



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ο ρόλος των Ω3 και Ω6 λιπαρών οξέων στις Ιδιοπαθείς
Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου»**

Μελέτη Ζωή

Τεχνολόγος Ιατρικών εργαστηρίων

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Φωτουλάκη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδιατρικής

Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Μέλος
Τριμελούς Επιτροπής

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

Λάρισα, 2022



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



DIPLOMA THESIS
**«Omega-3 And Omega-6 Fatty Acids In Idiopathic Inflammatory
Bowel Disease»**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
1. ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	8
1.1. Η ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ.....	10
1.1.2 Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN.....	11
1.2 ΑΙΤΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	12
1.2.1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	13
1.2.2 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	15
1.2.3 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	16
1.2.3 α) Η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων από τη βρεφική και παιδική ηλικία.....	17
1.2.3 β) Το κάπνισμα.....	18
1.2.3 γ) Τα φάρμακα, τα αντιβιοτικά και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα στο μικροβίωμα.....	18
1.2.3. δ) Διατροφικοί παράγοντες.....	19
1.2.5 ΨΥΧΟΣΩΜΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	21
1.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	22
1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	24
2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ	26
2.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ.....	30
2.1.2 ΣΤΑΔΙΑΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΡΟΦΙΜΩΝ.....	32
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ω-3 ΚΑΙ ω-6 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ	34
3.1. ΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ.....	34
3.1.1 ΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ(κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα).....	35
3.2. ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (PUFA).....	36
3.2.1 ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ.....	36
3.2.2 ΤΑ ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ.....	37
4. Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ	39
4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	39

4.2 ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	40
4.2.1. Τα ω-3 λιπαρά οξέα, τα ω-6 λιπαρά και η δράση τους στον εντερικό βλεννογόνο.....	40
4.2.2. Τα ω- λιπαρά οξέα καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό αντιγόνων στα Th1 πολωμένων κυττάρων σε ποντίκια.....	43
4.2.3. Η χορήγηση ΕΡΑ και ΔΗΑ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.....	44
4.2.4. Η χρήση εικονικού φαρμάκου στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου.....	46
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	49
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	53

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι ιδιοπαθείς νόσοι του εντέρου είναι αυτοάνοσα νοσήματα που προσβάλλουν το γαστρεντερικό σύστημα και χαρακτηρίζονται από περιόδους έξαρσης και ύφεσης. Σε αυτές συγκαταλέγονται η Νόσος του Crohn και η Ελκώδη Κολίτιδα. Η επιστήμη της διατροφής πασχίζει να βρει την καταλληλότερη διατροφή για τις νόσους αυτές, ωστόσο τα αποτελέσματα είναι ακόμα υπό έρευνα. Μεγάλη σημασία έχει δοθεί στην ισορροπημένη αναλογία των ωμέγα 3 και ωμέγα 6 λιπαρών οξέων για την ύφεση της νόσου.

ΣΤΟΧΟΣ: Η αξιολόγηση της διατροφής με ωμέγα 3, ωμέγα 6 λιπαρά οξέα στην ύφεση των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του εντέρου.

Μέθοδος: Με βάση τη βιβλιογραφία έχουν γίνει αρκετές έρευνες για τη δράση των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων στις ΙΦΝΕ.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα, ωστόσο στις έρευνες παίζει σημαντικό ρόλο η σωματική και ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς, η πορεία της νόσου και η χρήση σωστής θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

Συμπεράσματα: Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες δεν έχουν μία και μόνο μόνιμη θεραπεία. Η διατήρηση της ύφεσης της νόσου είναι το καλύτερο που μπορεί να επιτευχθεί, με τη χρήση σωστής θεραπείας με φάρμακα, ξεκούραση του ασθενούς αλλά και ειδική διατροφή που να μην επιβαρύνεται το γαστρεντερικό. Τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα έχουν αποδειχθεί ότι βοηθούν στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου, καθώς προστατεύουν από φλεγμονώδεις παράγοντες στο έντερο και συμβάλουν στη γενική υγεία του ασθενούς.

Λέξεις-Κλειδιά: Ιδιοπαθείς Νόσοι του Εντέρου, Νόσος του Crohn, Ελκώδης Κολίτιδα, ωμέγα-3, ωμέγα-6 λιπαρά οξέα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases (IBD), are autoimmune diseases, which affect gastrointestinal system and they present periods of exacerbations and remissions. These include Crohn's disease and Ulcerative colitis. The nutrition science expects for the appropriate nutrition in these diseases, however results are under investigation. Many researches are based on omega-3 and omega-6 fatty acids, for the maintain of remission of these diseases.

Purpose: Evaluation of remission with omega-3 and omega-6 fatty acids in Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases.

Method: Based on bibliography, many researches have been transacted about positive effects that omega-3 and omega-6 fatty acids offer to Inflammatory Bowel Diseases.

Results: Results are controversial due to the physical and psychological state of patients, the medication and the state of inflammation in each patient.

Conclusion: Inflammatory Bowel Diseases have no permanent therapy except for periods of recession. Patients need appropriate treatment, physical and mental rest and a specialized nutrition that is harmless for the gastroenteric system. Polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids have been shown that helping maintain the disease recession, by protecting against inflammatory agents in gut and contributing to patient's overall health.

Keywords: Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acid, polyunsaturated fatty acids.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου είναι η Νόσος του Crohn και η Ελκώδης Κολίτιδα. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι περίπου ίδιες και στις δύο παθήσεις με τη διαφορά ότι η Ελκώδης Κολίτιδα προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο, ενώ η Νόσος του Crohn επηρεάζει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, από το στόμα μέχρι τον πρωκτό με το πιο σύνηθες σημείο τον τελικό ειλεό. Εκτιμάται ότι προσβάλλει πάνω από ένα εκατομμύριο ασθενείς στις ΗΠΑ και δύομισι εκατομμύρια στην Ευρώπη, κυρίως σε χώρες της Βόρειας Ευρώπης. Η σοβαρότητα της νόσου διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, με 4 στους 10 ασθενείς να αντιμετωπίζουν σοβαρά προβλήματα στην καθημερινότητά τους και γενικότερα στην ποιότητα της ζωής τους. Οι νόσοι αυτοί προϋπήρχαν από το πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις, που στην αρχή αποδίδονταν ως διάφορες μορφές διάρροιας. Η βιοιατρική επιστήμη προχώρησε ραγδαία διαχωρίζοντας τις κλινικές εκδηλώσεις της Νόσου του Crohn και της Ελκώδης Κολίτιδας.

Η αιτιολογία τους ωστόσο παραμένει άγνωστη. Με τα χρόνια παρατηρήθηκε ότι ευθύνονται διάφοροι γενετικοί, ανοσολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η διατροφή παίζει τον κύριο ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, με τη δυτική διαίτα (κορεσμένα λιπαρά, υψηλή πρωτεΐνη, διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε φρούτα και λαχανικά) να επηρεάζει αρνητικά τη φυσιολογία του πεπτικού συστήματος.

Έχουν γίνει πολλές έρευνες για να βρεθεί η καταλληλότερη διαίτα για τις ΙΦΝΕ, παρόλα αυτά όμως η διατροφή διαφέρει ανάλογα με την κατάσταση του ασθενή (ύφεση και έξαρση της νόσου) και τον αποκλεισμό τροφών που επιδεινώνουν τη νόσου. Τα λιπαρά οξέα είναι μακροθρεπτικά συστατικά απαραίτητα για τον οργανισμό καθώς αυτός δε μπορεί να τα συνθέσει. Διακρίνονται σε κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά οξέα. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα επιβαρύνουν τον ασθενή, επηρεάζοντας τον εντερικό βλεννογόνο, ωστόσο τα μονοακόρεστα (ελαιόλαδο) και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ωμέγα 3 και ωμέγα 6 ΛΟ) έχουν δείξει μία σταθερή πορεία στην ύφεση της νόσου. Τα τελευταία θεωρούνται σημαντικά, καθώς δε μπορεί να τα συνθέσει ο οργανισμός μας γι' αυτό και τα προσλαμβάνουμε μέσω της τροφής. Στα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ανήκουν το α-λινολενικό οξύ (ALA), το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δεκαεξονοϊκό οξύ (DHA), ενώ στα ωμέγα-6 ανήκουν το λινολεϊκό, το γ-λινολεϊκό και το αραχιδονικό. Τροφές πλούσιες σε ωμέγα 3 λιπαρά αποδείχθηκαν ελπιδοφόρες για τη διατήρηση της ύφεσης των ΙΦΝΕ.

Η δυτική διατροφή βασίζεται στη μη σωστή αναλογία των ω-3 και ω-6 λιπαρών, με περισσότερη κατανάλωση των ω-6 λιπαρών οξέων. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση λινολεϊκού οξέος (LA,ω6) από τη διατροφή έχει ως αποτέλεσμα την έξαρση της νόσου, ωστόσο μία διατροφή βασισμένη σε δεκαεξονοϊκό οξύ (DHA) και εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) ωμεγα-3 λιπαρών οξέων,

αποδείχθηκε ωφέλιμη. Η επαρκής κατανάλωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση της νόσου σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα , ακόμα και να διατηρήσει την ύφεση στους ασθενείς που ήδη νόσησαν.

Η πτυχιακή αυτή ασχολείται με την επίδραση των παραπάνω λιπαρών οξέων στο βλεννογόνο του εντέρου στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου και με τη διατροφή των ασθενών για τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Μέσω των ερευνών που έχουν διεξαχθεί θα διευκρινιστεί ο ρόλος των πολυακόρεστων λιπαρών στη νόσο του Crohn και την Ελκώδη κολίτιδα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου θεωρούνται αυτοάνοσα νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος, αγνώστου αιτιολογίας με χρόνιες παθολογικές καταστάσεις και χαρακτηρίζονται από περιόδους έξαρσης και ύφεσης. Σε αυτές συγκαταλέγονται η Νόσος του Crohn και η Ελκώδης κολίτιδα. Οι κλινικές τους εκδηλώσεις είναι περίπου ίδιες και στις δύο παθήσεις, με τη διαφορά ότι η νόσος του Crohn επηρεάζει όλο το γαστρεντερικό, από το στόμα μέχρι τον πρωκτό και κυρίως τον ειλέο, ενώ η ελκώδης κολίτιδα περιορίζεται σε ολόκληρο το παχύ έντερο. Τα κοινά τους συμπτώματα είναι ο κοιλιακός πόνος, η διάρροια, έλλειψη σωματικού βάρους και η έντονη κόπωση.

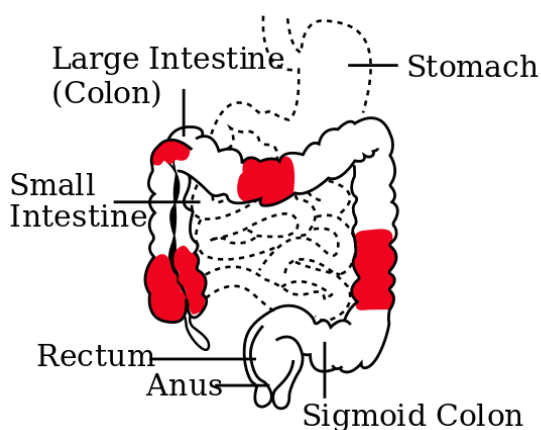
Επιδημιολογικά στοιχεία έδειξαν ότι οι ΙΦΝΕ εμφανίζονται τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά κυρίως στις βιομηχανοποιημένες χώρες. Περίπου το 1,5 εκατομμύριο στην Αμερική και τα 2,5 εκατομμύρια του πληθυσμού στην Ευρώπη, κυρίως στις βόρειες χώρες της, φαίνεται ότι πάσχουν από ΙΦΝΕ. Μικρότερη εμφάνιση παρατηρήθηκε στην Ασία και χώρες του Ειρηνικού. Η επίπτωση στη Νόσο του Crohn είναι 3,1 με 14 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα και στην Ελκώδη κολίτιδα 2.2 με 14.3 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα το χρόνο. Η νόσος του Crohn μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, συνήθως όμως εμφανίζεται στα 20-30 έτη. Η Ελκώδη κολίτιδα εμφανίζεται κατά κανόνα σε εφήβους και νέους ενήλικες , αλλά μπορεί να υπάρχει και μία εμφάνιση μετά την ηλικία των 50-65 ετών.

Η ακριβής αιτία που προκαλεί τις ΙΦΝΕ παραμένει άγνωστη και η παθογένεια της νόσου είναι περίπλοκη, ωστόσο έχουν ενοχοποιηθεί γενετικοί, ανοσολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, με

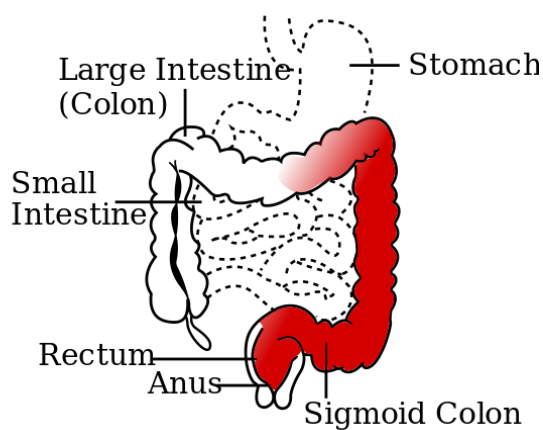
τους τελευταίους να έχουν τη μεγαλύτερη επικινδυνότητα στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου. Οι ΙΦΝΕ εμφανίζονται περισσότερο σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.

Στα γενετικά προδιατεθειμένα άτομα έχουν εντοπισθεί βλάβες και αλλαγές σε συγκεκριμένες θέσεις χρωμοσωμάτων, συγκεκριμένα μια αλλαγή στο χρωμόσωμα 16 όπου αναγνωρίστηκαν 3 πολυμορφισμοί (SNPs) έχει παρατηρηθεί στη Νόσο του Crohn (γόνος CARD15), ενώ γενετικές βλάβες στα χρωμοσώματα 2 και 6 συνδέονται με την Ελκώδη κολίτιδα. Είναι πιθανό εάν ένας από τους δύο γονείς ή ένα από τα αδέλφια έχει τη νόσο, τότε οι πιθανότητες να αναπτύξει το άτομο ΙΦΝΕ είναι μεγαλύτερες. Για τη διάγνωση αυτών των νοσημάτων απαιτούνται ενδοσκοπικές και ακτινολογικές εξετάσεις και παθολογικά ευρήματα. Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα το ανοσολογικό σύστημα του ασθενή να έχει εξασθενήσει και να δημιουργεί λανθασμένα αντισώματα εναντίον των ιστών του οργανισμού. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, έκθεση σε τοξίνες, το άγχος και το στρες, η διατροφή πλούσια σε λιπαρά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα αντιβιοτικά και τα αντισυλληπτικά φάρμακα ενοχοποιούνται για την εμφάνιση των ΙΦΝΕ.

Οι ασθενείς υποφέρουν από διάρροια, κοιλιακές κράμπες, απώλεια βάρους και εμφάνιση αίματος από τον πρωκτό, ναυτία και εμετούς. Τα συμπτώματα διαφέρουν από ασθενή με ασθενή ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Οι ΙΦΝΕ μειώνουν την όρεξη των ασθενών καθώς πολλοί ασθενείς νιώθουν ανακουφισμένοι όταν μένουν νηστικοί για ώρα, μειώνουν την πρόσληψη και απορρόφηση διάφορων θρεπτικών ουσιών με αποτέλεσμα να δημιουργείται υποθρεψία και απώλεια βάρους.



Crohn's Disease



Colitis ulcerosa

1. Διατοιχωματικά ευρήματα στη Νόσο του Crohn (αριστερά). Κλινική εικόνα του παχέος εντέρου στην Ελκώδη κολίτιδα (δεξιά).

1.1 Ελκώδης Κολίτιδα

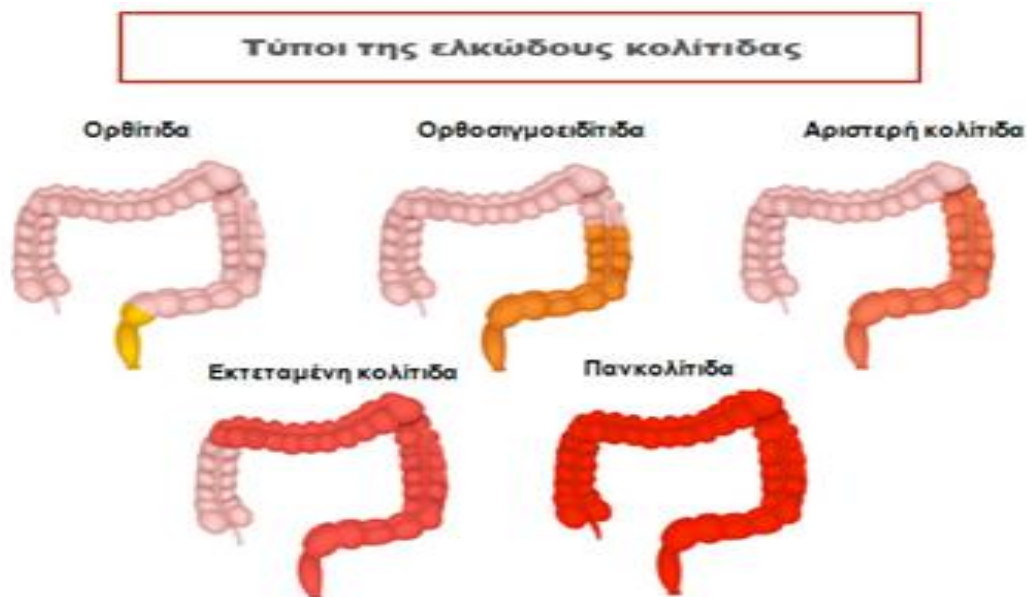
Η πρώτη αναφορά για την Ελκώδη Κολίτιδα έγινε από τον Samuel Wilks το 1859 στην Αγγλία, όπου ασθενείς πέθαιναν από κάποια μορφή κολίτιδας . Οι περισσότερες αναφορές για την Ελκώδη Κολίτιδα έγιναν στο Ηνωμένο Βασίλειο κατά τη δεκαετία του 1930-1940 όπου ο Bargen και οι συνεργάτες του αναφέρθηκαν στην αιτιολογία και τη θεραπεία της νόσου.

Η Ελκώδης Κολίτιδα είναι μια φλεγμονώδη νόσος του παχέος εντέρου, αγνώστου αιτιολογίας και εντοπίζεται στο ορθοσιγμοειδές (χαμηλότερο τμήμα του παχέος εντέρου), στον πρωκτό και σε πολλούς ασθενείς μπορεί να επεκταθεί σε ολόκληρο το παχύ έντερο. Προκαλεί έντονο πόνο στην κοιλιά, διάρροια, απώλεια αίματος από το ορθό, κόπωση και πυρετό ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Χαρακτηρίζεται από περιόδους ύφεσης και έξαρσης.

Η νόσος προσβάλλει στο 20-25% των ατόμων στη παιδική ηλικία και στην εφηβεία, αλλά και την ενηλικίωση, μεταξύ 15-35 ετών, παρατηρείται όμως συχνά και στην ηλικία άνω των 60 ετών. Εμφανίζεται τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες με μέσο αριθμό 35 με 100 άτομα ανά 100.000 στις ΗΠΑ. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στην κοιλιακή χώρα, επαναλαμβανόμενη τάση για κένωση, διάρροια με παρουσία αίματος, έντονη εξάντληση, πυρετό, ναυτία και αναγούλες, έλλειψη όρεξης, αναιμία, απώλεια βάρους. Ο ασθενής νιώθει εξαντλημένος εξαιτίας της δυσαπορρόφησης διάφορων θρεπτικών συστατικών από το έντερο, αλλά και της αναιμίας που δημιουργείται. Υπάρχουν και άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου με σοβαρότερους πόνους στις αρθρώσεις (περιφερική αρθροπάθεια), δερματικές εκδηλώσεις (εξανθήματα ,γαγγραινώδες πυόδερμα, οζώδες ερύθημα, ψωρίαση) οφθαλμικές εκδηλώσεις (ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα κτλ) και ηπατικές εκδηλώσεις (πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, περιχολαγγειίτιδα).

Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να γίνεται σταδιακά και είναι σημαντικό να διαπιστωθεί ποιο τμήμα του παχέος εντέρου έχει προσβληθεί. Στους περισσότερους ασθενείς η νόσος μένει στατική στο σημείο προσβολής της , ενώ σε πολλούς ασθενείς με την πάροδο του χρόνου μπορεί να επεκταθεί. Στο αρχικό στάδιο προσβάλλεται μικρό τμήμα του παχέος εντέρου, το αρχικό του τμήμα και ονομάζεται ελκώδης πρωκτίτιδα με ηπιότερα συμπτώματα. Καθώς η νόσος προσβάλλει μεγαλύτερα τμήματα , τα συμπτώματα γίνονται όλο και πιο έντονα. Στην ορθοσιγμοειδίτιδα η φλεγμονή εντοπίζεται στο τελικό τμήμα του παχέος εντέρου, στο ορθό και στο σιγμοειδές. Σε αυτή δημιουργούνται ανοιχτές πληγές και έλκη στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου με αποτέλεσμα τα κόπρανα να είναι σχηματισμένα και να έχουν πρόσμειξη αίματος ή βλέννας. Στην αριστερού τύπου κολίτιδα (περιφερική κολίτιδα) καταλαμβάνεται το κατιόν τμήμα του παχέος εντέρου με έντονο πόνο στην αριστερή κάτω κοιλία και αιματηρές διάρροιες. Στην εκτεταμένη κολίτιδα προσβάλλεται το εγκάρσιο κόλον μέχρι τον πρωκτό με παρόμοια συμπτώματα όπως τα παραπάνω. Όταν η νόσος καταλαμβάνει ολόκληρο το παχύ έντερο

ονομάζεται πανκολίτιδα με πολύ εντονότερα συμπτώματα όπως αιματηρές διάρροιες, πολύ έντονο πόνο, πυρετό και σύντομη απώλεια βάρους, απώλεια υγρών και θρεπτικών συστατικών. Ωστόσο σε αρκετούς ανθρώπους η νόσος είναι απειλητική για τη ζωή, καθώς μπορεί να εμφανίσουν τοξικό μεγαλόκολο, δηλαδή διάταση τμήματος ή ολόκληρου του παχέος εντέρου και να περάσουν απευθείας στην οξεία φάση με εισαγωγή στο νοσοκομείο.



2. Τύποι της ελκώδους κολίτιδας.

