Εργασία γραφείου, χρήση αυτοκινήτου, ελαφριές οικιακές δουλειές
- β) Εργασία γραφείου, όχι χρήση αυτοκινήτου, χρήση σκάλας, ελαφριές οικιακές δουλειές
- γ) Εργασία γραφείου, άσκηση (χορός, τρέξιμο 1 ώρας), βαριές οικιακές δουλειές, κηπουρική
- δ) Αγρότες, εργάτες, χτίστες (μέτριας έντασης)
- ε) Αγρότες, εργάτες, χτίστες (υψηλής έντασης)
- ζ) Άτομα με συστηματική (σχεδόν καθημερινή) άσκηση π.χ. αθλητές (ερασιτέχνες ή επαγγελματίες)

Θεραπεία (παρακαλώ επιλέξτε μία ή περισσότερες κατηγορίες φαρμακευτικής αγωγής ή θεραπείας ή καταγράψτε κάποια άλλη θεραπεία που σας χορηγείτε για την αντιμετώπιση της νόσου του Crohn στο κενό):

-Αμινοσαλικυκλικά (mesalazine, sulfasalazine, δηλαδή salofalk, asacol)

-Αντιβιοτικά (metronidazole, ciprofloxacin)

-Κορτικοστεροειδή (budesonide, prezolon, medrol)

-Ανοσοκατασταλτικά (azathioprine, ciclosporin, methotrexate)

-Βιολογικές θεραπείες (humira, inflectra, remigade, entyvio, stelara)

-Άλλο: .....

-Χειρουργική θεραπεία: ΝΑΙ/ΟΧΙ      Αν ΝΑΙ σε ποιο σημείο του εντέρου:.....

B. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ (παρακαλώ σημειώστε τις βιοχημικές τιμές από τις πιο πρόσφατες εξετάσεις σας):

-Αιμοσφαιρίνη (Hct):

-Αιματοκρίτης (Hb):

-Αριθμός αιμοπεταλίων (PLT):

-Λευκά αιμοσφαίρια (WBC):

-Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ):

-CRP:

-Γαλακτική Αφυδρογονάση (LDH):

-SGOT:

-SGPT:

-Αλβουμίνη:

-Αλκαλική Φωσφατάση:

-Αμυλάση:

-Βιταμίνη Β12:

-γ-GT:

-Σάκχαρο (Γλυκόζη):

-Κάλιο:

-Κρεατινίνη:

-Νάτριο:

-Ουρία:

-Τριγλυκερίδια:

-Φερριτίνη:

-Φυλλικό οξύ:

-Χολερυθρίνη άμεση (DBIL):

-Χολερυθρίνη ολική (TBIL):

### Γ. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΝΟΣΟΣ CROHN

Ερώτηση Κρίσεως: Θεωρείτε ότι η νόσος σας αυτό το διάστημα είναι;

- α) Ενεργή (σε έξαρση)
- β) Όχι ενεργή (σε ύφεση)

Παρακαλώ απαντήστε στις παρακάτω ερωτήσεις όσον αφορά τη χθεσινή σας ημέρα:

1. Γενική κατάσταση υγείας (0= πολύ καλή, 1= καλή, 2= μέτρια, 3= κακή, 4= πολύ κακή)
2. Κοιλιακός πόνος (0=απουσία, 1= ήπιος, 2= μέτριος, 3=σοβαρός)
3. Αριθμός υδαρών κενώσεων ανά ημέρα: .....
4. Κοιλιακή μάζα (0= απύσκα, 1= αμφίβολη, 2= βέβαιη, 3= βέβαιη και ευαίσθητη)
5. Επιπλοκές: απουσία, αρθραλγία, στοματικά έλκη, ραγοειδίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα

### Δ. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΣ CROHN

1. Πόσες ημέρες τις τελευταίες δύο εβδομάδες αισθανθήκατε κουρασμένος/-η; ..... ημέρες
2. Τις τελευταίες δύο εβδομάδες, η κατάσταση του εντέρου σας εμπόδιζε να βγαίνετε από κοινωνική άποψη;
  - α) Όχι, καθόλου
  - β) Ναι, μερικές φορές
  - γ) Ναι, τις περισσότερες φορές
  - δ) Ναι, όλη την ώρα
3. Πόσες ημέρες τις τελευταίες δύο εβδομάδες αισθανθήκατε γενικά άσχημα; ..... ημέρες
4. Πόσες μέρες τις τελευταίες δύο εβδομάδες αισθανθήκατε πόνο στην κοιλιά σας; ..... ημέρες
5. Πόσες νύχτες τις τελευταίες δύο εβδομάδες χρειάστηκε να σηκωθείτε για να χρησιμοποιήσετε την τουαλέτα λόγω της κατάστασης του εντέρου σας αφού πήγατε στο κρεβάτι; ..... νύχτες
6. Πόσες ημέρες τις τελευταίες δύο εβδομάδες αισθανθήκατε την κοιλιά σας φουσκωμένη; ..... ημέρες

7. Τις τελευταίες δύο εβδομάδες αισθανθήκατε αναστατωμένος/η;

- α) Όχι, καθόλου
- β) Ναι, μερικές φορές
- γ) Ναι, τις περισσότερες φορές
- δ) Ναι, όλη την ώρα

8. Πόσες ημέρες τις τελευταίες δύο εβδομάδες χρειάστηκε να πάτε βιαστικά στην τουαλέτα;..... ημέρες

#### E. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΘΡΕΨΗ- ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ

1. Έχετε να φάτε >5 ημέρες;

- α) ΝΑΙ
- β) ΟΧΙ

2. Έχετε χάσει βάρος τους τελευταίους 3 μήνες;