1.1.2 Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn ή αλλιώς κοκκιοματώδης κολίτιδα ή τοπική εντερίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του πεπτικού σωλήνα, αγνώστου αιτιολογίας, που μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού βλεννογόνου, από το στόμα ως τον πρωκτό, διατοιχωματικά χωρίς οι βλάβες να είναι συνεχείς. Συνήθως εμφανίζεται στο τελευταίο μέρος του λεπτού εντέρου, τον ειλεό και το αρχικό τμήμα του παχέος εντέρου, το τυφλό. Είναι επίσης συχνή η φλεγμονή γύρω ή μέσα από τον πρωκτό. Προκαλεί έντονη διάρροια και κοιλιακό πόνο, απώλεια βάρους, απώλεια αίματος από το ορθό, στένωση, απόφραξη, αποστήματα και συρίγγια ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου.

Την ονομασία της πήρε από Νεοϋορκέζο γιατρό Burril B. Crohn, ο οποίος το 1932 παρουσίασε μαζί με τους συνεργάτες του Gordon Oppenheimer και Leon Ginzburg έναν αριθμό ασθενών με αυτή την πάθηση.

Η νόσος του Crohn εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία, με συχνότητα όμως στα 20-30 έτη. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία αύξηση στο αριθμό των ασθενών στην Αμερική και την Ευρώπη με 44 έως 200 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους και από 8 έως 214 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους αντίστοιχα. Νέα μελέτη έδειξε ότι προσβάλλει περισσότερο τους άντρες, ωστόσο οι αριθμοί των ασθενών έχουν αυξηθεί στην Βόρεια Ευρώπη και τη Βόρειο Αμερική όπου πλέον θεωρητικά η νόσος προσβάλλει τόσο τους άντρες όσο και τις γυναίκες. Τα αίτια είναι άγνωστα, έχουν κατηγορηθεί όμως γενετικοί, ανοσολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Τα άτομα που είναι γενετικά προδιατεθειμένα έχουν κάποιο μέλος της οικογενείας τους με ιστορικό. Το κάπνισμα και οι διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως είναι οι λοιμώξεις, η έκθεση σε τοξίνες, τα διάφορα φάρμακα (NSAID) και η διατροφή αποτελούν βασικό κομμάτι στην εξέλιξη της νόσου.

Το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενή δε μπορεί να αντιμετωπίσει τη νόσο καθώς τα αντισώματα που παράγονται επιτίθενται στα ίδια αντισώματα του οργανισμού με αποτέλεσμα να δημιουργούνται στο βλεννογόνο του εντέρου βαθιές εξελκώσεις και ραγάδες με σημαντικές επιπλοκές όπως αποστήματα και συρίγγια.

Ανάλογα με το τμήμα του εντέρου που προσβάλλεται η νόσος, μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε Crohn Πεοκολικό που αφορά το 50% των περιπτώσεων και προσβάλλει τον ειλεό και το παχύ έντερο, σε ileal Crohn που αφορά το 30% και έχει να κάνει με τον ειλεό και σε κολίτιδα Crohn που αφορά το 20% και είναι δύσκολο να διαχωριστεί από την ελκώδη κολίτιδα. Τα συχνότερα συμπτώματα που εμφανίζουν οι ασθενείς είναι διάρροια, έντονος πόνος στην κοιλιά και κράμπες, απώλεια βάρους, απώλεια αίματος από το ορθό κατά περιόδους, πυρετό και συρίγγια και αποστήματα. Ωστόσο η νόσος εμφανίζει και πολλές εξωεντερικές εκδηλώσεις, κάποιες από τις οποίες αφορούν μυσκελετικές εκδηλώσεις (οστεοπενία οστεοπόρωση υπερτροφική αρθροπάθεια), δερματικές εκδηλώσεις (οζώδες ερύθημα, άφθες, γαγγραινώδες πυόδερμα, σύνδρομο sweet), ηπατικές βλάβες (πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, περιχολαγγειίτιδα), οφθαλμικές βλάβες (ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα, επιδκληρήτιδα), νεφρικές εκδηλώσεις (νεφρολιθίαση), αναιμία και διαταραχή ανάπτυξης στα παιδιά.

1.1 ΑΙΤΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΙΑ

Πολλές έρευνες έχουν διεξαχθεί για την παθογένεια των ΙΦΝΕ, αλλά ακόμα τα αποτελέσματα δεν είναι ακριβή. Γενετικοί, ανοσολογικοί, περιβαλλοντικοί και ψυχολογικοί παράγοντες φαίνεται να ευθύνονται για την κλινική τους εικόνα. Η γενετική προδιάθεση προκαλεί απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή, η έκθεση σε τοξίνες και φάρμακα να επιβαρύνουν την κατάσταση στη διάρκεια της ζωής του ατόμου.

Η διατροφή μπορεί να τροποποιήσει τη μικροχλωρίδα του εντέρου είτε προς το καλύτερο είτε προς το χειρότερο.

1.2.1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο οργανισμός σε φυσιολογικές συνθήκες έχει την ιδιότητα να καταπολεμά τα μικρόβια και τα ξένα σώματα που εισέρχονται σε αυτόν και τον απειλούν, με τη βοήθεια κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο σε αυτοάνοσες παθήσεις το ανοσοποιητικό σύστημα απορρυθμίζεται και τότε στρέφεται εναντίον του ίδιου του οργανισμού με τα αυτοαντισώματα να εναντιώνονται στους ιστούς και στα όργανα του οργανισμού και όχι στα ξένα αντιγόνα. Η χλωρίδα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στη νόσο του Crohn, η ανισορροπία των κυτοκινών μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνη για την εξέλιξη της νόσου. Μεγάλο ρόλο παίζει η λειτουργία των λεμφοκυττάρων στην εξέλιξη της νόσου. Τα ώριμα CD4⁺ χωρίζονται σε υποσύνολα T- βοηθητικών κυττάρων, Th1 και Th2 κυττάρων. Οι κυτοκίνες Th1 κυριαρχούν στη νόσο του Crohn, ενώ οι Th2 στην ελκώδη κολίτιδα. Οι ειδικές κυτοκίνες Th1 παράγουν την IL-2 και την ιντερφερόνη IFN-γ και θεωρούνται σημαντικές για την κυτταρική ανοσία εναντίον ενδοκυτταρικών μικροοργανισμών, ενώ τα κύτταρα Th2 παράγουν IL-4, IL-5 και IL-10. Τα στοιχεία δείχνουν πως η αντίσταση των T κυττάρων κατά της απόπτωσης είναι ο σημαντικός παράγοντας της παρατεταμένης και ανούσιας συσσώρευσης T-κυττάρων στον οργανισμό, με τη δημιουργία χρόνιας φλεγμονής στον εντερικό βλεννογόνο.

Μετά από μεγάλη σειρά ερευνών ανακαλύφθηκε ότι τα T-βοηθητικά κύτταρα (Th17) και τα έμφυτα λεμφικά κύτταρα (ILCS) επηρεάζουν αρνητικά τη νόσο με τα Th17 κύτταρα να θεωρούνται ο κύριος παθογόνος παράγοντας. Μία πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η παραγωγή της ιντερλεκίνης-17 (IL17) από τα T- βοηθητικά κύτταρα (Th17) εμφανίζει κολίτιδα και τα λεμφικά κύτταρα (ILCS) σχετίζονται με εμφάνιση της νόσου. Τα παθογόνα ILC-3 είναι υπεύθυνα για την παραγωγή μίας σειράς παθογόνων IL-23, IL-17, IL-22. Η δράση των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων είναι ισχυρότερη από τη δράση των T- κατασταλτικών. Τα T-βοηθητικά κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε Th17 κύτταρα όταν αλληλοεπιδρούν με διάφορους φλεγμονώδεις μεσολαβητές στο έντερο και να παράγουν πολλές κυτοκίνες. Η οικογένεια κυτοκινών IL-1 που προέρχεται από μονοκύτταρα και μακροφάγα προάγει τη φλεγμονή στις ΙΦΝΕ. Η IL-1β εμφανίζεται στην ελκώδη κολίτιδα καθώς εκφράζεται στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Η IL-18 είναι επίσης μέλος της οικογένειας της IL-1 και είναι αυξημένη στο βλεννογόνο των ασθενών με Νόσο του Crohn. Ένα άλλο μέλος της οικογένειας IL-1 είναι η IL-33 η οποία δρα προστατευτικά στο επιθήλιο διεγείροντας την έκκριση βλέννας και ρυθμίζει την έκφραση της IL-5 και IL-13 ως μέρος της απόκρισης της Th2. Η IL-33 βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και η IL-6 παίζει κύριο ρόλο στην παθογένεση των εντεροπαθειών αλλά και στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η IL-6 και ο διαλυτός υποδοχέας της βρέθηκαν αυξημένοι σε

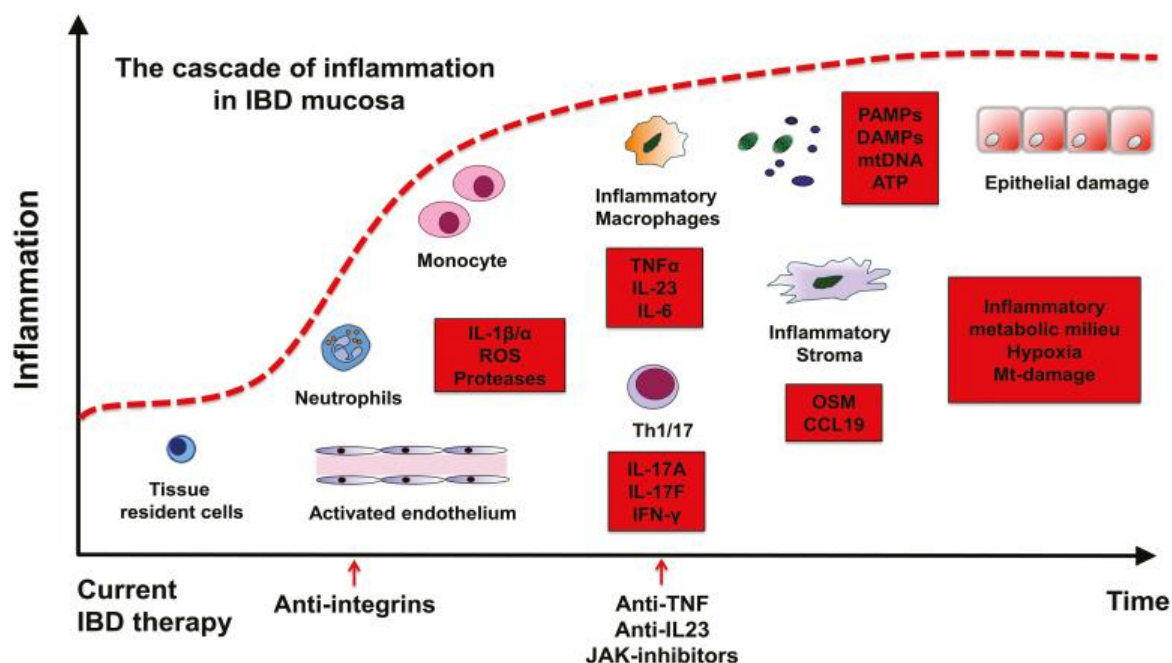
ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Η IL-10 είναι μία ανοσοκατασταλτική κυτοκίνη η οποία δρα προστατευτικά στις ΙΦΝΕ και βρίσκεται αυξημένη στα Τ κύτταρα του βλεννογόνου των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και στον ορό ασθενών με νόσο του Crohn. Η μείωση της ρύθμισης της κυτοκίνης IL-10 αυξάνει τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου του Crohn.

Το έντερο υφίσταται αλλαγές στο μικροβίωμα, προκαλώντας τη λεγόμενη δυσβίωση στο έντερο και αλλαγές στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, με την εμφάνιση κυτοκινών (IL-1 από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, IL-10, IL-18, IL-13, IL-33) και χημειοκινών (IL-8, πρωτεΐνη MCP, χημειοκίνη CCL), με αποτέλεσμα να δημιουργούνται βλάβες στο παχύ έντερο με κυτταρική διήθηση και καταστροφή των ιστών. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α), είναι μία βασική κυτοκίνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ, αυξάνει την έκφραση της IL-1β, IL-6, IL-33, IL-17 και ILC-3. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ βρίσκονται αυξημένα επίπεδα TNF-α στον ορό κάνοντας την κλινική εικόνα πιο σοβαρή. Η χορήγηση θεραπείας με αντι-TNF φάρμακα δρουν κατά του παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF και βοηθούν στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Ωστόσο το ποσοστό θεραπείας με αντι-TNF φάρμακα δεν είναι πολύ μεγάλο και οι μελέτες χρίζουν μεγαλύτερης διερεύνησης.

Ο ρόλος των Τ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (Treg Cells, TGF-β, IL-10) παίζει κύριο ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης και της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού στη φλεγμονή. Ρυθμίζουν την έκφραση της αυτοανοσίας και καταστέλλουν τα αυτοαντιδραστικά Τ λεμφοκύτταρα. Λόγω των μεταλλάξεων της IL-10 που υφίστανται τα εντερικά κύτταρα και η απώλεια αυτής στις εντεροπάθειες διαφοροποιεί τη σωστή λειτουργία των Treg κυττάρων με αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία στις ΙΦΝΕ και την επαγωγή της φλεγμονής. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ποντίκια αποδείχθηκε ότι τα κύτταρα Treg καταστέλλουν τη φλεγμονή στον εντερικό βλεννογόνο και δρουν κατά της κολίτιδας μέσω της καταστολής της απόκρισης Th17. (Geem D, Harusato A, Flannigan K, Denning TL. *Harnessing regulatory T cells for the treatment of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis.*)

Τα άτομα με ΙΦΝΕ εμφανίζουν αντισώματα έναντι του ίδιου τους του οργανισμού συγκεκριμένα του γαστρεντερικού βλεννογόνου, καταστρέφοντας τους ιστούς του εντέρου. Ο οργανισμός εξασθενεί με αποτέλεσμα να μη μπορεί να αντιμετωπίσει την ασθένεια χωρίς τη χρήση φαρμάκων. Ο ανοσολογικός παράγοντας είναι σημαντικός για την εξέλιξη της νόσου. Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ο παθογόνος ρόλος των Th17 κυττάρων και των ILC για τη θεραπεία της νόσου και να μελετηθεί περαιτέρω. Τα ILC κύτταρα έχουν την ίδια περίπου λειτουργία με τα Th17 κύτταρα στον εντερικό βλεννογόνο των ασθενών με ΙΦΝΕ. Η εξέταση και η μελέτη της δράσης του ILC παράγοντα στην ανοσία του εντέρου θα μπορούσε να βελτιώσει τη θεραπεία των ασθενών με νόσους του εντέρου. Οι νέες θεραπείες βασίζονται στην εξουδετέρωση μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν στη

μείωση αυτών των κυτοκινών και τους υποδοχείς τους. Σε ποντίκια παρατηρήθηκε ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα και κυρίως η θεραπεία με αντισώματα IL-21 κατά των ιντερλεκινών IL-12/IL-23, μείωσαν τη διήθηση των T λεμφοκυττάρων του παχέος εντέρου, εξάλειψαν την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών και βελτίωσαν τη σοβαρότητα της κολίτιδας.



3. Η διαδικασία της φλεγμονής στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου. Τα ουδετερόφιλα δέχονται απόπτωση, ακολουθεί η παραγωγή κυτοκινών και ιντερλεκινών. Τα μακροφάγα αντιμετωπίζουν τη φλεγμονή καθαρίζοντας τα υπολείμματα και παράγουν αυξητικούς παράγοντες και μεσολαβητές που παρέχουν υποστήριξη στους ιστούς. (*Inflamm Bowel Dis.* 2020 Aug; 26(8): 1131–1143. Published online 2020 Mar 31. doi: 10.1093/ibd/izaa045)

1.2.2 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πολλές έρευνες έχουν δείξει πως οι φλεγμονώδεις εντεροπάθειες έχουν γενετικό υπόβαθρο. Στα άτομα τα οποία ένας από τους δύο γονείς έχουν τη νόσο, είναι πιο πιθανό να την εμφανίσουν σε οποιαδήποτε ηλικία στη ζωή τους. Περίπου το 10%-15% των ασθενών έχουν κάποιον συγγενή πρώτου βαθμού που πάσχει από Ελκώδη Κολίτιδα ή Νόσο του Crohn, ενώ στα μονοζυγωτικά δίδυμα ο κίνδυνος είναι εξίσου ο ίδιος.

Η γονιδιωματική έρευνα έδειξε ότι διάφορα γονίδια της εντερικής χλωρίδας προκαλούν την έκφραση του mRNA του ξενιστή. Οι άνθρωποι μπορούν να κληρονομήσουν κάποια από τα εντερικά βακτήρια

που προκαλούν την ασθένεια της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn. Τα εντερικά βακτήρια στην παιδική μας ηλικία παίζουν σημαντικό ρόλο για την εξέλιξη της ζωής μας. Σε μία μελέτη που έγινε σε Πανεπιστήμιο της Μινεσότα από τον Knights σε συνεργασία με ερευνητές του Harvard και συνεργασία με το Πανεπιστήμιο του Τορόντο και το Ιατρικό κέντρο του Πανεπιστημίου του Groningen, εξέτασαν 474 ασθενείς με ΙΦΝΕ από διάφορες χώρες στην Αμερική, συλλέγοντας δείγματα από το DNA των εντερικών τους βακτηριδίων σε διάστημα περίπου δύο ετών. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν μικρότερη βιοποικιλότητα βακτηρίων στο έντερο και διαπιστώθηκε ότι οι εντερικές νόσοι σε μεγάλο βαθμό οφείλονται στην κληρονομικότητα. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες και μεγαλύτερη κατανόηση της ανθρώπινης γενετικής για να διευκρινιστεί πλήρως η κληρονομικότητα της νόσου.

Σε μία νεότερη έρευνα του Richard Flavell στο Yale University έδειξαν ότι από τα τρισεκατομμύρια βακτήρια που υπάρχουν στο εντερικό μικροβίωμα, λίγα είναι τα είδη των βακτηρίων που επηρεάζουν την ευαισθησία του ατόμου στην εξέλιξη της νόσου. Αυτός και η ομάδα του επιβεβαίωσαν μία συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων IgA ανοσοσφαιρίνης και φλεγμονωδών αντιδράσεων στο έντερο. Στο πείραμά τους συνέλεξαν από τους ασθενείς «καλά» και «κακά» βακτήρια του εντέρου και τα μεταμόσχευσαν σε ποντίκια. Το αποτέλεσμα ήταν ότι στα υγιή ποντίκια δε δημιουργήθηκε φλεγμονή, ενώ στα ποντίκια με προδιάθεση για εντερικές παθήσεις παρουσίασαν άμεσα φλεγμονή.

1.2.3 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες προσθέτουν έναν ακόμα σημαντικό παράγοντα για την κατανόηση της παθογένειας των ΙΦΝΕ, ωστόσο δε μπορούν να συμβάλουν ως μοναδική αιτία της νόσου. Ο δυτικός τρόπος ζωής μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνος για την εμφάνιση των ΙΦΝΕ. Τα τελευταία χρόνια τα περιστατικά της νόσου του Crohn και της Ελκώδης Κολίτιδας έχουν αυξηθεί σε αστικές βιομηχανικές περιοχές. Ο ανθρώπινος οργανισμός επηρεάζεται από το περιβάλλον γύρω του και από τις συνήθειες που υιοθετεί. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως αντιβιοτικά φάρμακα, τα αντισυλληπτικά φάρμακα, η απουσία θηλασμού κατά τη βρεφική ηλικία και το αποστειρωμένο περιβάλλον από την παιδική ηλικία, τα χημικά, τα απορρυπαντικά, η ακτινοβολία και γενικότερα η μόλυνση του περιβάλλοντος αποδιοργανώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Η ατμοσφαιρική ρύπανση στις αστικές περιοχές σχετίζεται με υψηλότερη επίπτωση στις ΙΦΝΕ. Έπειτα το πρότυπο της δυτικής διατροφής, το κάπνισμα, η έλλειψη της φυσικής δραστηριότητας είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες για την εμφάνιση εντερικών νόσων. Ωστόσο σε συνδυασμό με τη γενετική προδιάθεση του οργανισμού να αναπτύξει τη νόσο, τα πράγματα γίνονται πιο σοβαρά.

1.2.3 α) Η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων από τη βρεφική και παιδική ηλικία.

Η δημιουργία της εντερικής μικροχλωρίδας σχετίζεται άμεσα με το περιβάλλον της γέννησης. Τα τελευταία χρόνια επικρατεί αύξηση στην εγκυμοσύνη με καισαρική τομή. Μωρά που γεννιούνται με καισαρική τομή αποκτούν πιο ευαίσθητη εντερική μικροχλωρίδα, τύπου δέρματος, ενώ μωρά που γεννιούνται κολπικά αποκτούν κολπική μικροχλωρίδα, η οποία αποδεικνύεται πιο ανθεκτική. Σε μία έρευνα που συμμετείχαν παιδιά 7 ετών φάνηκε ότι όσα από αυτά γεννήθηκαν με καισαρική είχαν στον εντερικό τους βλεννογόνο λιγότερα κλωστηρίδια. Κάποιες άλλες μελέτες από τη Γερμανία έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, με τη μία μελέτη να αποδεικνύει ότι η πρόωρη εγκυμοσύνη μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση ΙΦΝΕ και μία άλλη να αμφισβητεί αυτό το αποτέλεσμα. Σε μελέτη που έγινε στο εθνικό μητρώο ατόμων στη Δανία φάνηκε ότι η γέννα με καισαρική τομή σχετίζεται με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ, από την ηλικία των 36 ετών, ενώ σε αντιπαράθεση έρχεται μία έρευνα από τη Νορβηγία από το ιατρικό μητρώο γεννήσεων (Norwegian Medical Birth Registry) όπου μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΙΦΝΕ δεν είχαν γεννηθεί με καισαρική τομή. Ο θηλασμός επίσης απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα με διαφορετικά αποτελέσματα και απόψεις σχετικά με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ. Μελέτη που διεξήχθη στη Βόρειο Γαλλία έδειξε ότι ο θηλασμός μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση Νόσου του Crohn. Σε μετανάλυση που έγινε το 2009 φάνηκε ότι ο θηλασμός έχει προστατευτική δράση τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στη νόσο του Crohn. Μία Σλοβακική μελέτη έδειξε ότι ο θηλασμός κάτω από 6 μήνες αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn. Η πιο τεκμηριωμένη έρευνα που έγινε στην Ασία, αποδεικνύοντας ότι ο θηλασμός για περισσότερο από δώδεκα μήνες μειώνει την εμφάνιση νόσου του Crohn και ελκώδους κολίτιδας και αποτρέπει την περίπτωση χειρουργικής επέμβασης. Παρόλα αυτά όμως οι έρευνες συνεχίζονται πάνω στο κομμάτι του θηλασμού και της γέννησης με καισαρική τομή στην εμφάνιση διάφορων ασθενειών.

Μετά από πολλές έρευνες δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο εμβολιασμός στη βρεφική και παιδική ηλικία σχετίζεται με εμφάνιση των ΙΦΝΕ. Εμβόλια όπως της διφθερίτιδας, του τέτανου, της ανεμοβλογιάς, της ηπατίτιδας, της πολιομυελίτιδας, ευλογίας, ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας δεν έτρεχαν κανένα κίνδυνο στην εμφάνιση εντεροπαθειών.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει μελέτες που θίγουν το θέμα της υγιεινής και του αποστειρωμένου περιβάλλοντος για την εμφάνιση διάφορων ασθενειών και την αλλαγή ισορροπίας στο μικροβίωμα. Η μειωμένη μικροβιακή έκθεση και το αποστειρωμένο περιβάλλον από τη βρεφική και παιδική ηλικία αδρανοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα και την ανοσολογική απόκριση σε μελλοντικές ασθένειες. Ο οργανισμός είναι κατασκευασμένος να αντιμετωπίζει τα ξένα μικρόβια και τους μικροοργανισμούς που εισέρχονται σε αυτόν, με αποτέλεσμα η στέρηση ξένων σωμάτων σε αυτόν να αποβεί καταστρεπτική. Στις ΙΦΝΕ παρατηρείται ευαισθητοποίηση του εντερικού βλεννογόνου με

αποτέλεσμα το άτομο να εμφανίσει κάποια στιγμή στη ζωή του κάποια ανωμαλία στο γαστρεντερικό. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έχουν αποβεί αντιφατικά και ασταθής λόγω των πολλών συνδυαστικών παραγόντων και όχι ενός μεμονωμένου. Η κατάσταση του κάθε ασθενή είναι εντελώς διαφορετική και αυτό κάνει την επιστημονική κοινότητα να αμφιταλαντεύεται ανάμεσα σε πολλές έρευνες και πειράματα.

1.2.3. β) Το κάπνισμα.

Το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα που ευθύνεται στην εμφάνιση και υποτροπή των ΙΦΝΕ. Όπως είναι γνωστόν έχει κατηγορηθεί για την υποτροπή πολλών ασθενειών, καθώς τροποποιεί την εντερική βλέννα, δημιουργεί απόπτωση κυττάρων, αυξάνει την έκφραση κυτοκινών και προκαλεί μικροθρομβώσεις εντερικών αγγείων. Σε μελέτες διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα επηρεάζει και τις δύο νόσους τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες. Ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις το κάπνισμα προστατεύει από την ελκώδη κολίτιδα, ο θετικός μηχανισμός δράσης του όμως μένει αδιευκρίνιστος. Στη νόσο του Chron το κάπνισμα επιβαρύνει την κατάσταση. Η διακοπή του καπνίσματος βελτιώνει την κατάσταση σε χρονικό διάστημα ενός έτους.

Καπνιστές με νόσο του Crohn είναι πιο επιρρεπείς σε στενώσεις, συρίγγια, εισαγωγές σε νοσοκομείο και σε χειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο οι μελέτες για τη σχέση καπνίσματος και ελκώδους κολίτιδας έχουν μικτά αποτελέσματα. Σε καπνιστές με ελκώδη κολίτιδα συνταγογραφήθηκαν λιγότερα στεροειδή, παρουσιάστηκαν λιγότερες νοσηλείες και χαμηλότερα ποσοστά κολεκτομής, τη στιγμή που μία άλλη σειρά 16 μελετών έδειξε ότι το κάπνισμα δεν άλλαξε την πορεία της νόσου προς το καλύτερο.

1.2.3 γ) Τα φάρμακα, τα αντιβιοτικά και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα στο μικροβίωμα.

Η χρόνια χρήση κάποιων φαρμάκων όπως είναι τα αντισυλληπτικά, τα αντιβιοτικά και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη επηρεάζουν το μικροβίωμα προκαλώντας δυσβίωση, μείωση της σταθερότητας και της ποικιλομορφίας των φυσιολογικών βακτηρίων του γαστρεντερικού και ανισορροπία στην αλληλεπίδραση του γαστρεντερικού με το ανοσοποιητικό σύστημα. Σε μία μελέτη που συμμετείχαν ασθενείς με ήπια κατάσταση ΙΦΝΕ, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση παρακεταμόλης, ασπιρίνη και νιμεσουλίδης δεν είχε αρνητική επίπτωση στη νόσο. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) παρουσίασαν υποτροπή της νόσου στο 28%, με συμπτώματα που ξεκινούν λίγες ημέρες μετά τη χορήγηση των φαρμάκων. Η από του στόματος λήψη αντισυλληπτικών φαρμάκων

αποτελεί παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση τόσο ελκώδης κολίτιδας όσο και νόσου του Crohn, ωστόσο όσο υπάρχει ήδη η νόσος η ορμονική αντισύλληψη δεν είναι επικίνδυνη.

1.2.3 δ) Διατροφικοί παράγοντες.

Η διατροφή παίζει σπουδαίο ρόλο στην εμφάνιση των ΙΦΝΕ. Οι επιπτώσεις των τροφών στην υγεία δεν είναι ακριβείς λόγω της δυσκολίας στην ακρίβεια σύλληψης της τροφής όσο και της διάφορες επιδράσεις μεταξύ των τροφών. Η διατροφή επηρεάζει τη σύνθεση μικροβίων στο έντερο και δημιουργεί ένα υπόστρωμα για τη μικροβιακή σύνθεση μεταβολιτών του εντερικού βλεννογόνου. Όσον αφορά τις διατροφικές συνήθειες για την εμφάνιση της νόσου, έχουν αποδειχθεί πολλές μελέτες ότι η δυτικού τύπου διατροφή επηρεάζει αρνητικά το γαστρεντερικό σύστημα. Η χρόνια και υπερβολική κατανάλωση σε κορεσμένα και ζωικά λιπαρά, ζάχαρη, ραφινάρισιμους και επεξεργασμένους υδατάνθρακες, το αλκοόλ και κάπνισμα, τα βαρέα μέταλλα, οι ορμόνες, τα φυτοφάρμακα και η ελάχιστη κατανάλωση φυτικών ινών, φρούτων, λαχανικών και καλών λιπαρών (ωμέγα-3), είναι λίγες από τις πολλές διατροφικές συνήθειες που προσβάλλουν το γαστρεντερικό. Στην κόκκινη γραμμή επίσης βρίσκονται τα διαιτητικά λίπη, η γλουτένη, οι μαλτοδεξτρίνες και οι γαλακτωματοποιητές. Η υπερβολική κατανάλωση κρέατος (ζωικές πρωτεΐνες και γαλακτωματοποιητές), έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση της ελκώδης κολίτιδας.

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ τρέφουν μεγάλο κίνδυνο για θερμιδικό υποσιτισμό εξαιτίας της φλεγμονής του εντέρου, καθώς παρουσιάζουν δυσαπορρόφηση από το λεπτό έντερο σε πρωτεΐνες, ηλεκτρολύτες, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Στη νόσο του Crohn το άτομο διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπάρκειας κάποιων βιταμινών και μετάλλων λόγω εκτεταμένης φλεγμονής σε διάφορα μέρη του πεπτικού σωλήνα και συγκεκριμένα του λεπτού εντέρου, όπου και γίνεται η απορρόφηση, με αφαίρεση μεγάλο τμήμα του γαστρεντερικού. Τα άτομα με ελκώδη κολίτιδα έχουν μικρότερο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμινών και μετάλλων, ωστόσο παρουσιάζουν απώλεια σε σίδηρο, υγρά και ηλεκτρολύτες με αφαίρεση τμήματος ή ολόκληρου του παχέους εντέρου. Στη νόσο του Crohn ανάλογα με το τμήμα του εντέρου που έχει προσβληθεί ή έχει αφαιρεθεί χορηγούνται βιταμίνη Β12, Α, D, Ε, Κ φυλλικό οξύ, μαγνήσιο, κάλιο, ασβέστιο, ψευδάργυρος. Στην ελκώδη κολίτιδα συμπληρώματα φυλλικού, μαγνησίου, ασβεστίου, σιδήρου, καλίου δίνονται ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης, αιμορραγία και διάρροια. Τα προβιοτικά είναι μικροοργανισμοί που επίσης έχουν αποδειχθεί καλοί σύμμαχοι του εντέρου, καθώς προστατεύουν το μικροβίωμα και βοηθούν στην καλύτερη διάσπαση των τροφών και απορρόφησή τους από τον οργανισμό, ωστόσο δε μπορούν να θεωρηθούν ως θεραπεία παρά ως συμπληρώματα στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια η επιστήμη εξετάζει το ρόλο των λιπαρών οξέων, συγκεκριμένα των ω-3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη και θεραπεία των ΙΦΝΕ. Οι μελέτες της European Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC] Study and the Nurse's Health Study (NH) έδειξαν ότι η κατανάλωση λινολεϊκού οξέος [ω-6 PUFA] που βρίσκεται στο κόκκινο κρέας σε έλαια και μαργαρίνη σχετίζονται με την εμφάνιση και επιδείνωση των ΙΦΝΕ και αντίστοιχα η κατανάλωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων [n-3 PUFA] εικοσιδυοεξανοϊκού οξέος προστατεύουν από την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Η μελέτη NH σε νοσοκόμες, επιβεβαίωσε ότι ο συνδυασμός κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων με φυτικές ίνες φρούτα και λαχανικά έδινε 40% λιγότερες πιθανότητες να διαγνωσθούν με νόσο του Crohn, αν και δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση για την ελκώδη κολίτιδα. Τα πολυακόρεστα μακράς αλυσού ω-3 λιπαρά οξέα ρυθμίζουν τη φλεγμονή, μειώνουν τις κυτοκίνες και το NF-kB που προάγουν τη φλεγμονή, αυξάνουν την έκφραση της MGST1 πρωτεΐνης που λειτουργεί προστατευτικά, μειώνουν τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και τα τριγλυκερίδια και βοηθούν στην καλύτερη κυκλοφορία του αίματος. Πέρα από τα οφέλη που προσδίδουν στις εγκεφαλικές και καρδιαγγειακές παθήσεις, το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και δεκαεξαενοϊκό οξύ (DHA) που περιέχονται κυρίως στα ψάρια, έχουν αντιφλεγμονώδη ιδιότητες και σε αυτοάνοσα νοσήματα.

Οι Devkota και οι συνεργάτες του απέδειξαν πως η διαίτα μπορεί να αλλάξει την εντερική μικροβίωση να προάγει τη φλεγμονή και να προκαλέσει ΙΦΝΕ με πειράματα που έκαναν σε ποντίκια. Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει πως το κόκκινο κρέας και τα ω-6 λιπαρά οξέα έχουν μεγάλη επίπτωση στις ΙΦΝΕ. Τα αποτελέσματα των μελετών που διεξήχθησαν στην Ιαπωνία με 22 περιπτώσεις χορτοφάγων περίπου για 2 χρόνια, συσχέτισαν την χορτοφαγική διατροφή με ζωικά παράγωγα (γάλα, αυγά, ψάρια μία φορά την εβδομάδα και κρέας μία φορά στις 2 εβδομάδες) με την άφεση της νόσου. Το ασβέστιο και η βιταμίνη D είναι σημαντικά για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ όχι μόνο για την καλή λειτουργία των οστών αλλά και γιατί έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Σε μελέτη όπου ασθενείς χορηγήθηκαν βιταμίνη D, παρουσίασαν λιγότερες πιθανότητες να υποστούν χειρουργική επέμβαση. Τα ωμέγα 3 λιπαρά οξέα (PUFAS) και τα προβιοτικά έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, βελτιώνουν την κατάσταση του βλεννογόνου και διατηρούν την ύφεση της νόσου. Ωστόσο τα δεδομένα είναι ακόμα υπό έρευνα τόσο για τα προβιοτικά όσο και για τα ωμέγα 3 λιπαρά.

Η διαίτα με συγκεκριμένους υδατάνθρακες, η οποία περιορίζει αυστηρά τα σιτηρά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα επεξεργασμένα σάκχαρα έχει κερδίσει το ενδιαφέρον στην ιατρική κοινότητα, χρειάζεται όμως περισσότερη έρευνα.

Πολλοί ασθενείς αποφεύγουν να τρώνε πολύ, λόγω της ανακούφισης που τους προσφέρει η αίσθηση ότι είναι νηστικοί. Στην περίπτωση υποτροπής της νόσου παρουσιάζεται έλλειψη σε πολλά θρεπτικά συστατικά που αναπληρώνονται μέσω της εντερικής διατροφής (EEN) με στοιχειακές, ημι-στοιχειακές και πολυμερείς δίαιτες. Η παρεντερική διατροφή (TPN) χορηγείται σε ασθενείς με

σοβαρή υποτροπή της νόσου λόγω της δυσλειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος. Η εντερική και παρεντερική διατροφή έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν διατήρηση της ύφεσης των ΙΦΝΕ, καθώς παρέχουν όλα τα θρεπτικά συστατικά και ρυθμίζουν τις μεταβολικές λειτουργίες.

Μετά από τη διεξαγωγή εννέα μελετών, μικρόβια στα τρόφιμα όπως το καμπυλοβακτηρίδιο (cambylobacter) που βρίσκεται σε ωμά μολυσμένα τρόφιμα και η σαλμονέλα (Salmonella), συνδέονται με ανάπτυξη ΙΦΝΕ τον πρώτο χρόνο μετά τη λοίμωξη. Η Escherichia Coli είναι πιο διαδεδομένη σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

1.2.5 ΨΥΧΟΣΩΜΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας ο οποίος έχει προβληματίσει τους ειδικούς είναι η επίδραση των ψυχολογικών προβλημάτων στις νόσους του εντέρου. Ο εγκέφαλος και το γαστρεντερικό σύστημα επικοινωνούν μεταξύ τους μέσα από ένα δίκτυο νευρώνων. Όταν το άτομο έχει άγχος, στρες, θυμό, έντονα αρνητικά συναισθήματα μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση και την επιδείνωση πολλών παθήσεων που εκδηλώνονται σε διάφορα σημεία του σώματος, κυρίως στο γαστρεντερικό (όπως πολύ κοινό είναι το Σύνδρομο Ευερέσθιτου Εντέρου). Το έντερο από την εποχή του Ιπποκράτη έχει χαρακτηριστεί ως «δεύτερος εγκέφαλος» που κατέχει το δικό του ανεξάρτητο νευρικό σύστημα.

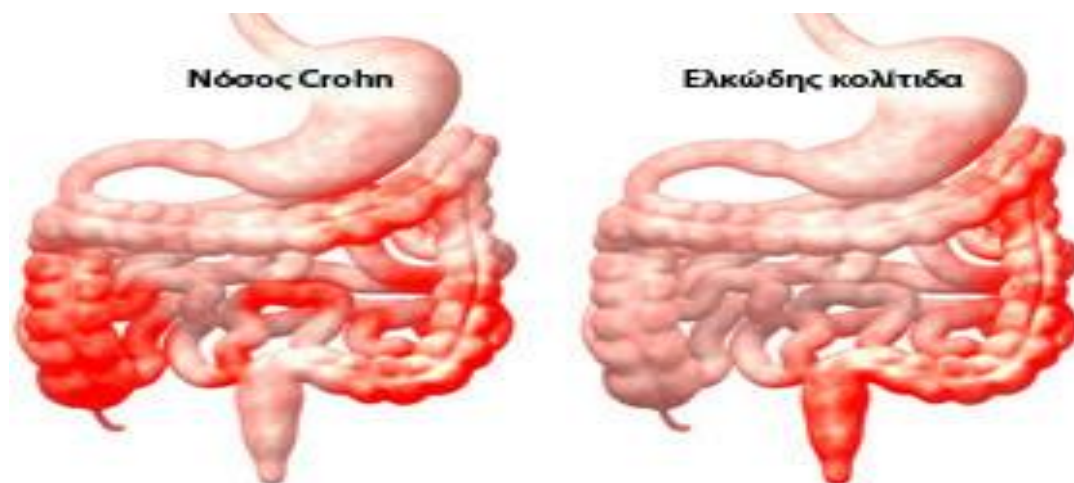
Η σχέση που υπάρχει μεταξύ ψυχολογίας και ΙΦΝΕ είναι αμφίδρομη. Η δράση του υποσυνείδητου είναι τόσο ισχυρή που μπορεί να επιδρά στο φυσικό σώμα, χωρίς να το αντιλαμβάνεται το συνειδητό μέρος του εγκεφάλου. Το άγχος, το στρες και η κατάθλιψη δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση των ΙΦΝΕ, μπορούν όμως να επιδεινώσουν την πορεία στην ήδη υπάρχουσα νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Είναι δύσκολο να εξακριβωθεί εάν μία ψυχιατρική πάθηση είναι παράγοντας κινδύνου για την έναρξη της συγκεκριμένης νόσου. Από την άλλη, η ύπαρξη της νόσου εμφανίζει υψηλά ποσοστά άγχους και κατάθλιψης στον ασθενή με ΙΦΝΕ. Η ανακούφιση από τα έντονα συμπτώματα της νόσου που προσφέρει στους ασθενείς η αποχή από το φαγητό, οδηγεί στην αποφυγή κατανάλωσης γευμάτων πλούσιων σε θρεπτικά συστατικά για τον ασθενή. Ο συνειρμός αυτός έχει ως αποτέλεσμα ο εγκέφαλος του ασθενή να αρνείται να καταναλώσει μία συγκεκριμένη ποσότητα και ένα συγκεκριμένο είδος τροφής λόγω της κακής ανάμνησης των έντονων συμπτωμάτων στο γαστρεντερικό τους σύστημα. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν τις τροφές που τους προτείνονται και να συνεργάζονται με έναν κλινικό διατροφολόγο και έναν επαγγελματία ψυχικής υγείας. Η κακή ψυχολογία του ατόμου δεν είναι υπεύθυνη αποκλειστικά για την εμφάνιση και επιδείνωση των νόσων αυτών, ωστόσο σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες μπορεί να υποτροπιάσει τη νόσο των ασθενών όταν αυτοί βρίσκονται ήδη σε κατάσταση

ύφεσης. Παρόλα αυτά το θέμα των ψυχολογικών παραγόντων στις ΙΦΝΕ χρίζει περισσότερη διερεύνηση.

Τα τελευταία χρόνια οι ειδικοί συνιστούν την ψυχοθεραπεία σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, είτε ατομικά είτε σε μικρά γκρουπ (group therapy). Η ενασχόληση με μία καινούρια δραστηριότητα, όπως τα καλλιτεχνικά, ο χορός, η σωματική άσκηση, μπορούν να δράσουν θετικά στην ψυχολογία του ασθενούς, καθώς μέσα από τη συγκέντρωση του ασθενή σε μία συγκεκριμένη δραστηριότητα, βοηθάει την έκκριση «χαρούμενων» ορμονών στο σώμα. Σημαντική επίδραση στη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα μπορεί να έχουν οι εναλλακτικές θεραπείες που δρουν έμμεσα στο υποσυνείδητο, όπως ο διαλογισμός, οι σωματικές ασκήσεις γιόγκα, η ύπνωση, το ρέικι και η ρεφλεξολογία. Παρόλο που έχουν διεξαχθεί αρκετές έρευνες για τη δράση αυτών των εργαλείων σε διάφορες ασθένειες, δεν υπάρχουν αρκετά επιστημονικά δεδομένα πάνω στο κομμάτι της δράσης του υποσυνείδητου στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου.

1.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα της Νόσου του Crohn και της Ελκώδους Κολίτιδας παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες με κυριότερες τον κοιλιακό πόνο και τη διάρροια. Στην Ελκώδη Κολίτιδα προσβάλλεται ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου, συγκεκριμένα του ορθού και μπορεί να επεκταθεί σε όλο το παχύ έντερο. Στη νόσο του Crohn η φλεγμονή εμφανίζεται σε οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, προσβάλλει συνήθως το λεπτό έντερο στο σημείο του τελικού ειλεού και από εκεί μπορεί να επεκταθεί σε άλλα τμήματα του λεπτού και παχέος εντέρου.



4. Η κλινική εικόνα στη Νόσο του Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα. Η νόσος του Crohn επεκτείνεται διατοχωματικά σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού, ενώ η Ελκώδης Κολίτιδα μόνο στο παχύ έντερο.

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων εξαρτάται από την έκταση της φλεγμονής στο έντερο του ασθενή και το βαθμό ενεργότητας της νόσου. Εκτός από τη φλεγμονή του εντέρου, στις ΙΦΝΕ εμφανίζονται και διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις όπως:

- Οφθαλμικές εκδηλώσεις όπως ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα.
- Ηπατικές εκδηλώσεις όπως πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, περιχολαγγειίτιδα).
- Μυοσκελετικές εκδηλώσεις όπως αρθρίτιδα, οστεοπόρωση.
- Δερματικές εκδηλώσεις όπως στοματικές άφθες, ψωρίαση, οζώδες ερύθημα, γαργρινώδες πυόδερμα.
- Ηπατικές εκδηλώσεις , όπως παγκρεατίτιδα.
- Νευρολογικές παθήσεις , όπως πολυνευροπάθεια.

5. Μερικές σοβαρές εκδηλώσεις βρίσκονται στον παρακάτω πίνακα:

	N. Cronh	E.Κολίτιδα
Διάρροια	89,5	96,4
Πόνος	86,9	81,3
Αίμα	27,3	89,3
Απώλεια βάρους	59,6	38,4
Ανορεξία	18,7	11,2
Ναυτία	28,1	6,3
Εμετός	20,2	4,5
Απόστημα	25,8	3,6
Συρίγγια	39,3	3,6
Δερματικές εκδηλώσεις	14,2	15,2
Αρθραλγίες	29,2	27,7

Η χρόνια ενεργή φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αιμορραγία, τοξικό megacolon, διάτρηση του εντέρου, συρίγγια και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις καρκίνο του εντέρου. Μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν παρενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή με αποτέλεσμα η νόσος να υποτροπιάσει και ο ασθενής να τρέφεται με εντερική ή παρεντερική διατροφή.