- α) ΝΑΙ
- β) ΟΧΙ

3. Έχετε μειωμένη διατροφική πρόσληψη κατά την τελευταία εβδομάδα;

- α) ΝΑΙ
- β) ΟΧΙ

4. Είστε σοβαρά άρρωστος/η; (π.χ. Μονάδα Εντατικής Θεραπείας)

- α) ΝΑΙ
- β) ΟΧΙ

5. Η όρεξή σας είναι:

- α) Πολύ φτωχή
- β) Φτωχή
- γ) Μέτρια
- δ) Καλή
- ε) Πολύ Καλή

6. Όταν τρώτε:

- α) Νιώθετε πλήρης μετά από μόνο μερικές μπουκιές φαγητού.
- β) Νιώθετε κορεσμό μετά από την κατανάλωση περίπου ενός τρίτου του γεύματος σας.
- γ) Νιώθετε πλήρης μετά την κατανάλωση περίπου πάνω από το μισό του γεύματος σας.
- δ) Νιώθετε πλήρης μετά την κατανάλωση του μεγαλύτερου μέρους του γεύματος σας.
- ε) Σχεδόν ποτέ δεν αισθάνεστε χορτάτος/η.

7. Το φαγητό έχει γεύση:

- α) Πολύ κακή
- β) Κακή
- γ) Μέτρια
- δ) Καλή
- ε) Πολύ καλή

8. Συνήθως τρώτε:

- α) Λιγότερο από 1 γεύμα την ημέρα
- β) 1 γεύμα την ημέρα
- γ) 2 γεύματα την ημέρα
- δ) 3 γεύματα την ημέρα
- ε) Περισσότερα από 3 γεύματα την ημέρα



ΣΤ. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΑΣ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες /εβδομάδα)						
<b>Αδρά επεξεργασμένα δημητριακά (προϊόντα ολικής)</b>	Ποτέ <b>0</b>	1-6 <b>1</b>	7-12 <b>2</b>	13-18 <b>3</b>	19-31 <b>4</b>	≥32 <b>5</b>
<b>Πατάτες</b>	Ποτέ <b>0</b>	<1 <b>1</b>	1-2 <b>2</b>	3 <b>3</b>	4 <b>4</b>	>4 <b>5</b>
<b>Φρούτα</b>	Ποτέ <b>0</b>	1-4 <b>1</b>	5-8 <b>2</b>	9-15 <b>3</b>	16-21 <b>4</b>	≥22 <b>5</b>
<b>Λαχανικά</b>	Ποτέ <b>0</b>	1-6 <b>1</b>	7-12 <b>2</b>	13-20 <b>3</b>	21-32 <b>4</b>	≥33 <b>5</b>
<b>Όσπρια (φακές, φασόλια, γίγαντες, ρεβίθια)</b>	Ποτέ <b>0</b>	<1 <b>1</b>	1-2 <b>2</b>	3-4 <b>3</b>	5-6 <b>4</b>	>6 <b>5</b>
<b>Ψάρι</b>	Ποτέ <b>0</b>	<1 <b>1</b>	1-2 <b>2</b>	3-4 <b>3</b>	5-6 <b>4</b>	>6 <b>5</b>
<b>Κόκκινο κρέας και παράγωγα</b>	≤1 <b>5</b>	2-3 <b>4</b>	4-5 <b>3</b>	6-7 <b>2</b>	8-10 <b>1</b>	>10 <b>0</b>
<b>Πουλερικά</b>	≤3 <b>5</b>	4-5 <b>4</b>	5-6 <b>3</b>	7-8 <b>2</b>	9-10 <b>1</b>	>10 <b>0</b>
<b>Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά (τυρί, γιαούρτι, γάλα)</b>	≤10 <b>5</b>	11-15 <b>4</b>	16-20 <b>3</b>	21-28 <b>2</b>	29-30 <b>1</b>	>30 <b>0</b>
<b>Χρήση ελαιόλαδου στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα)</b>	Ποτέ <b>0</b>	Σπάνια <b>1</b>	<1 <b>2</b>	1-3 <b>3</b>	3-5 <b>4</b>	Καθημερινά <b>5</b>
<b>Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα, 100ml=12g Αιθανόλης)</b>	<300 <b>5</b>	300 <b>4</b>	400 <b>3</b>	500 <b>2</b>	600 <b>1</b>	>700 ή 0 <b>0</b>

Διευκρινήσεις για μερίδες τροφίμων/ ποτών:

-Μία μερίδα ψάρι αντιστοιχεί σε 1 φιλέτο ψαριού μέγεθος παλάμης ή 12-15 μικρά (γαυράκια, -σαρδέλες) ή 1 τσιπούρα μέτριου μεγέθους ολόκληρη.

-Μια μερίδα κόκκινου κρέατος αντιστοιχεί σε 1 μέτριου μεγέθους μπριζόλα ή μπιφτέκι ή μοσχάρι (κοκκινιστό, λεμονάτο).

-Μια μερίδα πουλερικού αντιστοιχεί σε 1 μπούτι χωρίς την πέτσα ή 1 φιλέτο κοτόπουλου μεγέθους παλάμης ή 1 μικρό στήθος.

-Μία μερίδα γαλακτοκομικού αντιστοιχεί σε 30g φέτας ή 1 φέτα κασέρι του τοστ ή 1 κεσεδάκι γιαουρτιού ή 1 ποτήρι γάλα.

-1 ποτήρι μπύρας = 330ml, 1 ποτήρι κρασί = 100-150ml, 1 μερίδα ποτό = 50ml