1.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η διάγνωση γίνεται με τη λήψη του ιστορικού του ασθενή και με ερωτηματολόγιο βασιζόμενο πάνω στις κλινικές εκδηλώσεις. Αφού ο θεράπων ιατρός διαβάσει το ιστορικό και το ερωτηματολόγιο του ασθενή ακολουθεί μία σειρά εργαστηριακών εξετάσεων όπως αιματολογικές εξετάσεις για τυχόν ύπαρξη αναιμίας και λήψη κοπράνων για τον εντοπισμό ύποπτων παράσιτων. Αφού γίνουν τα παραπάνω ακολουθούν ενδοσκοπικές εξετάσεις όπως η κολonosκόπηση, η ενδοσκοπική κάψουλα και η γαστροσκόπηση σε περίπτωση υποψίας ύπαρξης νόσου του Crohn. Η γαστροσκόπηση και η μαγνητική εντερογραφία MRI βοηθάνε στον πλήρη έλεγχο του λεπτού εντέρου για να διευκρινιστεί ποια περιοχή φλεγμαίνει περισσότερο.

Η θεραπεία της νόσου είναι μία πολύπλευρη και περίπλοκη προσέγγιση. Πολλές φορές τα φάρμακα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά, ωστόσο δεν έχει επιτευχθεί η πλήρης αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ αλλά η διατήρηση της ύφεσης της νόσου και η μείωση των έντονων συμπτωμάτων. Τα κύρια φάρμακα είναι τα αντιφλεγμονώδη (σαλικυλικά, κορτιοστεροειδή), ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη), αντιβιοτικά (μετρονιδαζόλη), βιολογικοί παράγοντες και ανοσοτροποποιητικά. Σε διάφορες περιπτώσεις ο ασθενής λαμβάνει στοιχειακές ημι-στοχειακές και πολυμερικές δίαιτες με εντερική και παρεντερική διατροφή, συμπληρώματα διατροφών όπως βιταμίνες και ιχνοστοιχεία εξαιτίας της δυσασαπορρόφησης των θρεπτικών συστατικών από το λεπτό έντερο και φάρμακα αναλγητικά για τον πόνο (ιβουπροφένη). Σε χαμηλό σωματικό βάρος του ασθενή που μπορεί να προκληθεί από τις ΙΦΝΕ, συστήνεται η χορήγηση εντερικής και παρεντερικής διατροφής. Η θεραπεία διαφέρει από ασθενή σε ασθενή ανάλογα τη σοβαρότητα της κατάστασης και τη βαρύτητα της νόσου, την ηλικία και το είδος της νόσου.

Διάφορες μελέτες και πειράματα έχουν γίνει για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ μέσω της εξέτασης και παρατήρησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, με στόχο την επούλωση του βλεννογόνου του εντέρου και της επίλυσης και επούλωσης των ελκών. Πέρα από τις αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές θεραπείες με αμινοσαλικυλικά, θειοπουρίνες και κορτικοστεροειδή, η επιστήμη δοκίμασε νέες βιολογικές θεραπείες που στοχεύουν ενάντια στους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) και ιντερλεκίνες IL-12/23p40. Οι θεραπείες αυτές είναι υπό διερεύνηση και τα αποτελέσματα αμφιλεγόμενα. Η μελέτη CALM για παράδειγμα στην ελκώδη κολίτιδα, έδειξε ότι ακόμα και με επίμονη και επιθετική θεραπεία 48 εβδομάδων με αντι-TNF παράγοντα και αζαθειοπρίνη δεν είχε μεγάλη διαφορά στην επούλωση του βλεννογόνου και το ποσοστό ήταν κάτω από το 50% των ασθενών.

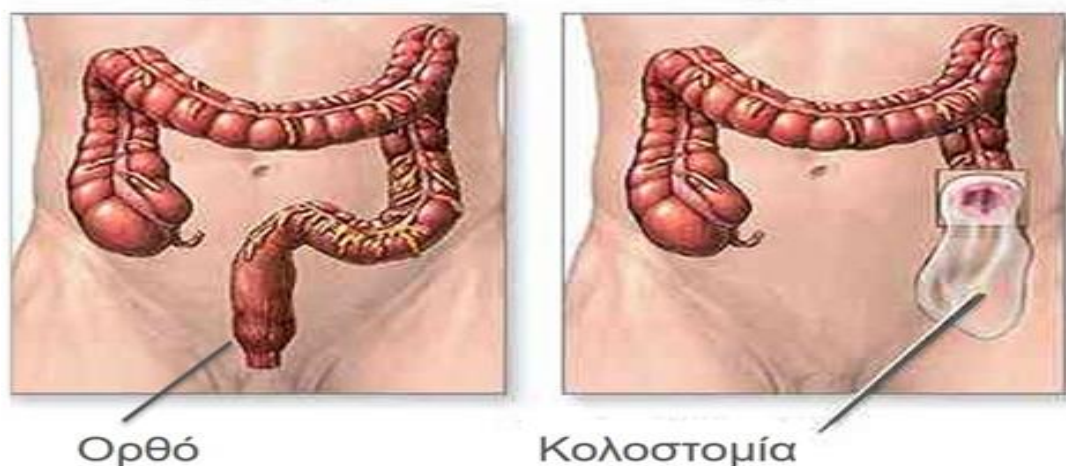
Στόχος της επιστήμης είναι να ξεπεράσει το σταθερό «θεραπευτικό» όριο της ανακούφισης του ασθενή από τα έντονα συμπτώματα και τη διατήρηση της ύφεσης, και να φέρει εις πέρας την πλήρη

επούλωση των τραυμάτων του βλεννογόνου του εντέρου, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής του ασθενή με μία ολοκληρωμένη θεραπεία. Ωστόσο αυτό είναι ακόμα υπό διερεύνηση, καθώς οι ΙΦΝΕ είναι απρόβλεπτες αυτοάνοσες παθήσεις και παρουσιάζουν στάδια έξαρσης και ύφεσης.

Σε περιπτώσεις που η θεραπεία δεν είναι αρκετή για να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα, η έσχατη λύση είναι η χειρουργική επέμβαση. Στη νόσο του Crohn και της Ελώδη Κολίτιδα αφαιρείται το φλεγμένον τμήμα του εντέρου και ενώνεται το υγιές τμήμα του. Η χειρουργική επέμβαση πρέπει να είναι η τελική λύση στη θεραπεία της νόσου.

Στη **νόσο του Crohn** αφαιρούνται διάφορα τμήματα του εντέρου και ενώνονται τα υγιή μεταξύ τους. Σε ήπιες περιπτώσεις όπου έχει προσβληθεί μόνο το κατώτερο τμήμα του παχέος εντέρου, τότε γίνεται μία μικρή τομή στο υγιές παχύ έντερο στο κάτω αριστερό τμήμα της κοιλίας (μερική κολεκτομή). Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να αφαιρεθεί όλο το τμήμα του παχέος εντέρου, το ορθόν και ο πρωκτός και το τελικό τμήμα του εντέρου να καταλήξει στο κοιλιακό τοίχωμα, όπου τοποθετείται ένας σάκος στο στόμιο που καταλήγουν τα απόβλητα του ασθενή (ειλεοστομία), ή μπορεί να ενωθεί ο ειλεός, το κατώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου στο ανώτερο άκρο του ορθού (ειλεοορθική αναστόμωση).

Στην **Ελώδη Κολίτιδα** σε βαριά φλεγμονή αφαιρείται μεγάλο τμήμα του παχέος εντέρου και τελικά το ορθό (τελικό τμήμα του παχέος εντέρου) παραμένει και τοποθετείται στην επιφάνεια του δέρματος (βλενωδές συρίγγιο). Η παρά φύση έδρα είναι μία χειρουργική επέμβαση με τη δημιουργία στομίας που επιτρέπουν στον ασθενή να αποβάλλει τα κόπρανα σε επιπρόσθετο εξωτερικό θύλακα (σακούλα). Όταν η στομία γίνεται στο λεπτό έντερο η διαδικασία ονομάζεται ειλεοστομία, ενώ στο παχύ έντερο κολοστομία. Η ειλεοστομία μπορεί να διενεργηθεί είτε για προσωρινή είτε για μακροχρόνια χρήση ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς. Η διαδικασία αυτή είναι αναστρέψιμη. Επίσης υπάρχει και η μόνιμη ειλεοστομία μη αναστρέψιμη όπου αφαιρούνται το κόλον, ο πρωκτός και το ορθό μαζί. Σε αυτήν την περίπτωση ο ασθενής θα πρέπει να είναι σίγουρος και προετοιμασμένος ψυχολογικά. Στην ειλεοπρωκτική αναστόμωση με λήκυθο αφαιρείται ολόκληρο το παχύ έντερο και το ορθό και το τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου, ο ειλεός συνδέεται με τον πρωκτό με λήκυθο σαν υποκατάστατο του ορθού. Όταν η φλεγμονή είναι σε μικρό μέρος του εντέρου σε κάποιες περιπτώσεις γίνεται κολεκτομή και ειλεοορθική αναστόμωση όπου το κόλον αφαιρείται και ο ειλεός ενώνεται απευθείας με το ορθόν.



6. Οι κολοστομίες χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή ή σε χαμηλή πρόσθια εκτομή, εξαιτίας κακοήθειας χαμηλά στο ορθό.

2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

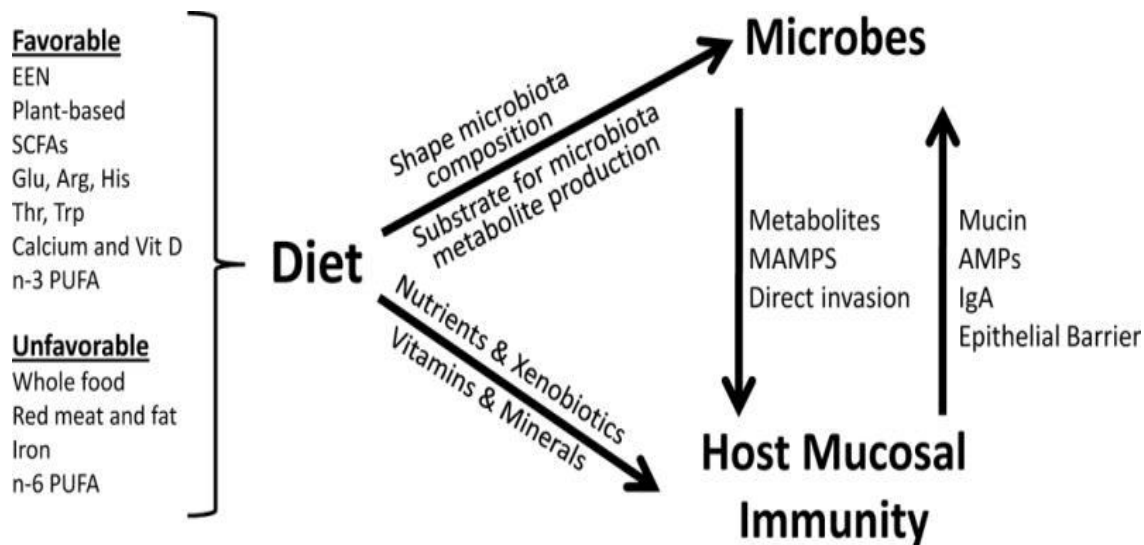
Η διατροφή παίζει κύριο ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία των ΙΦΝΕ. Χρρίζει πλήρης μελέτης το γεγονός ότι με μία σωστή ισορροπημένη διατροφή θα επιτευχθεί η ύφεση και η διατήρηση αυτής, στη νόσο του Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα. Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η τήρηση μιας συγκεκριμένης διατροφής δημιουργεί φλεγμονή στον εντερικό αυλό, ωστόσο υπάρχουν πολλές τροφές που μπορούν να επιδεινώσουν ή να αποτρέψουν την κατάσταση των ΙΦΝΕ σε άτομα που έχουν προδιάθεση ή ήδη νοσούν. Έχει κατηγορηθεί η δυτική διατροφή, η οποία είναι πλούσια σε κορεσμένα και τρανς λιπαρά, ραφινάριμένους υδατάνθρακες, υδρογονωμένα λιπαρά και μειωμένη κατανάλωση φυτικών ινών, φρούτων και λαχανικών. Μία ισορροπημένη διατροφή επηρεάζει θετικά τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και λειτουργεί ως υπόστρωμα για τη μικροβιακή σύνθεση των μεταβολιτών, οι οποίοι ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου στο έντερο με την παραγωγή την βλενίνης, αντιμικροβιακών πεπτιδίων AMPs και IgA. Νέες μελέτες βασίζονται σε νέα δεδομένα μη αποκλεισμού κάποιων τροφίμων, αλλά στον περιορισμό αυτών σε περιόδους έξαρσης των ΙΦΝΕ. Μέχρι στιγμής στόχος της επιστήμης είναι να διατηρηθεί η ύφεση μέσω της διατροφής και της φαρμακευτικής αγωγής.

Οι διατροφικές κλινικές δοκιμές με τη χρήση εικονικού φαρμάκου, την εισαγωγή διαφόρων τύπων διατροφής και τη χρήση της κατάλληλης φαρμακευτικής θεραπείας, υστερούν λόγω της έλλειψης ακρίβειας των αποτελεσμάτων. Έρευνες ωστόσο γίνονται και στην αλληλεπίδραση των συστατικών των τροφών μεταξύ τους, στη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα. Οι ερευνητές έχουν κατανοήσει τη δράση των τροφών στον εντερικό βλεννογόνο, το εντερικό μικροβίωμα και τη

λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος σε τροφές που δεν είναι φιλικές για τον ασθενή σε κατάσταση έξαρσης της νόσου. Απόδειξαν ότι η κατανάλωση κάποιων συστατικών της τροφής μπορεί να είναι επιβλαβή για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ και κάποια άλλα ωφέλιμα. Δίαιτες αποκλεισμού, ημι-στοιχειακές δίαιτες, εντερική και παρεντερική διατροφή αποτελούν σημαντικά ευρήματα διατροφικών μοντέλων σε περιόδους τόσο έξαρσης της νόσου, όσο και διατήρησης της ύφεσης. Στην εντερική διατροφή ο ασθενής λαμβάνει την τροφή με από του στόματος συμπληρώματα ή με τη χρήση σωλήνων και καθετήρων σίτισης, όπως ρινογαστρικού καθετήρα, ρινονησιδικού και διαδερμική ενδοσκόπηση νησιδομίας ή γαστρονομίας. Η εντερική σίτιση αποτελεί πλέον την πιο διαδεδομένη σίτιση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, με στοιχειακές, ημι-στοιχειακές ή πολυμερής δίαιτες, καθώς περιλαμβάνει τη χορήγηση μιας φόρμουλας με το 100% των θερμιδικών αναγκών, με βιταμίνες μέταλλά και ιχνοστοιχεία και βοηθάει στη διατήρηση της ύφεσης και στην επούλωση του βλεννογόνου του εντέρου σε ασθενείς με νόσο του Crohn τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Σε μελέτες που έγιναν σε παιδιά φάνηκε ότι η επούλωση με EEN ήταν πιο αποτελεσματική σε σχέση με τη χρήση κορτικοστεροειδών φαρμάκων, με βάση τις ενδοσκοπικές και ιστολογικές αναλύσεις. Η EEN διατροφή υποστηρίζει την ανάπτυξη των οστών και τη διατήρηση της άλιπης μάζας. Τα αποτελέσματα για τη δραστηριότητα της εντερικής διατροφής είναι ελπιδοφόρα κυρίως για τη νόσο Crohn ενώ αποδείχθηκε αναποτελεσματική σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Στην ελκώδη κολίτιδα οι επιστήμονες βασίζονται σε δίαιτες αποκλεισμού, όπου οι ασθενείς θα έχουν μία περιορισμένη διατροφή με τρόφιμα που δεν επιβαρύνουν το γαστρεντερικό. Αυτές οι δίαιτες αποκλεισμού είναι υποκειμενικές για κάθε ασθενή, καθώς ο ίδιος με την εμπειρία και την παρατήρηση της διατροφής του θα κατανοήσει ποια τρόφιμα είναι κατάλληλα και ποια επιδεινώνουν τα συμπτώματά τους.

Σε σοβαρές υποτροπές της νόσου ο ασθενής λαμβάνει παρεντερική διατροφή, με τη χορήγηση των θρεπτικών ουσιών ενδοφλέβια (κυρίως μέσω σφαγίτιδας ή υποκλειδίου φλέβας) με ειδικούς κεντρικούς καθετήρες. Η παρεντερική διατροφή είναι κατάλληλη όταν το γαστρεντερικό σύστημα του ασθενή είναι αρκετά επιβαρυνμένο, κυρίως σε περιπτώσεις μη καλής θρέψης και απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών από το έντερο. Η παρεντερική διατροφή περιλαμβάνει σε μορφή υγρών λίπη, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και απαραίτητα ιχνοστοιχεία και βιταμίνες και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με την εντερική διατροφή. Η χορήγηση εντερικής και παρεντερικής διατροφής μπορεί να διαρκέσει μήνες ακόμη και χρόνια, ανάλογα με το επίπεδο έξαρσης του ασθενή. Ο ασθενής πλέον εκπαιδεύεται από το ιατρικό προσωπικό στο να τρέφεται με εντερική και παρεντερική διατροφή κατ'οίκον.

Στόχος είναι στο μέλλον, η ανακάλυψη τροποποιημένων διαιτών που να αφαιρούνται τα επιβλαβή συστατικά και να διατηρούνται και να εμπλουτίζονται τα θρεπτικά συστατικά, προστατεύοντας το βλεννογόνο του εντέρου και μειώνοντας τις πιθανότητες τόσο για εμφάνιση των ΙΦΝΕ, όσο και για αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους.



7. *Επιδράσεις της διατροφής στην εντερική χλωρίδα και το ανοσοποιητικό σύστημα στις ΙΦΝΕ. Η διατροφή επηρεάζει τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και χρησιμεύει ως υπόστρωμα για τη μικροβιακή σύνθεση των μεταβολιτών. Τα μικρόβια εισέρχονται στον εντερικό βλεννογόνο και δρουν μέσω της εμπλοκής έμφυτων ανοσοϋποδοχέων με μικροβιακά προϊόντα (MAMPS). Το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου αντιδρά σε αυτά τα μικρόβια, δημιουργώντας έναν προστατευτικό φραγμό και αλληλοεπιδρά με τη μικροχλωρίδα του εντέρου, μέσω της παραγωγή βλεννίνης, αντιμικροβιακών πεπτιδίων και IgA. (Gastroenterology. Author manuscript; available in PMC 2016 May 1 .Published in final edited form as:Gastroenterology. 2015 May; 148(6): 1087–1106.Published online 2015 Jan 15. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.00)*

Η διαίτα με υψηλή κατανάλωση λιπαρών στη διατροφή επιβαρύνει τη σοβαρότητα των νόσων που σχετίζονται με το έντερο. Από όλα τα λιπαρά οξέα, τα πολυακόρεστα έχουν μελετηθεί αρκετά καθώς είναι αυτά που αποδείχθηκαν αβλαβή και ωφέλιμα της πορείας των ΙΦΝΕ. Δύο ανοσοτροποποιητικά αμινοξέα, η γλουταμίνη και η αργινίνη φάνηκε ότι βελτιώνουν τις κλινικές και βιοχημικές παραμέτρους στην ελκώδη κολίτιδα. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η ισταμίνη -η οποία προέρχεται από το αμινοξύ ιστιδίνη- στη μείωση της κολίτιδας, αλλά και η τρυπτοφάνη και η θρεονίνη που ενισχύουν το φραγμό στον εντερικό βλεννογόνο με την παραγωγή βλέννας. Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια και χοιρίδια, τα συμπληρώματα διατροφής με τρυπτοφάνη και θρεονίνη έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα συμπτώματα της κολίτιδας. Η κουρκουμίνη, το πράσινο τσάι και οι πολυφαινόλες (όπως είναι η ρεσβερατρόλη) έχουν αισιόδοξα αποτελέσματα στη μείωση

των ΙΦΝΕ, ωστόσο χρίζουν περισσότερη αναζήτηση και εξέταση πάνω στο κομμάτι της θεραπείας. Αξιοσημείωτο είναι ότι πολλές διατροφικές βιταμίνες και μέταλλα συμβάλλουν στην καλή διατήρηση της ύφεσης της νόσου, όπως η βιταμίνη D και το ασβέστιο. Τα δύο αυτά δρουν συνεργικά όχι μόνο για την καλή υγεία των οστών, αλλά προάγουν την αντίσταση των επιθηλιακών κυττάρων σε τραυματισμούς του βλεννογόνου καταστέλλοντας τη φλεγμονή. Η πρόσληψη σιδήρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ παίζει περίπλοκο ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Οι ασθενείς λόγω της δυσαπορρόφησης θρεπτικών συστατικών σε περιόδους εκτεταμένης διάρροιας, χρειάζονται συμπληρώματα σιδήρου. Ο από του στόματος λήψη σιδήρου και ο θευικός σίδηρος επιβαρύνει το γαστρεντερικό ακόμα και σε υγιείς ανθρώπους. Ο σίδηρος έχει την ιδιότητα να αλλοιώνει τη μικροχλωρίδα του εντέρου και να καταλύει το σχηματισμό ριζών οξυγόνου που προκαλούν κυτταρικό τραυματισμό και αυξάνουν έτσι τη φλεγμονή μέσω του μεταγραφικού παράγοντα Νfκβ. Σε μελέτες που έγιναν σε ποντίκια αποδείχθηκε ότι τα ποντίκια που τρέφονταν με συμπληρώματα θευικού σιδήρου απέκτησαν ειλείτιδα σε σχέση με αυτά που δεν τρέφονταν με σίδηρο αλλά με παρεντερική υποκατάσταση σιδήρου.

Μία άλλη μελέτη που έχει διεξαχθεί το 2009 από τον Geary και τους συνεργάτες του έδειξε ότι η μειωμένη κατανάλωση υδατανθράκων βραχείας αλύσου ή αλλιώς FODMAPs (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) βελτίωσαν τα κοιλιακά συμπτώματα των ασθενών με ΙΦΝΕ. Από το 70% των ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα βελτίωσαν 3 από τα δέκα συμπτώματα της νόσου, όπως το κοιλιακό άλγος, το φούσκωμα και τη διάρροια. Τα FODMAPs είναι υδατάνθρακες βραχείας αλύσου που αποτελούνται από ένα, δύο ή και περισσότερα μόρια συνδεδεμένα μεταξύ τους, φτάνουν άπεπτοι στο έντερο με αποτέλεσμα να δυσχεραίνουν την πέψη σε άτομα με γαστρεντερικές παθήσεις. Τέτοια τρόφιμα είναι το σιτάρι, το κριθάρι, η σίκαλη, οι φακές, τα φασόλια, τα ρεβίθια, τα ραδίκια, το πράσο, το σκόρδο, το κρεμμύδι, τα μήλα, τα αχλάδια, τα παντζάρια, τα κεράσια, τα βερίκοκα, τα δαμάσκηνα, η ζάχαρη, τα ζαχαρωτά, το μέλι και άλλα.

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος επιβαρύνει το γαστρεντερικό και επάγει τη φλεγμονή στα κύτταρα. Ο αιμικός σίδηρος είναι μία πρωτεΐνη που βρίσκεται στα κόκκινα κρέατα, η οποία ερεθίζει το βλεννογόνο του εντέρου και ειδικά σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής έχει ήδη διαγνωσμένη πάθηση στο έντερο. Η συχνή κατανάλωση κόκκινου κρέατος οδηγεί σε καρκινογένεση. Οι ετεροκυκλικές αμίνες και οι αρωματικοί υδρογονάνθρακες είναι μεταλλαξιογόνες ουσίες που δημιουργούνται σε υψηλές θερμοκρασίες ψησίματος. Το νιτρικό και νιτρώδες άλας που προστίθεται στο επεξεργασμένο κρέας αντιδρά με τα προϊόντα αποδόμησης των αμινοξέων από το κρέας και σχηματίζουν καρκινογόνες ουσίες, οι οποίες περνούν στον έντερο με αποτέλεσμα η βακτηριακή ζύμωση της πρωτεΐνης και η παραγωγή βακτηριακών μεταβολιτών από το παχύ έντερο να δημιουργούν αρνητικές επιπτώσεις στην ομοίωση του επιθηλίου του εντέρου. Η διαδικασία της πρωτεϊνικής ζύμωσης λαμβάνει χώρα στο άκρο κόλον και το ορθό για αυτό και οι περισσότερες

πιθανότητες για καρκίνο του εντέρου συμβαίνουν στο παχύ έντερο. Στις ΙΦΝΕ λοιπόν επικρατεί η ίδια άποψη ότι η κατανάλωση του κόκκινου κρέατος είναι επιβλαβής για την εξέλιξη της νόσου.

Η μειωμένη κατανάλωση των ω-3 λιπαρών, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Τα ω-3 λιπαρά οξέα χωρίζονται σε 3 είδη: εικοσιδιεξαενοικό οξύ (DHA), το εικοσιπενταενοικό οξύ (EPA) και το λινοελενικό οξύ (ALA). Τα ψάρια και τα θαλασσινά είναι πλούσια σε DHA και EPA, ενώ τροφές όπως οι ξηροί καρποί, ο λιναρόσπορος και οι σπόροι είναι πλούσια σε ALA. Στις ΙΦΝΕ τα ω-3 λιπαρά αποτελούν βασικό στοιχείο της διατροφής των ασθενών. Συγκεκριμένα το εικοσιπενταενοικό οξύ (EPA) και το εικοσιδιεξαενοικό οξύ (DHA) φάνηκε να προστατεύουν από την επανεμφάνιση της Νόσου του Crohn και παρουσιάζουν θεραπευτική δράση στην Ελκώδη Κολίτιδα.

Ακόμα διερευνώνται τα αποτελέσματα για τη δίαιτα χωρίς γλουτένη και την ειδική δίαιτα σε υδατάνθρακες χαμηλής ζύμωσης, μονοσακχαρίτες, ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες και πολυόλες (FODMAPs). Η μεσογειακή διατροφή έχει αποδειχθεί κατάλληλη για ασθενείς με νόσο του Crohn αλλά και Ελκώδη Κολίτιδα. Παρόλα αυτά η επιλογή μίας εξατομικευμένης διαίτας πρέπει να γίνεται με μία τυπική κλινική προσέγγιση για την αξιολόγηση της δυσβίωσης στον εντερικό βλεννογόνο.

2.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Κάποια τρόφιμα που πρέπει να αποφευχθούν, κυρίως σε περιόδους έξαρσης της νόσου είναι :

- Τα γαλακτοκομικά προϊόντα όπως γάλα, τυρί και γιαούρτι. Συνήθως προκαλούν διάρροια, βορβορυγμούς και πόνο στο έντερο λόγω μη καλής ανοχής στη λακτόζη. Καλό είναι ο ασθενής να προτιμά γαλακτοκομικά άνευ λακτόζης. Μία καλή εναλλακτική είναι το γάλα αμυγδάλου πλήρης σε ασβέστιο.
- Τα τηγανιτά και πολύ λιπαρά φαγητά. Το μαγείρεμα των φαγητών στο τηγάνι δημιουργεί υδρογονωμένα trans λιπαρά που επιβαρύνουν το γαστρεντερικό σύστημα και την υγεία γενικότερα.
- Αλκοολούχα ποτά.
- Καφές, Τσάι, Σοκολάτα.
- Αναψυκτικά και χυμοί με ζάχαρη.
- Η συχνή κατανάλωση κόκκινου κρέατος έχει αποδειχθεί επικίνδυνη για την υγεία του ασθενούς. Οι νιτροζαμίνες και οι ετεροκυκλικές αμίνες που δημιουργούνται κατά το ψήσιμο είναι ουσίες καρκινογόνες που επιβαρύνουν το γαστρεντερικό και ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενή.

- Τα φρούτα με όξινο pH και τα ωμά λαχανικά δημιουργούν έντονο πόνο στον ασθενή και μη καλή απορρόφηση των συστατικών τους.
- Οι φλούδες φρούτων, λαχανικών και οι σπόροι.
- Τα καυτερά φαγητά επηρεάζουν αρνητικά το στομάχι και το έντερο σε ήδη επιβαρυνόμενα άτομα.
- Προϊόντα ολικής άλεσης. Η ολική άλεση προσδίδει αρκετές φυτικές ίνες στο τρόφιμο με αποτέλεσμα ασθενείς με ΙΦΝΕ να παθαίνουν διάρροιες και έντονους πόνους, ακόμη και αιματηρές κενώσεις.
- Όσπρια. Το ίδιο συμβαίνει και με τα όσπρια. Η κατανάλωσή τους έχει πολλές φυτικές ίνες και γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες ένα είδος υδατάνθρακα που δε μπορεί να διασπαστεί εύκολα στον εντερικό αυλό με αποτέλεσμα να βαραίνουν το γαστρεντερικό του ασθενούς.

Τροφές που είναι καλό να καταναλώνονται είναι:

- Τα ζυμαρικά, ρύζι και μακαρόνια. Το ρύζι αποτελεί μία από τις πιο ασφαλές επιλογές για τα άτομα που υποφέρουν από γαστρεντερικά προβλήματα.
- Η πατάτα και ο πουρές πατάτας είναι σίγουρη επιλογή για ασθενείς με ΙΦΝΕ.
- Λαχανικά σε μορφή πουρέ που είναι πιο εύπεπτα.
- Φρούτα μαγειρεμένα. Πρέπει να αποφεύγονται τα όξινα και άγουρα φρούτα.
- Η μπανάνα είναι εξίσου εύπεπτο φρούτο.
- Τα πουλερικά και τα αυγά αποτελούν καλές πηγές πρωτεϊνών απαραίτητες για τον οργανισμό του ασθενή και δε δυσκολεύουν τη διαδικασία της πέψης.
- Τα ψάρια είναι πλούσια σε ωμέγα 3-λιπαρά οξέα και πρωτεΐνες. Τα ω3-λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς.

Ο ασθενής πρέπει να καταγράφει σε ημερολόγιο τις διατροφικές του συνήθειες καθημερινά, έτσι ώστε να παρατηρεί ποια τρόφιμα είναι κατάλληλα για αυτόν και ποια όχι. Είναι καλό να καθιερωθεί ένα σταθερό πρόγραμμα στο ωράριο του φαγητού με μικρά και σταθερά γεύματα για να βοηθηθεί η διαδικασία της πέψης και η τροφή να καταναλώνεται αργά με καλό μάσημα σε ήρεμο περιβάλλον. Οι γρήγορες διατροφικές αλλαγές δημιουργούν δυσφορία στον ασθενή και μπορεί να προκαλέσουν έντονες διάρροιες και πόνους. Καλό είναι να αποφεύγονται τα ζωικά λίπη διότι είναι αρκετά δύσπεπτα και προκαλούν διάρροια. Τα φαγητά πρέπει να είναι καλά μαγειρεμένα για να αποφευχθεί

οποιαδήποτε επιπλοκή από μικρόβια που βρίσκονται σε αυτά. Τα πολλά καρυκεύματα και κυρίως τα καυτερά ενοχλούν το έντερο και καλό θα ήταν να αποφεύγονται. Η ενυδάτωση είναι πολύ σημαντική για τη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου. Ο ασθενής θα πρέπει να πίνει αρκετές ποσότητες νερού μέσα στη μέρα και προτιμότερο μετά την κατανάλωση φαγητού. Η χορήγηση ηλεκτρολυτών (κάλιο και νάτριο) είναι σπουδαία όχι μόνο στην περίπτωση της έξαρσης της νόσου. Σε περιόδους έξαρσης θα πρέπει να ακολουθείται μία ειδική διατροφή με τρόφιμα που είναι καλά ανεκτά από τον ασθενή, αποφεύγοντας ό,τι επιβαρύνει το γαστρεντερικό του. Οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που βρίσκονται σε ύφεση, μπορούν να τρώνε προϊόντα με φυτικές ίνες, προϊόντα ψιλής άλεσης σιτηρών, φρούτα και λαχανικά και να ακολουθήσουν μία ισορροπημένη διατροφή αποφεύγοντας τα τρόφιμα που τους προκαλούν δυσφορία, όπως είναι συχνά τα όσπρια, το λάχανο, οι ξηροί καρποί, τα τηγανιτά, τα λιπαρά φαγητά, τα γλυκά και τα όξινα φρούτα.

Σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό και με τον κλινικό διατροφολόγο ο ασθενής μπορεί να βρει το συγκεκριμένο πλάνο διατροφής που το αρμόζει, να βρει την ισορροπία στη διατροφή του και να αποκαταστήσει τις θρεπτικές ανεπάρκειες.

2.1.2 ΣΤΑΔΙΑΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Η Νόσος του Crohn και η Ελκώδης Κολίτιδα περνάνε κάποια διατροφικά στάδια από την περίοδο της έξαρσης μέχρι την ύφεση. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου ο ειδικός διατροφολόγος θα εισάγει τροφές σταδιακά παρακολουθώντας την πορεία του ασθενή.

1. Πρώτο στάδιο: Στο 1^ο στάδιο ο εντερικός βλεννογόνος είναι ερεθισμένος. Ο ασθενής νιώθει αδυναμία και ανορεξία για οποιαδήποτε τροφή και είναι επιρρεπής στη δυσθρεψία και την αφυδάτωση. Στο στάδιο αυτό η κατάλληλη επιλογή είναι εύπεπτα φαγητά και πολτοποιημένα, όπως ρύζι, πουρές πατάτας, ζυμαρικά. Εδώ είναι σημαντικό να λαμβάνονται πολυβιταμινούχα σκευάσματα, ηλεκτρολύτες (κάλιο, νάτριο) φυλλικό οξύ και προβιοτικά. Ο ασθενής πρέπει να καταναλώνει 10-12 ποτήρια νερό, κυρίως σε περιόδους διάρροιας.
2. Δεύτερο στάδιο: Στο 2^ο στάδιο σιγά σιγά προστίθενται τροφές με μικρά και συχνά γεύματα, όπως βρασμένα φρούτα και λαχανικά, άσπρο ψωμί, βραστό άπαχο κρέας.
3. Τρίτο στάδιο: Τα ωμά τρόφιμα όπως φρούτα, λαχανικά, ξηροί καρποί πρέπει να αποφεύγονται. Ο ασθενής μπορεί να προσθέσει στη διατροφή του ζωικές τροφές όπως αυγά, κοτόπουλο, λευκό άπαχο ψάρι.

4. Τέταρτο στάδιο: Στο στάδιο αυτό ο ασθενής νιώθει καλύτερα και είναι έτοιμος να επιστρέψει σε μία «φυσιολογική» διατροφή αποφεύγοντας τροφές που επηρεάζουν το γαστρεντερικό σύστημα του ασθενή και προκαλούν δυσανεξία. Τροφές που έχουν ενοχοποιηθεί είναι ξηροί καρποί, φρούτα με σκληρές φλούδες, αποξηραμένα φρούτα, ωμά λαχανικά, τηγανιτά φαγητά, λιπαρά φαγητά και όσπρια. Μία ισορροπημένη διατροφή Μεσογειακού τύπου φάνηκε να βοηθάει στην αποκατάσταση του βλεννογόνου του εντέρου και στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου.

Κάποιες υγιεινές προτάσεις διατροφής που μπορούν να μπαίνουν σταδιακά στην περίοδο ύφεσης είναι:

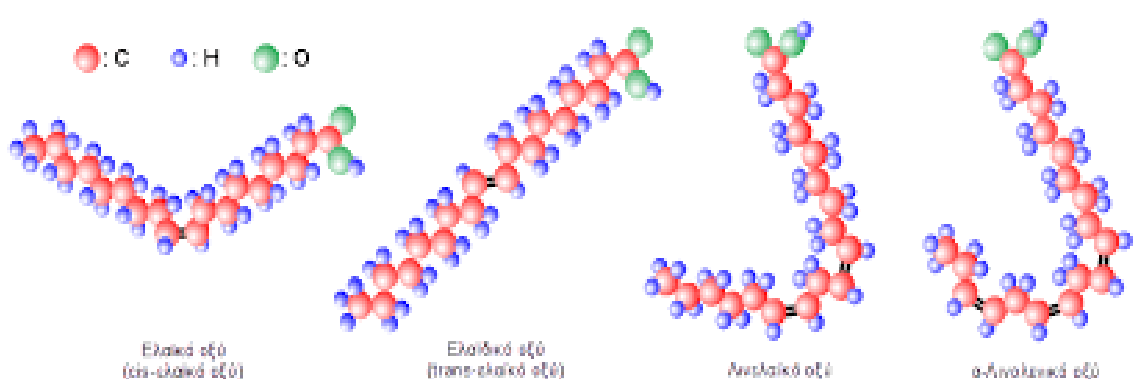
- Αραιωμένοι χυμοί.
- Φρούτα σε κονσέρβα.
- Πουρές μήλων.
- Oatmeal. Πολτοποιημένη βρόμη σε νερό.
- Κοτόπουλο, γαλοπούλα χωρίς μπαχαρικά.
- Ψάρι. Ο σολομός είναι μία πολύ καλή επιλογή.
- Βραστά αυγά ή ομελέτα στο φούρνο.
- Ψωμί με προζύμι ή λευκό.
- Χυλοπίτες και μακαρόνια.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ω -3 ΚΑΙ ω -6 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ.

3.1. ΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Το λίπος αποτελεί κύριο συστατικό της τροφής. Τα κύρια συστατικά του λίπους της διατροφής είναι τα λιπαρά οξέα με μήκος από ένα έως και πάνω από 30 άτομα άνθρακα. Τα λιπαρά οξέα είναι μονοκαρβοξυλικά οξέα με δομή (RCOOH) -όπου R είναι μία αλυσίδα από μία έως 30 ομάδες CH₂ οι οποίες καταλήγουν σε μία ομάδα CH₃ (μεθυλική ομάδα)- δηλαδή οργανικά οξέα που χαρακτηρίζονται από την παρουσία μιας τουλάχιστον χαρακτηριστικής ομάδας καρβοξυλίου ή καρβοξυλομάδας και συμβολίζεται: -CO₂H, -COOH ή -C(=O)OH. Οι συντημήσεις των χημικών δεσμών των λιπαρών οξέων δημιουργούνται με βάση των αριθμό των ατόμων άνθρακα, τον αριθμό των διπλών δεσμών και τη θέση του πρώτου διπλού δεσμού μετρούμενη από το τέλος της αλυσίδας. Έτσι το ελαϊκό οξύ είναι [18:1], το λινελαϊκό οξύ [18:2], το α -λινολενικό [18:3].



8. Τα λιπαρά οξέα.

Στη χημική τους δομή λαμβάνεται και η γεωμετρική τους ισομέρεια των διπλών δεσμών με τις καταλήξεις -cis στα φυσικά ακόρεστα λιπαρά οξέα, με καταλήξεις -trans στα φυσικά και συνθετικά ακόρεστα λιπαρά οξέα, αλλά και η μετατροπή των -cis σε -trans λιπαρά οξέα με την παρατεταμένη θέρμανση των -cis σε -trans. Τα trans λιπαρά είναι τεχνητά λιπαρά που παράγονται μέσω της υδρογόνωσης ενός ελαίου με υδρογόνο, αφαιρώντας τους διπλούς δεσμούς και μετατρέποντας αυτούς σε απλούς, κάνοντας έτσι τα υγρά έλαια σε στερεά υδρογονωμένα. Ονομάζονται trans καθώς οι διπλοί δεσμοί παρεκκλίνουν από τη φυσιολογική κατεύθυνση των cis λιπαρών οξέων.

Τα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (saturated fatty acids, SFA) τα οποία διαθέτουν διπλούς δεσμούς στην αλειφατική αλυσίδα και σε ακόρεστα λιπαρά οξέα (unsaturated fatty

acid UFA), τα οποία μπορεί να διαθέτουν ένα διπλό δεσμό και ονομάζονται μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (monounsaturated fatty acids, MUFA), ή διαθέτουν δύο ή περισσότερους δεσμούς και ονομάζονται πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (polyunsaturated fatty acids, PUFA). Τα πιο διαδεδομένα στη φύση είναι τα:

- **Κορεσμένα λιπαρά οξέα:** $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_{14}\text{COOH}$ (παλμιτικό οξύ), $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_{16}\text{COOH}$ (στεατικό οξύ).
- **Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα:** $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_7\text{CH}=\text{CH}[\text{CH}_2]_7\text{COOH}$ (ελαϊκό οξύ).
- **Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα:**
 $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}[\text{CH}_2]_7\text{COOH}$ (λινελαϊκό οξύ), $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}[\text{CH}_2]_7\text{COOH}$ (α -λινολενικό οξύ).

Τα πιο κοινά κορεσμένα λιπαρά οξέα που απαντώνται στη φύση είναι το παλμιτικό οξύ [16:0] και το στεατικό οξύ [18:0] που βρίσκονται στα ζωικά λίπη. Το πιο κοινό μονοακόρεστο λιπαρό οξύ είναι το ελαϊκό οξύ [18:1] και βρίσκεται στα φυτικά έλαια. Το λινελαϊκό οξύ [18:2] και το α -λινολενικό [18:3] είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που βρίσκονται στα φυτικά έλαια και στα ιχθυέλαια.

3.1.1 ΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Τα λιπαρά οξέα παίζουν βασικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Κάποια από αυτά δε μπορεί να τα παράγει μόνος του και για αυτό τα προσλαμβάνουμε μέσω της τροφής.

Τα **κορεσμένα λιπαρά** το παλμιτικό οξύ [16:0] και το στεατικό οξύ [18:0] βρίσκονται σε ζωικά τρόφιμα όπως κόκκινο κρέας, το βούτυρο, το αγελαδινό γάλα, το τυρί, ο κρόκος του αυγού και ο σολομός, αλλά και σε προϊόντα φυτικής προέλευσης όπως είναι η σοκολάτα και το φοινικέλαιο. Τα trans λιπαρά δημιουργούνται με τη διαδικασία της υδρογόνωσης, μετατρέποντας τα υγρά σε στερεά. Η διαδικασία αυτή κάνει τα τρόφιμα αρκετά επιβλαβή για την υγεία του ανθρώπου. Τα κορεσμένα λιπαρά έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση πολλών ασθενειών όπως καρδιαγγειακά, εγκεφαλικά, αυξημένη χοληστερίνη, παχυσαρκία και διάφορες αυτοάνοσες παθήσεις. Η ημερήσια πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων δε θα πρέπει να ξεπερνά το 10% της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων και τα trans κορεσμένα λιπαρά δε θα πρέπει να ξεπερνάνε το 1%. Στις ιδιοπαθείς νόσους του εντέρου η πρόσληψη είναι η ίδια, καθώς η υπερβολική κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών μπορεί να αποβεί καταστροφική για την υγεία του ασθενούς.

Στα μακράς αλύσου cis **μονοακόρεστα λιπαρά** οξέα που απαντώνται συνήθως στη διατροφή και στον ανθρώπινο οργανισμό είναι το ελαϊκό οξύ (18:1n-9) και το παλμιτελαϊκό οξύ (16:1n-7). Τα μονοακόρεστα βρίσκονται τόσο σε φυτικά όσο και ζωικά προϊόντα. Τρόφιμα όπως το ελαιόλαδο, η

μαργαρίνη, τα αμύγδαλα, τα φιστίκια, το αβοκάντο, τα αυγά, τα πουλερικά και τα ψάρια είναι πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου. Τα λιπαρά αυτά οξέα βοηθούν στη μείωση της κακής χοληστερίνης (HDL) και στη διατήρηση τη καλής χοληστερίνης (LDL), μειώνοντας τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις. Είναι προτιμότερο να επιλέγονται τρόφιμα φυτικής προέλευσης απ' ότι ζωικής καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων φυτικής προέλευσης μειώνει κατά 16% τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Τα **πολυακόρεστα λιπαρά** οξέα κατατάσσονται τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα. Τα ω-3 βρίσκονται στα ψάρια και σε ιχθυέλαια (σκουμπρί, σαρδέλες, γαύρος, σολομός, τόνος, γαρίδες), αλλά και σε πολλά φυτικά τρόφιμα όπως τα πράσινα λαχανικά, οι ξηροί καρποί (αμύγδαλα και καρύδια), ο λιναρόσπορος, το λινέλαιο, η σόγια. Τα ω-6 βρίσκονται σε φυτικά τρόφιμα όπως το αραβοσιτέλαιο, το ηλιέλαιο, ο λιναρόσπορος και το σουσάμι, και σε ζωικά τρόφιμα όπως κόκκινο κρέας. Τα λιπαρά οξέα από ψάρια και ιχθυέλαια είναι ευεργετικά για την υγεία, μειώνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης της φλεγμονής. Τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα από την παιδική ηλικία διότι διαδραματίζουν κύριο ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, το σχηματισμό κυτταρικών μεμβρανών, το ορμονικό προφίλ και το αναπαραγωγικό σύστημα. Πολλές έρευνες διεξάγονται συγκεκριμένα για την ευεργετικότητα των ω-3 λιπαρών οξέων στην υγεία καθώς έχουν αποδειχθεί ότι βοηθάνε στην πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων μειώνοντας την αρτηριακή πίεση και ρυθμίζοντας την καλή (HDL) και κακή χοληστερόλη (LDL). Βοηθάνε επίσης σε διάφορες νευροεκφυλιστικές παθήσεις, σε γαστρεντερικές παθήσεων, αλλά και στη διατήρηση της ύφεσης πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων. Συγκεκριμένα υπάρχουν έρευνες που μαρτυρούν ότι τα ω-3 λιπαρά μειώνουν την επανεμφάνιση της νόσου του Crohn και παρουσιάζουν θεραπευτική δράση στην ελκώδη κολίτιδα, αντίθετα τα ω-6 λιπαρά επάγουν τη φλεγμονή και έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της ελκώδους κολίτιδας. Η χορήγηση ιχθυελαίων έχει θετικά αποτελέσματα (Aslan & Triadafilopoulos 1992, Stenson et al. 1992).

3.2.ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (PUFA)

3.2.1 ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) είναι λιπαρά οξέα που περιέχουν πάνω από έναν χημικό δεσμό στη βάση τους. Το λινελαϊκό και το α-λινολενικό οξύ αποτελούν τα cis πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στη διατροφή. Το λινελαϊκό οξύ είναι το οξύ που βρίσκεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στον ανθρώπινο σώμα αποτελώντας το 12-15% του λίπους που υπάρχει στο λιπώδη ιστό και σε ποσοστό 5% στο μυϊκό ιστό, ωστόσο ένα πολύ μικρό ποσοστό 1-2% από το διομο-γ-λινελαϊκό οξύ (20:3n-6) και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (20:5n-3)], υπάρχει στο λιπώδη ιστό του οργανισμού.

Τα πολυακόρεστα λιπαρά είναι μακροθρεπτικά συστατικά, περιλαμβάνουν τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα. Η διάκριση αυτών γίνεται στη θέση του πρώτου διπλού δεσμού ξεκινώντας από το άτομο άνθρακα που ονομάζεται ω (ω άνθρακας), της μεθυλομάδας CH₃- , σε σχέση με την καρβοξυλική ομάδα. Ο πρώτος διπλός δεσμός βρίσκεται στο 3^ο και το 6^ο άτομο άνθρακα ξεκινώντας την αρίθμηση από τον ωμέγα άνθρακα με αποτέλεσμα τα ακόρεστα λιπαρά οξέα να ονομάζονται ω-3 και ω-6 αντίστοιχα. Έτσι από τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουμε το λινολενικό οξύ, από τα ω-6 προκύπτει το λινελαϊκό οξύ και το γ-λινολενικό οξύ, ενώ το ελαϊκό οξύ χαρακτηρίζεται ως ω-9 λιπαρό οξύ.



9. Ο χημικός δεσμός των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων.

3.2.2 ΤΑ ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Στα πλαίσια μίας υγιεινής διατροφής η Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA) προτείνει ως ημερήσια κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων 250mg/ημέρα. Τα σημαντικότερα ω-3 λιπαρά οξέα είναι το α-λινολενικό οξύ (ALA), το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ (DHA). Για το εικοσαπεντανοϊκό (EPA) και το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA), προτείνεται η πρόσληψη 250mg την ημέρα. Ως συνιστώμενη πρόσληψη για το α-λινολενικό οξύ (ALA/ ω-3 φυτικής προέλευσης) είναι τα 2-3γραμμάρια/ημέρα, ποσότητα με την οποία συμφώνησε και η EFSA.

Τα ω-6 λιπαρά οξέα της διατροφής μας αποτελούνται κατά κύριο λόγο από λινολεϊκό (LA) οξύ και σε μικρότερο βαθμό από αραχιδονικό (ARA). Η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα των ω-6 λιπαρών οξέων είναι 10gr. συνολικά την ημέρα.

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα βρίσκονται σε ζωικές τροφές όπως σε ψάρια, σκουμπρί, σολομός, τόνος, πέστροφα, αλλά και σε φυτικές τροφές όπως λιναρόσπορος και λινέλαιο, καρύδια, αμύγδαλα, σογιέλαιο, τόφου.

Μεγάλος λόγος γίνεται συγκεκριμένα για τη δράση των ω-3 λιπαρών οξέων στην υγεία. Τρόφιμα πλούσια σε EPA (εικοσιπεντανοϊκό οξύ) και DHA (δοκοσαεξαενοϊκό οξύ) λιπαρά οξέα, δύο κατηγορίες των ω-3, έχουν αντιφλεγμονώδη δράση στα κύτταρα. Όταν τα λιπαρά αυτά μεταβολιστούν δίνουν προϊόντα όπως θρομβοξάνες, προσταγλαδίνες και προστακυκλίνες που έχουν αντιθηρωματογόνο δράση. Βοηθούν στην αύξηση των επιπέδων της καλής χοληστερόλης (HDL), καθώς έχουν υπολιπιδαιμική δράση και μειώνουν τα τριγλυκερίδια στο πλάσμα. Έρευνες έχουν δείξει

ότι τα λιπαρά αυτά μειώνουν τα επίπεδα στρες και άγχους στον ασθενή καθώς επιδρούν ευεργετικά στον εγκέφαλο. Αυτό κατά συνέπεια έχει θετικό αποτέλεσμα σε πολλές νόσους. Επίσης βοηθούν στη διατήρηση της υγείας των ματιών αποτρέποντας τη δημιουργία ωχράς κηλίδας, στη διατήρηση γερών οστών και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά και σε διάφορες μορφές καρκίνου όπως ο καρκίνος το προστάτη, του μαστού και του παχέος εντέρου.

Στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και σε γαστρεντερικές παθήσεις έχουν αποδειχθεί ευεργετικά καθώς δρουν προστατευτικά, ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα και θωρακίζοντας τον οργανισμό από μικροβιακούς παράγοντες. Τα ω-3 λιπαρά έχουν βοηθήσει στη μείωση της επανεμφάνισης της νόσου του Crohn και της διατήρησης της ύφεσης της ελκώδους κολίτιδας. Το α-λινολενικό οξύ (ALA) είναι σημαντικό από τα πρώτα χρόνια της ζωής. Βοηθάει στην ανάπτυξη του εγκεφάλου με την ανάπτυξη των κυτταρικών μεμβρανών και την αναγέννηση νευρικών κυττάρων από την παιδική ηλικία, καθώς έλλειψη αυτού του λιπαρού μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές και νευροεκφυλιστικές παθήσεις.

Τα σημαντικότερα ω-6 λιπαρά οξέα είναι το λινολεϊκό οξύ, το γ-λινολεϊκό και σε μικρότερη ποσότητα το αραχιδονικό οξύ. Το αραχιδονικό οξύ των ω-6 λιπαρών οξέων μετασχηματίζεται από το λινολεϊκό οξύ, αποτελεί βασικό λιπαρό οξύ για την υγεία και βρίσκεται στα ψάρια και σε διάφορες ζωικές τροφές, κυρίως σε κόκκινο κρέας. Η κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων είναι επίσης βασική στην υγεία και στη νόσο, καθώς το σώμα δε μπορεί να συνθέσει κάποια από αυτά τα λιπαρά και τα λαμβάνει μέσω της τροφής. Ωστόσο, η κατανάλωση αραχιδονικού οξέος έχει προβληματίσει την επιστημονική κοινότητα. Με την εμπειρία των χρόνων διαπιστώθηκε ότι η μεγάλη κατανάλωση αραχιδονικού οξέος σε συνδυασμό με τη μειωμένη κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων είναι επιβλαβής για την υγεία.

Κάποιες μελέτες όμως, δείχνουν ότι η μέτρια κατανάλωση αραχιδονικού οξέος έχει ευεργετική δράση στο ανοσοποιητικό, καθώς βοηθάει στην παραγωγή προσταγλαδινών, μέρη των εικοσανοειδών που είναι υπεύθυνα για την αγγειοδιαστολή και της πήξης του αίματος, την αιμορραγία, τη ρύθμιση της πίεσης του αίματος αλλά και τη καλή διατήρηση του μυοσκελετικού συστήματος. Τα εικοσανοειδή βοηθούν στη μυϊκή ανάπτυξη, την αποκατάσταση των μυών μετά την έντονη σωματική άσκηση, καθώς ο σκελετικός μυϊκός ιστός δεν έχει τη δυνατότητα να αποθηκεύσει προσταγλαδίνες. Η σωστή αναλογία είναι 1:1 για τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα αντίστοιχα. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες αρχίζουν να εμφανίζονται με τη μειωμένη κατανάλωση των ω-3 λιπαρών οξέων αλλά και με τη χρόνια κατανάλωση αραχιδονικού οξέος που παράγει ανθυγιεινά εικοσανοειδή, όπως προσταγλαδίνες, προστακυκλίνες, θρομβοξάνες, λευκοτριένια (η B4 είναι πιο εμφανή στον φλεγμονώδη βλεννογόνο) σε μεγάλο ποσοστό, επικίνδυνο για την υγεία. Η δυτικού τύπου διαίτα έχει περισσότερη κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων από ότι ω-3 με αποτέλεσμα να δημιουργούνται πιο εύκολα οι φλεγμονές, ειδικά σε άτομα που ήδη πάσχουν από μία πάθηση.

Η μεγαλύτερη κατανάλωση πολυακόρεστων ω-3 λιπαρών οξέων που βρίσκονται στα ψάρια και στα ιχθυέλαια ανταγωνίζονται τις φλεγμονώδεις δράσεις των ω-6 λιπαρών οξέων, μειώνουν τη συγκέντρωση αραχιδονικού οξέως στις κυτταρικές μεμβράνες και αντικαθιστούν αυτό με εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ (DHA). Η ισορροπία στην κατανάλωση των ω-3 και ω-6 λιπαρών είναι το σημαντικότερο για την υγεία.

Τα λιπαρά αυτά οξέα (ω-3 και ω-6) μειώνουν την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτοκινών παράγοντα νέκρωσης όγκου ιντερλεκίνη-1 και ιντερλεκίνη-6 και περιορίζουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης που εμπλέκονται στις φλεγμονώδεις αλληλεπιδράσεις μεταξύ λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων. Τελευταία εξετάζονται οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις που προκαλούνται από τα ω-3 λιπαρά οξέα για τις θεραπευτικές προσεγγίσεις σε χρόνιες παθήσεις.

4. Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρώτη αναφορά για τη χορήγηση ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε ασθενείς με προβλήματα του εντέρου προήλθε από τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις της μειωμένης εμφάνισης ΙΦΝΕ σε Εσκιμώους (*The America of Journal Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease*). Στα πλαίσια διεξαγωγής πολλών ερευνών και πειραμάτων σε ασθενείς με Νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα τα αποτελέσματα είναι διαφορετικά και αμφιλεγόμενα.

Όπως προαναφέρθηκε, στις ΙΦΝΕ, η ανισορροπία των κυτοκινών μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνη για την εξέλιξη της νόσου. Οι κυτοκίνες Th1 κυριαρχούν στη νόσο του Crohn, ενώ οι Th2 στην ελκώδη κολίτιδα. Οι ειδικές κυτοκίνες Th1 παράγουν την IL-2 και την ιντερφερόνη IFN-γ, ενώ τα κύτταρα Th2 παράγουν IL-4, IL-5 και IL-10 τα οποία είναι σημαντικά για την ανοσιακή απάντηση έναντι ξένων μικροοργανισμών. Η αντίσταση των T κυττάρων στην αντιμετώπιση της φλεγμονής στον εντερικό βλεννογόνο, οδηγεί στην ανούσια συσσώρευση των T-κυττάρων στον οργανισμό, προάγοντας την εξέλιξη της νόσου.

Η φλεγμονή στο σώμα οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, εικοσανοειδών που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ, προσταγλαδίνες, θρομβοξάνες, λευκοτριένια και άλλα οξειδωμένα παράγωγα και μόρια. Η κατανάλωση τροφών και συμπληρωμάτων με ω-3 λιπαρά οξέα προτείνεται εδώ και χρόνια σε ασθενείς με χρόνιες ασθένειες συμπεριλαμβανομένων και των φλεγμονωδών νόσου του εντέρου. Όπως προαναφέρθηκε τα ω-3 λιπαρά έχουν ανταγωνιστική δράση στην παραγωγή αραχιδονικού οξέος, το οποίο παράγει εικοσανοειδή επικίνδυνα για την υγεία, όπως η λευκοτριένη B4 που είναι αυξημένη στον φλεγμονώδη εντερικό βλεννογόνο και η θρομβοξάνη A2, η οποία παράγεται και σε υγιή εντερικό βλεννογόνο. Μία διατροφή εμπλουτισμένη σε λιπαρά οξέα που

προέχονται από ιχθυέλαια έχει αντιφλεγμονώδη δράση, αυξάνοντας την περιεκτικότητα σε εικοσαπεντανοϊκό οξύ σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα. Η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων είχε ως αποτέλεσμα να μειώσει τη δράση του αραχιδονικού οξέος κατά 37%, να αναστείλει το μονοπάτι της 5-λιποξυγενάσης στα ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα και να μειώσει τη δράση του λευκοτριενίου B4 κατά 70%.

Τα ω-3 λιπαρά ονομάζονται και «καλά» λιπαρά καθώς δρουν προστατευτικά ενάντια στις ελεύθερες ρίζες. Αναστέλλουν την ιντερλευκίνη 1β και την παραγωγή παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF.

4.2 ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η επιλογή των κατάλληλων διαιτών στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες αποτελεί ακόμη «πυροπόλεμο» στην επιστημονική κοινότητα (η οποία δεν εγκρίνει μία συγκεκριμένη διαίτα), καθώς υπάρχουν διαφορετικές διατροφικές συστάσεις και παραλλαγές, ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενή. Η επιστήμη διερευνά τη δράση των συστατικών των τροφίμων στις ασθένειες, αλλά και τον συνδυασμό αυτών μεταξύ τους. Στο σημείο αυτό θα αναφερθούμε στις δράσεις τόσο των ω-3 όσο και ω-6 λιπαρών οξέων στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, όσο και στο συνδυασμό αυτών, στη μείωση της νόσου και διατήρηση της ύφεσης. Ωστόσο, τα δεδομένα των ερευνών για τη δράση των ω-3 (PUFAS) λιπαρών στην καταστολή των ΙΦΝΕ είναι ανεπαρκή. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ανοσοποιητική λειτουργία στις μεμβράνες και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων επηρεάζεται πιο έντονα από τη σύνθεση των λιπαρών οξέων. Όλες οι παρακάτω μελέτες αναζητούν να διευκρινιστούν με σιγουριά οι γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις επιδράσεις των τροφίμων, πλούσια σε ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων, στη λειτουργία του ανοσοποιητικού.

4.2.1. Τα ω-3 λιπαρά, τα ω-6 λιπαρά οξέα και η δράση τους στον εντερικό βλεννογόνο.

Η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζεται στενά από τις διατροφικές συνήθειες του ατόμου. Η σχέση των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων και του εντέρου είναι αμφίδρομη, καθώς τα λιπαρά οξέα μπορούν να αλλάξουν την ποικιλομορφία της χλωρίδας του εντέρου και το έντερο από την άλλη μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό και την απορρόφηση των λιπαρών αυτών. Μία μη ισορροπημένη διατροφή, με μειωμένη κατανάλωση ω-3 και αυξημένη κατανάλωση ω-6 (PUFAS) λιπαρών οξέων, μπορεί να οδηγήσει σε δυσβίωση του εντέρου. Κυρίως τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδεις και επουλωτικές δράσεις στον εντερικό βλεννογόνο. Είναι απαραίτητο να λαμβάνονται από την τροφή, διότι ο οργανισμός δεν έχει την ιδιότητα να τα συνθέσει. Μέσω της δράσης των EPA (εικοσιπεντανοϊκό οξύ) και DHA (δοκοσοεξανοϊκό οξύ) καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των T

κυττάρων, μειώνουν την παραγωγή φλεγμονωδών ουσιών, όπως οι κυτοκίνες (Th1) και την έκφραση γονιδίων που συνδέονται με τη φλεγμονή. Άνθρωποι που καταναλώνουν τροφές πλούσιες σε ω-3 λιπαρά οξέα έχουν μεγαλύτερη ποικιλομορφία βακτηρίων στο έντερο που δρουν θετικά στο ανοσοποιητικό σύστημα της κυτταρικής μεμβράνης και προστατεύουν από μικροβιακούς παράγοντες. Η αλληλεπίδραση των ω-3 λιπαρών με τη μικροχλωρίδα του εντέρου και την ανοσολογική απόκριση στη φλεγμονή, βοηθούν στην καλή διατήρηση του εντερικού τοιχώματος και κατ' επέκταση στη σωστή λειτουργία του εντέρου. Τα συμπληρώματα με ω-3 λιπαρά οξέα, συγκεκριμένα των EPA (εικοσιπεντανοϊκό οξύ) και DHA (δοκοσοεξανοϊκό οξύ) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, μπορεί να αποτελούν ένα θετικό αποτελεσματικό μέσο για τη διατήρηση της ομοιόστασης στη χλωρίδα του εντέρου. Ωστόσο, οι μελέτες συνεχίζονται ακόμη και σήμερα. Τα ω-3 λιπαρά (PUFAS) διαθέτουν και έναν ακόμη μηχανισμό που ανατρέπει τη λειτουργία των T κυττάρων, μέσω των υποδοχέων που ενεργοποιούνται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξυσωμάτων (Peroxisome Proliferator Activated Receptors, PPAR). Οι PPAR είναι πυρηνικοί υποδοχείς που ανήκουν στην οικογένεια των στεροειδών ορμονών, των θυροειδικών, του ρετινοϊκού οξέος και της βιταμίνης D, οι οποίοι λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες και χωρίζονται σε 3 ομάδες α, β και γ ισομορφές. Οι τρεις αυτές ομάδες ενεργοποιούνται με την πρόσδεση διαφόρων ενδογενών (ω-3 λιπαρών) και εξωγενών ουσιών σε ειδικές περιοχές τους γονιδιώματος. Οι ουσίες που προσδέονται στους υποδοχείς αυτούς μπορεί να είναι φυσικές, όπως είναι τα πολυακόρεαστα λιπαρά οξέα και τα παράγωγα των λιπαρών αυτών όπως προσταγλαδίνες και λευκοτριένες, αλλά και συνθετικές όπως οι φιμπράτες, ορισμένα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και θειαζολιδινεδιόνες. Τα ω-3 λιπαρά οξέα δεσμεύονται και με τους τρεις τύπους των PPAR και έχουν δείξει ότι μπορούν να δράσουν σαν ορμόνες και να ελέγξουν τη δραστηριότητα των μεταγραφικών παραγόντων, παίζοντας ρυθμιστικό ρόλο στην εξέλιξη της φλεγμονής. Μερικά από τα εικοσανοειδή που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ, είναι ενεργοποιητές των PPAR και μερικά συνδέονται με αυτούς. Ο υποδοχέας PPAR-α είναι ανασταλτικός παράγοντας στην παραγωγή αραχιδονικού οξέος, μέσω της μεταβολικής οδού της κυκλοοξυγονάσης, αναστέλλοντας τις φλεγμονώδεις διαδικασίες στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η έκφραση του υποδοχέα PPAR α είναι αρκετά υψηλή σε ηπατοκύτταρα, εντεροκύτταρα και σε ανοσολογικού τύπου κύτταρα όπως μονοκύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτού είτε με τη συσσώρευση λιπαρών οξέων, είτε με παράγωγα των λιπαρών οξέων επάγει τη β-οξειδωση στα μιτοχόνδρια και τα υπεροξυσώματα.

10. Πίνακας με τα φυσικά και συνθετικά προσδέματα των PPRAs

Προσδέματα	PPRA α	PPRA γ
Φυσικά- Φυσιολογικά	Ακόρεστα λιπαρά οξέα Λευκοτριένη B4	Ακόρεστα λιπαρά οξέα Προσταγλαδίνη
Συνθετικά-Παθοφυσιολογικά	Φιμπράτες	Γλιταζόνες
Ιατρική χρήση	ΜΣΑΦ	ΜΣΑΦ

Η αντιφλεγμονώδη δράση των PPRA παίζει κύριο ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών, μειώνοντας τη δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο και ενισχύοντας τη δημιουργία κετονικών σωμάτων μέσω της οξειδωσης στα μονοκύτταρα του ήπατος και του περιφερικού αίματος. Οι πολλαπλές μελέτες σχετικά με την αντιμετώπιση της φλεγμονής και μείωσης της δράσης των T κυττάρων στις ΙΦΝΕ μέσω της πρόσδεσης των ω-3 λιπαρών οξέων σε ενεργοποιημένους υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων (PPRA), είναι ασταθής.

Τα ω-6 λιπαρά οξέα είναι επίσης σημαντικά για την υγεία, καθώς ο οργανισμός δε τα συνθέτει και τα προσλαμβάνει μέσω της τροφής, όπως ακριβώς γίνεται με τα ω-3 λιπαρά. Τα σημαντικότερα είναι το λινολεϊκό οξύ (ALA), και το γ- λινολεϊκό οξύ (GLA) και έχουν μεγάλη θεραπευτική αξία, όμως η υπερβολική τους κατανάλωση μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικές επιπτώσεις στις ΙΦΝΕ. Το λινολεϊκό οξύ (ALA) το συναντάμε σε ξηρού καρπούς, σιτηρά, όσπρια και σπόρους, ενώ το γ-λινολεϊκό οξύ (GLA) το αραχιδονικό οξύ, βρίσκεται κυρίως στο κόκκινο κρέας και σε λιπαρά τμήματα ψαριών. Το λινολεϊκό οξύ (ALA), μπορεί να παράγει στο σώμα αραχιδονικό οξύ, το οποίο έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, και είναι πρόδρομος της ουσίας προσταγλαδίνης E1 (PGE1), υπεύθυνη για την άμυνα του οργανισμού σε πολλές παθήσεις, αλλά και προσταγλαδίνης PGEF2a υπεύθυνη για την αύξηση της πρωτεΐνης των σκελετικών μυών και κατά συνέπεια συμβάλει στη διατήρηση της υγείας των σκελετικών μυών. Έπειτα το λινολεϊκό οξύ ανταγωνίζεται για το ίδιο ένζυμο μετατροπέα με το άλφα λινολεϊκό οξύ -το οποίο μετατρέπεται σε ω-3 λιπαρό οξύ και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Αυτό δηλώνει ότι μία υπερβολική κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια των ω-3 λιπαρών EPA και DHA, λιπαρά αρκετά σημαντικά για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Το αραχιδονικό οξύ παράγει μία σειρά φλεγμονωδών εικοσανοειδών όπως προσταγλαδίνες μέσω της κυκλοοξυγονάσης και θρομβοξάνες και λευκοτριένια μέσω της λιποξυγονάσης, οι οποίες ρυθμίζουν την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών. Η αναλογία κατανάλωσης ω-3 κι ω-6 λιπαρών οξέων στις μέρες μας είναι 1:20-40, ενώ η πιο σωστή αναλογία είναι 1:1. Η υψηλή κατανάλωση ω-6 λιπαρών και συγκεκριμένα το αραχιδονικό οξύ, έχει ως αποτέλεσμα να ανταγωνίζεται τη δράση των ω-3 λιπαρών

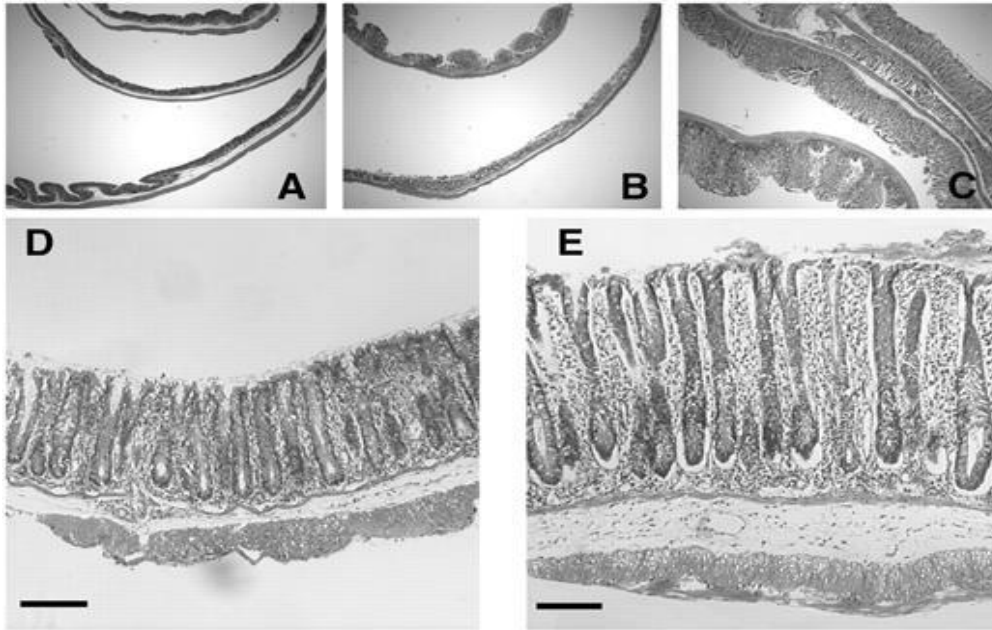
οξέων EPA και DHA για τις ίδιες θέσεις σύνδεσης με τις κυτταρικές μεμβράνες, με αποτέλεσμα την παραγωγή βλαβερών εικοσανοειδών για την υγεία. Η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μειώνει σημαντικά τη συγκέντρωση αραχιδονικού οξέος στις κυτταρικές μεμβράνες, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή βλαβερών εικοσανοειδών, φλεγμονωδών κυτοκινών, μείωση του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF), και των ιντερλευκινών 1 και 6. Η ισορροπημένη κατανάλωση και σωστή αναλογία των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων, μειώνει τις βλαπτικές ιδιότητες του αραχιδονικού οξέος στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Η θεραπευτική δράση των ω-3 λιπαρών έχει αποδειχθεί σε διάφορες ασθένειες, ωστόσο τα αποτελέσματα για τη δράση αυτών στις ΙΦΝΕ εξετάζονται χρόνια από την ιατρική επιστήμη και οι έρευνες συνεχίζονται.

4.2.2. Τα ω-3 λιπαρά οξέα καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό αντιγόνων στα Th1 πολωμένων κυττάρων σε ποντίκια.

Τα απαραίτητα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα για την υγεία, έχουν μελετηθεί εκτενώς σε ζωικά μοντέλα ποντικών με ΙΦΝΕ. Ένα πείραμα που έγινε σε ποντίκια, με τη χορήγηση εμπλουτισμένων διαιτών σε ιχθυέλαια που περιείχαν εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και εικοσιδωαεξανοϊκό οξύ (DHA) ή DHA (97% καθαρός) αιθυλεστέρας, είχε ως αποτέλεσμα να μειώσει τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας και το μιτογόνο πολλαπλασιασμό των CD4+ και T κυττάρων. Στο πείραμα αυτό επέλεξαν ποντίκια IL-10 knockout, ηλικίας 6 έως 8 εβδομάδων και τους χορηγήθηκαν ισορροπημένες δίαιτες που περιείχαν είτε 5% αραβοσιτέλαιο κατά βάρος (χωρίς κατανάλωση ω-3 PUFAs), ή 4% ιχθυέλαιο (DHA) και 1% αραβοσιτέλαιο. Μία εβδομάδα πριν από τη θεραπεία με δίαιτα, μία ομάδα ποντικών εκτέθηκε σε πυροξικάμη η οποία οδήγησε σε σοβαρή ανάπτυξη ΙΦΝΕ. Στις καλλιέργειες που πραγματοποιήθηκαν, φάνηκε ότι τα ποντίκια που τρέφονταν με ω-3 λιπαρά οξέα πριν από την ανάπτυξη της νόσου, αλλά και πριν τη χορήγηση ΜΣΑΦ είχαν σημαντική μείωση του πολλαπλασιασμού T κυττάρων ($P < 0,05$).

Η απώλεια της πολλαπλασιαστικής δραστηριότητας οδήγησε στη μείωση της έκκρισης IL-2 και το διαιτητικό DHA ενεργοποίησε τα συστατικά ενδοκυττάρων οδών που ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Οι αλλαγές στη λειτουργία των T κυττάρων μπορούν να εξηγήσουν τις θετικές επιδράσεις των διαιτητικών ω-3 λιπαρών οξέων. Τα ω-3 λιπαρά συσχετίζονται επίσης με το μειωμένο πολλαπλασιασμό των T κυττάρων σε ποντίκια που λάμβαναν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της φλεγμονής στις ΙΦΝΕ. Οι έρευνες σε ποντίκια έδειξαν ότι τα ω-3 λιπαρά (PUFA) αμβλύνουν την κλινική βαθμολογία και τη σοβαρότητα των ΙΦΝΕ, με τη διήθηση των μονοπύρηνων και την καταστολή της παραγωγής του παράγοντα νέκρωσης όγκου από CD4+ και των T κυττάρων.



10. Τομές εντέρου (Swiss rolled colon) από (A) ποντίκι SVE29, (B) IL-10 knockout ποντίκι (χωρίς θεραπεία), (C) IL-10 knockout ποντίκι, θεραπεία με πυροζικάμη, (D) IL-10 knockout ποντίκι, θεραπεία με πυροζικάμη και δίαιτα με ω -3 PUFA, (E) IL-10 knockout ποντίκι, θεραπεία με πυροζικάμη και δίαιτα με ω -6 (PUFA).

Με βάση την παραπάνω έρευνα η προσθήκη PUFAs στη διατροφή των ποντικών είχε θετικά αποτελέσματα στην πρόληψη και αντιμετώπιση της κολίτιδας.

4.2.3. Η χορήγηση EPA και DHA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Οι μελέτες και οι έρευνες που έχουν γίνει για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ με τη χορήγηση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι πάρα πολλές και η καθεμία από αυτές δείχνει κοινά αποτελέσματα μεταξύ τους. Αρχικά αποσαφηνίστηκε η δράση των ω -3 λιπαρών οξέων (PUFAS) EPA και DHA, τα οποία μεταβάλλουν τη σύνθεση φωσφολιπιδίων και πρωτεΐνης των λιπιδικών σχέσεων και είναι σημαντικά για τη διατήρηση και ενίσχυση μονοπατιών σηματοδότησης υποδοχέων των T-κυττάρων, ως στόχο τη δημιουργία ενός περιβάλλοντος που θα καταστέλλουν την ενεργοποίηση των Th1 κυττάρων. Με βάση τις παρατηρήσεις ότι τα ω -3 λιπαρά οξέα μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των Th1 κυττάρων και ενισχύουν τον κυτταρικό θάνατο των φλεγμονωδών μεσολαβητών, οι επιστήμονες υπέθεσαν ότι η κατανάλωση ω -3 λιπαρών οξέων (PUFAS) παίζει προστατευτικό ρόλο στην προστασία του επιθηλίου του παχέος εντέρου. Η χορήγηση EPA (εικοσιπεντανοϊκό οξύ) και DHA (εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ) μπορεί να αποτελέσει ένα θεραπευτικό μέσο στην αποκατάσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου και τη διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών σε διάφορες ασθένειες στο έντερο.

Σε δεκαεννέα μελέτες που συμπεριέλαβαν 2.609 ασθενείς (1.269 με νόσο του Crohn και 1.340 με ελκώδη κολίτιδα) με πάνω από 4.000 ελέγχους, αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης θρεπτικών ουσιών πριν από την ασθένεια (λίπη, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες) και η κατανάλωση φυτικών ινών, φρούτων και λαχανικών. Τα αποτελέσματα διαπίστωσαν θετική συσχέτιση τόσο της νόσου του Crohn, όσο και της ελκώδους κολίτιδας, με την κατανάλωση υψηλής ποσότητας κορεσμένων, μονοακόρεστων και ολικών πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA), μονό- και δισακχαριτών και την κατανάλωση κρέατος. Αντιθέτως η κατανάλωση φυτικών ινών και φρούτων συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο της νόσου του Crohn, ενώ η κατανάλωση λαχανικών έδειξε αρνητική συσχέτιση στην εξέλιξη της ελκώδους κολίτιδας. (*Jason K Hou 1, Bincy Abraham, Hashem El-Serag, Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature*). Αυτή η έρευνα δεν αναιρεί τη θετική επίδραση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στις ΙΦΝΕ, αλλά επισημαίνει τη σημασία της χορτοφαγικής διατροφής στη διατήρηση της υγείας του γαστρεντερικού συστήματος, με την αποφυγή κατανάλωσης πολλών ζωικών λιπαρών οξέων καθημερινά. Εξάλλου, τα κορεσμένα λιπαρά από ζωικές τροφές και από επεξεργασμένα τρόφιμα, είναι αυτά που μπορεί να προκαλέσουν έξαρση της νόσου.

Στην έρευνα του Mate et al, πήραν μέρος 38 ασθενείς με νόσο του Crohn με δείκτη δραστηριότητας της νόσου <150 και χωρίστηκαν τυχαία. Οι μισοί από αυτούς έλαβαν μία δίαιτα εμπλουτισμένη με ψάρια περίπου στα 100 έως 250γρ την ημέρα. Οι υπόλοιποι έλαβαν μία κανονική δίαιτα σε χρόνο 2 ετών. Όσοι έλαβαν την εμπλουτισμένη δίαιτα παρουσίασαν ύφεση της νόσου. (*The American Journal of Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease, Clinical Studies*). Η έρευνα αυτή αποδεικνύει τη σημασία της διαιτητικής κατανάλωσης ψαριών σε ασθενείς με νόσο του Crohn, ωστόσο πρέπει να ληφθούν υπόψιν και άλλοι παράγοντες που συνετέλεσαν στα αποτελέσματα αυτά, όπως η συμμόρφωση και η ψυχολογική κατάσταση του ασθενή.

Σε μία μελέτη που διεξήχθη από τον McCall at al, συμμετείχαν τυχαία 6 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και τους χορήγησαν 3-4γρ. εικοσιπεντανοϊκού οξέος (EPA)/ημέρα, 16-24 κάψουλες ιχθυελαίου ως τριακυλογλυκερόλη για 12 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μεγάλη βελτίωση των συμπτωμάτων, της ιστολογικής εμφάνισης αλλά και μειωμένη παραγωγή ουδετερόφιλων λευκοτριενίου B4.

Σε μία άλλη μελέτη που διεξήχθη το 1990 από τον Salomon at al, συμμετείχαν 10 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είτε σε ύφεση της νόσου είτε σε έξαρση, οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με σαλικυλικά και στεροειδή. Τους χορήγησαν 2,7 γρ. EPA(εικοσιπεντανοϊκό οξύ)/ημέρα και 1,8 g εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (DHA)/ημέρα (15 κάψουλες ιχθυέλαιο ως τριακυλογλυκερόλη) για 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα ήταν πολύ ενθαρρυντικά σε 7 ασθενείς, ενώ σε 3 ασθενείς υπήρξε μία πολύ μικρή ή και καθόλου βελτίωση. (*The American Journal of Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease, Clinical Studies*).

Πολλές έρευνες επανεξετάστηκαν για την αποτελεσματικότητα των ω-3 λιπαρών οξέων στη νόσο του Crohn, με την πρόσληψη κάψουλας ω-3 λιπαρών και εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Μία συνολική ανάλυση έξι μελετών με 1039 ασθενείς με νόσο του Crohn, προσδίδει οριακό όφελος για τα ωμέγα 3 λιπαρά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (ψεύτικο φάρμακο) σε περίοδο διατήρησης της ύφεσης της νόσου. Βέβαια σε αυτές τις μελέτες πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά ο αριθμός των μελετών και η ποιότητα των αποτελεσμάτων, το στάδιο του ασθενή (μετά από χειρουργείο, ή από θεραπευτική αγωγή), η ηλικία του ασθενή (διαφορετικά αποτελέσματα σε παιδιά και ενήλικες) και η χρήση της φαρμακευτικής αγωγής και του εικονικού φαρμάκου. Όταν δημοσιεύθηκαν μεγάλες έρευνες, με ποιοτικούς ελέγχους και αξιόπιστα αποτελέσματα, φάνηκε ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων δεν είχε κάποιο όφελος σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Οι παρενέργειες στη λήψη κάψουλας ω-3 λιπαρών οξέων δεν ήταν επιβλαβείς, παραμόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών παρουσίασε δυσάρεστη γεύση και κακοσμία, καούρα και διάρροια. Τα στοιχεία από αυτές τις έρευνες αποδεικνύουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι αναποτελεσματικά για τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου του Crohn.

4.2.4 Η χρήση εικονικού φαρμάκου στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου.

Πολλές έρευνες για να διαπιστώσουν τη θετική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων χρησιμοποίησαν διαφορετικά εργαλεία με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, συνήθως ελαιόλαδου ή αραβοσιτελαίου, σε ομάδες ασθενών με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα.

Η πρώτη μεγάλη έρευνα πραγματοποιήθηκε και δημοσιεύθηκε το 1992 από τους Hawthorne et al και συμμετείχαν 96 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε διαφορετικά κλινικά στάδια της νόσου. Οι συμμετέχοντες λάμβαναν είτε 4,5 γρ. EPA/ημέρα ως τριακωκοφλυκερόλη, είτε ελαιόλαδο ως εικονικό φάρμακο, για διάρκεια ενός έτους. Το αποτέλεσμα ήταν να μειωθεί η παραγωγή λευκοτριενίου B4 σε ουδετερόφιλα περίπου στο 50%, ωστόσο δε φάνηκε κάποια άλλη διαφορά στην πρόληψη της κλινικής υποτροπής σε άτομα που ήταν ήδη σε ύφεση. (*The American Journal of Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease, Clinical Studies*).

Σε μία σημαντική μελέτη με εικονικό φάρμακο (placido), όπου συμμετείχαν 78 ασθενείς με νόσο του Crohn που είχαν υψηλό κίνδυνο υποτροπής πραγματοποιήθηκε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Σύμφωνα με τον δείκτη δραστηριότητας της νόσου Crohn οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως κατάλληλοι για αυτή τη μελέτη. Στον δείκτη δραστηριότητας της νόσου σημαντικό ρόλο έπαιξε ο ημερήσιος αριθμός υγρών και μαλακών κοπράνων, κοιλιακό άλγος, εξωεντερικές εκδηλώσεις, χρήση φαρμάκων για την αντιμετώπιση της διάρροιας, σωματικό βάρος και γενικές εξετάσεις αίματος (αιματοκρίτης). Τα κύρια κριτήρια για τη μελέτη αυτή είναι ο δείκτης δραστηριότητας τη νόσου να κυμαίνεται σε <150 (τιμή που δηλώνει ανενεργή νόσο) για πάνω από τρεις μήνες, αλλά και τιμές σε

α1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη ορού >1,3 g/L (εύρος αναφοράς: <1,2 mg/L), α2 σφαιρίνη ορού >9 g/L (εύρος αναφοράς: <8 g/L), ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων >40 mm/h (εύρος αναφοράς: <20 mm/h). Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν 9 κάψουλες 2,7 γρ. ω-3 λιπαρά οξέα είτε 9 κάψουλες εικονικού φαρμάκου (καπρικό και καπρυλικό οξύ) καθημερινά. Από τους 39 ασθενείς στην ομάδα των λιπαρών οξέων, 11 από αυτούς είχαν υποτροπές, 4 εγκατέλειψαν λόγω διάρροιας και 1 απλά αποχώρησε. Στην ομάδα των 39 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 27 άτομα είχαν υποτροπές 1 αποχώρησε λόγω διάρροιας και 1 άτομο απλά αποχώρησε από τη μελέτη. Ωστόσο μετά από ένα χρόνο παρέμειναν σε ύφεση τα άτομα που βρίσκονταν στην ομάδα των ω-3 λιπαρών οξέων παρά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. (*The American Journal of Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease, Clinical Studies*).

Οι Lorenz et al σε 29 ασθενείς σε διάφορα κλινικά στάδια της Νόσου Crohn και 10 ασθενείς με ενεργή ελκώδη κολίτιδα, χορήγησαν 3,2 γρ. ω-3 λιπαρών οξέων την ημέρα, αλλά και ελαιόλαδο, για διάρκεια 7 μηνών. Τα θετικά αποτελέσματα ήταν εμφανή στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, όχι όμως στους ασθενείς με νόσο του Crohn. (*The American Journal of Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease, Clinical Studies*).

Σε τυχαίοποιημένη μελέτη του Stenson et al, χορηγήθηκαν σε 24 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα 5,4 γρ ω-3 λιπαρών οξέων ως τριακυλογλυκερόλη (18 κάψουλες ημερησίως) ή ελαιόλαδο ως εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία με ιχθυέλαιο αύξησε το σωματικό βάρος των ασθενών και μείωσε την παραγωγή λευκοτριενίων B4. Ωστόσο δε βελτιώθηκε η βαθμολογία της ενδοσκόπησης και δε βρέθηκε κάποια διαφορά στη χορήγηση και διατήρηση των στεροειδών ιχθυελαίων σε σχέση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου. (*The American Journal of Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease, Clinical Studies*).

Οι Aslan και Triantafylouos πραγματοποίησαν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 17 ασθενείς με ενεργή ελκώδη κολίτιδα, δίνοντας 4,2 γρ ω-3 λιπαρών οξέων/ ημέρα ή αραβοσιτέλαιο ως εικονικό φάρμακο για περίοδο τριών μηνών. Ακολούθησε έκπλυση δύο μηνών. Παρατηρήθηκε μία επίδραση στεροειδών ω-3 λιπαρών οξέων σε ποσοστό 72% και βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου στο 56%. Οι βελτιώσεις στην ιστολογική βαθμολογία δεν ήταν μεγάλες. (*The American Journal of Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease, Clinical Studies*).

Σε μία πιο πρόσφατη έρευνα των Loeschke et al συμμετείχαν 64 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Τους χορηγήθηκαν 5,1 γρ ω-3 λιπαρά οξέα ως αιθυλεστερές ή αραβοσιτέλαιο ως εικονικό φάρμακο για δύο χρόνια. Σε συνδυασμό με τη θεραπεία του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος για 3 μήνες η ομάδα του

ιχθυελαίου είχε λιγότερες υποτροπές από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Εδώ μπορούμε να υποθέσουμε ότι ο συνδυασμός 5-αμινοσαλικυλικού οξέος και ιχθυελαίων μαζί έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ωστόσο η περίοδος της ύφεσης δε διήρκεσε και τα 2 χρόνια. (*The American Journal of Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease, Clinical Studies*).

Μία άλλη εξίσου σημαντική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Lorenz-Mayer et al, με εικονικό φάρμακο, στην οποία έλαβαν μέρος 204 ασθενείς με νόσο του Crohn που ανάρρωσαν από οξεία υποτροπή, έλαβαν 5,1 γρ. ω-3 λιπαρά ημερησίως ως αιθυλεστέρες, δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες ή ένα εικονικό φάρμακο. Συνδυαστικά ο ασθενής επιτρεπόταν να λάβει μικρή ποσότητα πρενιζολόνης για 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά σε όσους τήρησαν μία δίαιτα πτωχή σε υδατάνθρακες. (*The American Journal of Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease, Clinical Studies*).

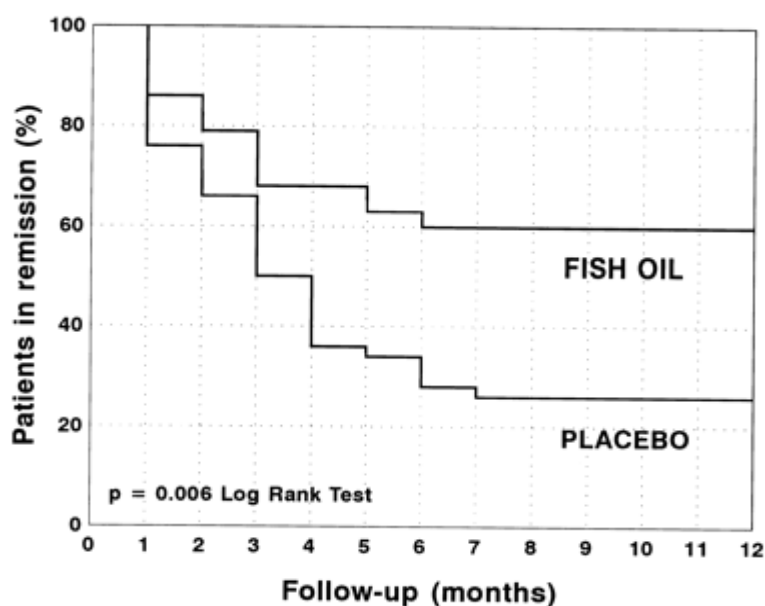
Σε ποσοστό περίπου πάνω από 60%, όσοι έλαβαν θεραπεία με στεροειδή μετά από οξεία υποτροπή είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν υποτροπή της νόσου του επόμενου έξι μήνες μετά την αναστολή της θεραπείας.

Στις μελέτες και έρευνες με εικονικό φάρμακο χρησιμοποιείται το ελαιόλαδο διότι έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει την ανάπτυξη ελευθέρων ριζών, την αναστολή παραγωγής εικοσανοειδών και έχει αντιφλεγμονώδη δράση. Το αραβοσιτέλαιο επίσης χρησιμοποιείται ως εικονικό φάρμακο. Ανήκει στα ω-6 λιπαρά οξέα που είναι σημαντικά για τη διατήρηση της υγείας στο σώμα και δρα προστατευτικά έχοντας επίσης , αντιφλεγμονώδη δράση. Στις μελέτες όπου υπήρχε η χορήγηση των ιχθυελαίων, οι ασθενείς δύσκολα συμμορφώνονταν εξαιτίας της γεύσης, της κακοσμίας, του φουσκώματος που προκαλούν τα ιχθυέλαια, αλλά και της διάρροιας που μπορεί να προκληθεί από την υπερβολική κατανάλωση. (*The American Journal of Clinical Nutrition. Polyunsaturated fatty Acid and Inflammatory Bowel Disease, Clinical Studies*).

Τα αποτελέσματα για τη χορήγηση ω-6 λιπαρών οξέων στη διατήρηση της ύφεσης των ΙΦΝΕ δεν είναι επαρκή. Μόνο μία έρευνα έγινε με τη χρήση ως εικονικό φάρμακο των ω-6 λιπαρών οξέων από τους Greenfield et al(27). Σε περίπου 47 ασθενείς σε διάφορα στάδια της νόσου χορηγήθηκε έλαιο νυχτολούλουδου πλούσιο σε γ-λινολενικό οξύ και λινολεϊκό οξύ για έξι μήνες. Τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά. Αν και η κατανάλωση ω-6 λιπαρών είναι βασική για τον οργανισμό, η υπερβολική κατανάλωση αυτών ανταγωνίζονται την αντιφλεγμονώδη δράση των ω-3 λιπαρών με το σχηματισμό ανθιευγενών εικοσανοειδών που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ και συνδέονται στις ίδιες θέσεις σύνδεσης με τις κυτταρικές μεμβράνες των ω-3 λιπαρών οξέων. Τα ω-6 λιπαρά είναι ευεργετικά όταν συνδυάζονται με τη σωστή λήψη των ω-3 λιπαρών οξέων. Σε διάφορες ασθένειες η αναλογία ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων πρέπει να είναι 1:1 ή 3:1. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η υψηλή

κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων να ευθύνεται για την επιβαρυνόμενη κατάσταση και την έξαρση της νόσου των ασθενών με ΙΦΝΕ.

Παρακάτω παρατίθεται ο πίνακας αποτελεσμάτων της έρευνας με ω-3 λιπαρά οξέα και με εικονικό φάρμακο αντίστοιχα.



11. Οι καμπύλες του πίνακα ζωής Kaplan-Meier για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ που βρίσκονται σε ύφεση της νόσου. Στην έρευνα αυτή αποδείχτηκε ότι τα ω-3 λιπαρά είναι αυτά που διατήρησαν την ύφεση της νόσου. (Πνευματικά δικαιώματα 1996 Massachusetts Medical Society).

13.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τις παραπάνω έρευνες τα συμπεράσματα για τη χρήση των ωμέγα 3 λιπαρών οξέων δίστανται. Τα αποτελέσματα δεν έχουν αποβεί πλήρως θεραπευτικά, αλλά σίγουρα δεν επηρεάζουν αρνητικά την εξέλιξη των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Κάποιες αποκλίσεις των αποτελεσμάτων μπορεί να έγιναν λόγω: **α) των διαφορετικών σταδίων της νόσου.** Αν ο ασθενής είναι στο αρχικό στάδιο της νόσου, η θεραπεία με τη χρήση ω-3 λιπαρών μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική, καθώς ο βλεννογόνος του εντέρου δεν έχει υποστεί μεγάλη ζημιά ακόμη και η χορήγηση ω-3 λιπαρών μπορεί να λειτουργήσει θεραπευτικά στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Στα πιο προχωρημένα στάδια της

νόσου μόνο η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων χωρίς τη φαρμακευτική αγωγή μπορεί να καταστεί μοιραία. Στο στάδιο αυτό η χρήση φαρμάκων (ανοσοκατασταλτικά, σαλικυλικά, ανοσοτροποποιητικά, συμπληρώματα διατροφής κτλ) είναι απαραίτητη για την αποφυγή υποτροπής της νόσου. Η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων σε αυτά τα στάδια μπορεί να βοηθήσει, χρειάζεται όμως οπωσδήποτε να χορηγούνται με μέτρο για την αποφυγή διάρροιας και έντονων κοιλιακών πόνων στην πορεία του ασθενή. **β) την επιλογή εικονικού φαρμάκου.** Το εικονικό φάρμακο (placebo) χρησιμοποιήθηκε σε πολλές έρευνες για να διευκρινιστεί αν όντως υπάρχει θετική ανταπόκριση του ασθενή με τη δράση των ω-3 λιπαρών οξέων στο έντερο ή αν απλά η διατήρηση της ύφεσης της νόσου είναι στην ψυχολογία του ασθενή που λαμβάνει το εικονικό φάρμακο. Το ελαιόλαδο αποδείχθηκε ασφαλές για τον εντερικό βλεννογόνο, δε μπορούμε όμως να ισχυριστούμε ότι λειτουργεί μόνο του θεραπευτικά στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Η υψηλή κατανάλωση ελαιόλαδου μπορεί να οδηγήσει σε διαρροϊκά επεισόδια σε ήδη επιβαρυνόμενους ασθενείς. Η διατήρηση μίας μεσογειακής διατροφής, η οποία υποστηρίζει τη χρήση ελαιόλαδου, είναι αρκετά ανεκτή στους ασθενείς που πάσχουν από παθήσεις του εντέρου. Οι μελέτες για τη χορήγηση ω-6 λιπαρών οξέων ως εικονικό φάρμακο (αραβοσιτέλαιο, ηλιέλαιο, έλαιο νυχτολούλουδου) δεν είναι επαρκείς. Η μεγάλη κατανάλωση ω-6 λιπαρών στη διατροφή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν έχει αποδειχθεί θεραπευτική, οπότε αυτό και μόνο είναι αρκετό στο να διακινδυνέψουν να χορηγήσουν ως θεραπευτικά συμπληρώματα ω-6 λιπαρών σε ασθενείς. Ως γνωστόν η αναλογία ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων στη διατροφή είναι 1:1, ωστόσο στη σύγχρονη εποχή τα επεξεργασμένα τρόφιμα και η έλλειψη φυσικών τροφίμων οδηγούν σε υψηλότερη κατανάλωση ω-6 λιπαρών. **γ) την ποσότητα των λιπαρών οξέων που χορηγήθηκε στους ασθενείς.** Σε πολλές μελέτες χορηγήθηκε είτε περισσότερη ποσότητα λιπαρών οξέων, η οποία δεν υπολογίστηκε σωστά με αποτέλεσμα οι ασθενείς να παρουσίασαν συμπτώματα διάρροιας, έντονων κοιλιακών πόνων και μετέπειτα δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών από το λεπτό έντερο, είτε χορηγήθηκε λιγότερη ποσότητα με αποτέλεσμα να μην υπάρχει κάποια αισθητή διαφορά στη δράση των λιπαρών οξέων στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Οι μελέτες ακόμα συνεχίζονται. Η σωστή ποσότητα στη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων, ιχθυελαίου και εικονικού φαρμάκου είναι υποκειμενική σε κάθε ασθενή, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, αλλά και την ανεκτικότητα των λιπαρών αυτών από τον εντερικό βλεννογόνο του κάθε ασθενή ξεχωριστά. **δ) κυρίως τη συμμόρφωση των ασθενών.** Για μία ολοκληρωμένη αποτελεσματική έρευνα χρειάζεται οι ασθενείς να συμμορφώνονται με τα πρωτόκολλα των ερευνών. Σε αρκετές μελέτες ένα μικρό ποσοστό ασθενών δε μπορούσε να ανταποκριθεί στη θεραπεία με αποτέλεσμα να αποχωρεί. Τα στατιστικά αυτά δεν επηρέασαν κατά πολύ την πορεία των αποτελεσμάτων καθώς λίγοι ήταν αυτοί που δε κατάφεραν να ακολουθήσουν, εξαιτίας των ενοχλητικών συμπτωμάτων που τους προκαλούσε η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων ή ακόμα και εικονικών φαρμάκων.

Η νόσος του Crohn και η Ελκώδης Κολίτιδα χαρακτηρίζονται δύο από τις πιο δύσκολες, θεραπευτικά, νόσους του εντέρου, καθώς στα στάδια έξαρσης και των δύο, οι δίαιτες αποκλεισμού, η φαρμακευτική αγωγή και η εντερική και παρεντερική διατροφή είναι τα πιο διαδεδομένα εργαλεία για τη θεραπεία τους. Τα αποτελέσματα για τη δράση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων δίστανται και αποδεικνύουν ότι η διαιτητική κατανάλωση ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων (1:1) στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου μπορούν να βοηθήσουν στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου τόσο της νόσου του Crohn, όσο και της ελκώδης κολίτιδας στα αρχικά στάδια. Η κατανάλωση μαλακών ψαριών όπως σολομός, σαρδέλα, σκουμπρί (με σχολαστικό καθαρισμό κοκάλων) χτένια, γαρίδες και άλλα, είναι πιο ασφαλής από την κατανάλωση ξηρών καρπών, σπόρων και ελαίων για την πρόσληψη των ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς που η νόσος τους βρίσκεται σε έξαρση, καθώς το κρέας του ψαριού είναι πιο μαλακό και εύπεπτο για τους ασθενείς, ενώ οι καρποί και τα φυτικά προϊόντα μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την πέψη στον ήδη επιβαρυνόμενο βλεννογόνο του εντέρου. Σε πολλές περιπτώσεις έξαρσης της νόσου απαγορεύεται η κατανάλωση σπόρων, καρπών, φλούδες από φρούτα και λαχανικά, σκληρές τροφές, και τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες λόγω της δυσπεψίας που προκαλείται, αλλά και των έντονω συμπτωμάτων, όπως διάρροιες και κοιλιακοί πόνοι. Η χορήγηση ιχθυελαίων και γενικά τα συμπληρώματα με ω-3 λιπαρά οξέα πρέπει να λαμβάνονται πάντα με τη συνταγογράφηση του ιατρού σε συνεργασία με τον κλινικό διατροφολόγο, λαμβάνοντας υπόψη όλες τις παραμέτρους που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Σε έξαρση της νόσου πρέπει να αποφεύγεται η υψηλή κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων (ασφαλής κατανάλωση σε ποσοστό 5-10% της διατροφικής μας ενέργειας καθημερινά) και τρόφιμα όπως ξηροί καρποί, σπόροι, σόγια, κόκκινο κρέας και επεξεργασμένες τροφές είναι απαγορευτικά. Η ανισορροπία στην κατανάλωση ω-3 και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να αποβεί καταστροφική σε έναν ευαίσθητο εντερικό βλεννογόνο. Η δυτικού τύπου διατροφή αναιρεί τη αναλογία 1:1 σε ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα για την υγεία, φτάνοντας ακόμα και 1:15, με αποτέλεσμα η έλλειψη ω-3 λιπαρών να δημιουργήσει σοβαρές επιπτώσεις στους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Τα αποτελέσματα δείχνουν πως τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα δεν είναι σε καμία περίπτωση επιβλαβή για την πορεία των ΙΦΝΕ, ωστόσο μπορούν να λειτουργήσουν συμπληρωματικά στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου, μέσω της διατροφής και των συμπληρωμάτων αυτών. Έχουν αντιφλεγμονώδεις και προστατευτικές ιδιότητες που δρουν απευθείας στο επιθήλιο του εντέρου, μειώνουν τη δράση των φλεγμονωδών κυττάρων και προστατεύουν από ξένους μικροβιακούς παράγοντες, διατηρώντας την ύφεση της νόσου. Ωστόσο σε καμία περίπτωση ο ασθενής δε πρέπει να θεωρήσει πως μία θεραπεία μόνο με ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα θα τον βοηθήσουν να αντιμετωπίσει τα συμπτώματα της νόσου, αλλά ο συνδυασμός μίας ισορροπημένης διατροφής, και συγκεκριμένα η μεσογειακή διατροφή που υποστηρίζει το μέτρο σε όλα, με την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ζυμαρικών, ελαιόλαδου, ψαριών, καρπών, η ενυδάτωση με την κατανάλωση υγρών και η ελάχιστη κατανάλωση κόκκινου

κρέατος, γαλακτοκομικών, ζάχαρης και επεξεργασμένων τροφίμων, μπορούν να διατηρήσουν την ισορροπία και την ευεξία στη ζωή του ασθενούς. Η κοινωνική ζωή, η άσκηση στη φύση και σε κλειστούς χώρους και η καλή ψυχολογία αποτελούν επίσης κομβικό σημείο διατήρησης της ύφεσης της νόσου.

Οι έρευνες για τη δράση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην υγεία του εντέρου και τις ΙΦΝΕ εξακολουθούν να συνεχίζονται, έτσι ώστε μελλοντικά η επιστήμη να μπορεί να δώσει μία ολοκληρωμένη απάντηση σχετικά με τη διαιτητική πρόσληψη και τη χορήγηση των συμπληρωμάτων των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων στις ΙΦΝΕ.

Βιβλιογραφία

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ledyane Taynara Marton, Ricardo de Alvares Goulart, Antonelly Cassio Alves de Carvalho, and Sandra Maria Barbalho “Omega Fatty Acids And Inflammatory Bowel Diseases : An Overview.” 2019 Oct; 20(19): 4851.
2. Όμιλος Ευρωκλινικής «Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσοι του Εντέρου». <https://www.euroclinic.gr/article/idiopathi-flegmonodi-nosimata-enterou/>
3. Mayoclinic “Inflammatory bowel disease (IBD)” <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/inflammatory-bowel-disease/symptoms-causes/syc-20353315>
4. Joseph B. Kirsner “ The Historical Basis of the Idiopathic Bowel Diseases”. *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 1, Issue 1, 1 February 1995, Pages 2–26
5. Γαρυφαλλιά Πουλάκου “ Φλεγμονώδης Εντεροπάθειες”
6. Ryan Ungaro, Saurabh Mehandru, Patrick B Allen, Laurent Peyrin-Biroulet, and Jean-Frédéric Colombel “ Ulcerative Colitis” *Lancet*. 2017 Apr 29; 389(10080): 1756–1770.
7. Γ.Κ. Αναγνωστόπουλος «Νόσος του Crohn (Κρον)και Ελκώδης Κολίτιδα» advanced.endoscopy.gr
8. Βιβλίο « ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ, ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ, ΔΙΑΤΡΟΦΗ» , Δρ. Δημήτρης Γρηγοράκης, σελ. 184-206, κεφ. 3. Αυτοάνοσες φλεγμονώδεις παθήσεις εντέρου.
9. Χρήστος Κων. Ζάβος «Νόσος του Crohn: όλα όσα θέλετε να μάθετε!» peptiko.gr.
10. Kountouras J Zavos C et al. “Low risk of colorectal cancer in a Greek cohort of inflammatory bowel disease patients.” *Aliment Pharmacol Ther* 2014 May; 39(9) : 1001-2.
11. Seung Hoon Lee, Jeong eun Kwon, and Mi-La Cho, “ Immunological Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease ”, 2018 Jan; 16(1): 26–42.
12. Medical xpress. “People may inherit “gut” bacteria that cause Crohn’s disease and Ulcerative Colitis”, by University of Minnesota, December 16, 2014.
13. Medical xpress “Team identifies possible bacterial drivers of Inflammatory Bowel Diseases”. By Yale University, August 28,2014
14. Dinarello CA. IL-18: a TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:11–24. [[PubMed](#)]
15. Geem D, Harusato A, Flannigan K, Denning TL. Harnessing regulatory T cells for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1409–1418. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

16. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1152–1167. [[PubMed](#)]
17. Dinarello CA. Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2009;360:2467–2470. [[PubMed](#)]
18. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2004;10:620–625. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
19. Schreiber S, Heinig T, Thiele HG, Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995;108:1434–1444. [[PubMed](#)]
20. Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest*. 2006;116:1310–1316.
21. Ashwin N, Ananthakrishnan, Charles N, Bernstein, Dimitrios Iliopoulos, Andrew Macpherson, Markus F. Neurath, Raja A. Raja Ali, Stephan R. Vavricka, Claudio Fiocchi “Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018. Jan (15) (1):39-49. Epub 2017 Oct 11.
22. Roberts SE, Wotton CJ, Williams JG, Griffith M, Goldacre MJ. Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011;17:743–9
23. Sonntag B, Stolze B, Heinecke A, et al. Preterm birth but not mode of delivery is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease later in life. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1385–90.
24. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004;53:1388–9.
25. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2009;155:421–6.
26. Hlavaty T, Toth J, Koller T, et al. Smoking, breastfeeding, physical inactivity, contact with animals, and size of the family influence the risk of inflammatory bowel disease: A Slovak case-control study. *United European Gastroenterol J* 2013;1:109–19.
27. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1147–52.
28. Ng SC, Tang W, Leong RW, et al.; Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ACCESS Group. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015;64:1063–71.

29. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, et al.; Vaccine Safety Datalink Team. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:354–9.
30. Gawron LM, Goldberger A, Gawron AJ, Hammond C, Keefer L. The impact of hormonal contraception on disease-related cyclical symptoms in women with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1729–33.
31. Wagner SJ, Schmidt A, Effenberger MJ, Gruber L, Danier J, Haller D. Semisynthetic diet ameliorates Crohn’s disease-like ileitis in TNFΔARE/WT mice through antigen-independent mechanisms of gluten. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1285–94.
32. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC]: study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002;5:1113–24.
33. Tilg H, Moschen AR. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology* 2015;148:1107–19.
34. Lesley A Graff, John R. Walker, Charles N. Bernstein (2009) “Depression and anxiety in Inflammatory Bowel Disease: A review of comorbidity and management” *Inflammatory Bowel Disease*, 15 (7), 1105-1118.
35. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;144:36–49.
36. Mayo clinic- Inflammatory bowel disease (IBD). Diagnosis and Treatment. November 7, 2020
37. Gwo-tzer Ho, FRCP, PhD, Jennifer A Cartwright, DipECVIM-CA, Emily J Thompson, Calum C Bain, PhD, and Adriano G Rossi, PhD, DSc “Resolution of Inflammation and Gut Repair in IBD: Translational Steps Towards Complete Mucosal Healing”. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Aug; 26(8): 1131–1143.PMCID: PMC7365805.
38. Βολάνης «Θεραπεία χωρίς μόνιμη στομία». <https://bolanis.gr/elkodis-kolitida/>
39. Tuck at al. “Fermentable short chain carbohydrate (FODMAP) content of common plant-based foods and processed foods suitable for vegetarian- and vegan -based eating patterns.” *J hum Nutr Diet* 2018 Jun;31(3):422-435.
40. Corpet D.E. (20B) , “ Red meat and colon cancer: Should we become vegetarians or can we make meat safer?” *Nutr Res* 20B Dec; 33(12) 983-94 Epub 2011 Apr 17.
41. Maria Chiara Mentella 1, Franco Scaldaferri 2, Marco Pizzoferrato 2, Antonio Gasbarrini 2, Giacinto Abele Donato Miggiano 1 “Nytrition, IBD and Gut Microbiota: A Review” *Nutrients* 2020 Mar 29;12(4):944. doi: 10.3390/nu12040944.

42. Dale Lee, Lindsey Albenberg, Charlene Compher, Robert Baldassano, David Piccoli, James D. Lewis, and Gary D. Wu “Diet in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases.” Jan 15. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.007
43. McMurry J: Οργανική Χημεία, τόμος II, Βιομόρια, Λιπίδια. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο, σελ. 1345-1369.
44. Healthy Living «Κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα». Απρίλιος 17, 2016.
45. Onmed.gr, « Πόσα κακά λιπαρά επιλέπεται να καταναλώνετε την ημέρα», 7/5/2018, 14:30.

ΕΙΛΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

46. Philip C. Calder “Polyunsaturated fatty acids and inflammation”, 2005.05.012. Institute of Human Nutrition, School of Medicine, University of Southampton, Bassett Crescent East, Southampton SO16 7PX, UK, 7 July 2006.
47. Lev-Tzion R, Griffiths A, Ledder O, Turner D., “Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance in Crohn’s disease.” Cochrane 28 February 2014.
48. Biochemical Society Transactions “Polyunsaturated fatty acids and inflammation”. April 01 2005, 33(2):423-427.
49. Sandeep Tyagi, Paras Gupta, Arminder Singh Saini, Chaitnya Kaushal, and Saurabh Sharma “The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases” 2011 Oct-Dec; 2(4): 236–240. doi: 10.4103/2231-4040.90879
50. Hps Jayapala 1, Sun Young Lim 1 “N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Gut Microbiota” 2022 Jul 1. PMID: 35786331 DOI:10.2174/1386207325666220701121025.
51. Hou, Jason K MD^{1,2,3}; Abraham, Bincy MD, MS¹; El-Serag, Hashem MD, MPH “Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature”, April 2011- Volume 106. doi: 10.1038/ajg.2011.44.
52. Gwo-tzer Ho, FRCP, PhD, Jennifer A Cartwright, DipECVIM-CA, Emily J Thompson, Calum C Bain, PhD, and Adriano G Rossi, PhD, DSc “Resolution of Inflammation and Gut Repair in IBD: Translational Steps Towards Complete Mucosal Healing”. Inflamm Bowel Dis. 2020 Aug; 26(8): 1131–1143. Published online 2020 Mar 31. doi: 10.1093/ibd/izaa045
53. Robert S. Chapkin, Laurie A. Davidson, Lan Ly, Brad R. Weeks, Joanne R. Lupton, David N. McMurray “Immunomodulatory Effects of (n-3) Fatty Acids: Putative Link to Inflammation and Colon Cancer”. The Journal of Nutrition, Volume 137, Issue 1, January 2007, Pages 200S–204S, <https://doi.org/10.1093/jn/137.1.200S>. Published: 01 January 2007.