



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ρόλος του ψυλλίου στην αντιμετώπιση των παθήσεων του εντέρου και η επίδρασή του στο μικροβίωμα

Γκομόζια Αθηνά

Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

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

Ανδρούτσος Οδυσσέας, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Διαιτολογίας – Διατροφολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



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



DIPLOMA THESIS

**The role of psyllium husk in the treatment of intestinal diseases
and its effect on the microbiome**

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	6
Περίληψη.....	7
Abstract	8
Εισαγωγή.....	9
1. Ψύλλιο	12
1.1. Προέλευση και συστατικά.....	12
1.2. Διατροφικά πλεονεκτήματα	14
2. Εντερικό μικροβίωμα	16
2.1. Συμβίωση και σταθερότητα.....	16
2.2. Ποικιλομορφία και ακεραιότητα.....	16
2.3. Σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος	18
2.3.1. Στομάχι.....	18
2.3.2. Λεπτό έντερο (SI).....	19
2.3.3. Παχύ έντερο (LI).....	19
3. Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	20
3.1. Κριτήρια Rome.....	20
4. Νόσος Crohn	23
4.1. Παράγοντες κινδύνου.....	23
4.2. Κλινικά ευρήματα	24
4.3. Διαγνωστικές εξετάσεις.....	25
4.3.1. Εργαστηριακές εξετάσεις	25
4.3.2. Ενδοσκόπηση	25
4.4. Διάγνωση.....	26
4.5. Αντιμετώπιση	26
4.5.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση	27
4.5.2. Άλλες θεραπείες	29
5. Ελκώδης κολίτιδα.....	30
5.1. Επιδημιολογία	30
5.1.1. Φύλο, γεωγραφική κατανομή και ηλικία.....	30
5.1.2. Γενετικοί παράγοντες	31
5.1.3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες	31
5.2. Παθοφυσιολογία.....	33
5.2.1. Επιθηλιακός φραγμός.....	33

5.2.2.	Κοινή μικροχλωρίδα.....	34
5.2.3.	Αναγνώριση αντιγόνου.....	34
5.2.4.	Απορύθμιση ανοσολογικών αποκρίσεων	35
5.2.5.	Πρόσληψη λευκοκυττάρων	36
5.2.6.	Γενετικοί παράγοντες.....	36
5.3.	Διάγνωση.....	37
5.4.	Εξέλιξη της νόσου	40
5.5.	Αντιμετώπιση	41
5.5.1.	Φαρμακευτική αγωγή.....	41
5.6.	Επαγωγή ανταπόκρισης και ύφεση	42
5.6.1.	Ήπια έως μέτρια ενεργή νόσο	42
5.6.2.	Ενεργή σοβαρή νόσος	43
5.6.3.	Διατήρηση της ύφεσης.....	45
5.7.	Χειρουργική επέμβαση.....	45
5.7.1.	Θεραπεία	45
5.7.2.	Επιπλοκές	46
6.	Χρόνια ιδιοπαθής δυσκοιλιότητα.....	48
6.1.	Επιδημιολογία	48
6.2.	Κλινική Αξιολόγηση και Έρευνα.....	49
6.3.	Αντιμετώπιση	50
6.3.1.	Διατροφή	50
6.3.2.	Προβιοτικά	51
6.3.3.	Ενυδάτωση	51
6.3.4.	Άθληση.....	51
6.3.5.	Φαρμακευτικές θεραπείες	51
6.3.6.	Χειρουργική επέμβαση.....	53
7.	Χρόνια διάρροια.....	53
7.1.	Αιτιολογία	53
7.2.	Διάγνωση.....	54
7.3.	Αντιμετώπιση	55
	Μεθοδολογία έρευνας	58
	Αποτελέσματα.....	60
	Συζήτηση.....	65
	Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	65

Χρόνια διάρροια.....	66
Χρόνια δυσκοιλιότητα.....	66
Εντερικό μικροβίωμα.....	68
Συμπεράσματα.....	69
Βιβλιογραφία	70

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια της ολοκλήρωσης των σπουδών μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών: « Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο » του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας κ. Καψωριτάκη Ανδρέα, για την καθοδήγησή του κατά την εκπόνηση της εργασίας και για την συνεργασία μας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου κ. Μανωλάκη Αναστάσιο και κ. Ανδρούτσο Οδυσσέα, για την τιμή που μου έκαναν, να τεθούν μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Περίληψη

Εισαγωγή και Σκοπός: Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (νόσος του Crohn & ελκώδης κολίτιδα), η χρόνια ιδιοπαθής δυσκοιλιότητα και η χρόνια διάρροια αποτελούν πολύ διαδεδομένα γαστρεντερικά νοσήματα. Καθένα από αυτά τα νοσήματα αντιμετωπίζεται συνήθως με διατροφική παρέμβαση, φαρμακευτική ή/και χειρουργική θεραπεία. Ωστόσο θα ήταν ωφέλιμο να διερευνηθούν εναλλακτικές θεραπείες, λιγότερο δαπανηρές αλλά και αποτελεσματικές για την αντιμετώπισή τους, όπως είναι οι σπόροι του φυτού *Plantago Ovata*, ευρέως γνωστοί ως φλοιός σπόρων ψυλλίου. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνήσει τη θετική επίδραση του φλοιού ψυλλίου στα παραπάνω νοσήματα αλλά και την επίδραση που μπορεί να έχει στο μικροβίωμα του εντέρου.

Μεθοδολογία: Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε ήταν συστηματική ανασκόπηση. Μελετήθηκε ολόκληρη η βιβλιογραφία που αναφέρεται στην επίδραση του ψυλλίου, τόσο στα παραπάνω νοσήματα του εντέρου όσο και στο εντερικό μικροβίωμα, η οποία αναζητήθηκε από την διεθνή διαδικτυακή βιβλιογραφία και συμπεριλήφθηκαν μόνο οι μελέτες που χρονολογούνται από το 2000 κι έπειτα.

Αποτελέσματα: Βρέθηκαν έρευνες σχετικά με τις ευεργετικές ιδιότητες του ψυλλίου σε περιπτώσεις συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, χρόνιας διάρροιας και χρόνια ιδιοπαθούς δυσκοιλιότητας. Επίσης υπάρχει αρθρογραφία όπου παρουσιάζονται ευρήματα σχετικά με το ρόλο του ψυλλίου στο εντερικό μικροβίωμα.

Συμπεράσματα: Πιο συγκεκριμένα, το ψύλλιο φαίνεται να έχει σημαντικά ανακουφιστικό ρόλο στους ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Μάλιστα είναι πιο βοηθητικό σε σχέση με άλλες φυτικές ίνες. Η μελέτη που βρέθηκε σχετικά με το ρόλο του ψυλλίου στη χρόνια διάρροια αφορά σε σκύλους, όπου αναφέρεται μείωση της συχνότητας αφόδευσης και αύξηση της συνοχής και του βάρους των κοπράνων. Σχετικά με τη χρόνια ιδιοπαθή δυσκοιλιότητα, αναφέρεται ότι η κατανάλωση ψυλλίου άλλαξε το εντερικό μικροβίωμα, γεγονός που οδήγησε σε ανακούφιση από τα συμπτώματα της δυσκοιλιότητας. Ωστόσο δεν βρέθηκαν μελέτες που να αφορούν το ρόλο του στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου.

Λέξεις κλειδιά: ψύλλιο, εντερικό μικροβίωμα, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, νόσος Crohn, ελκώδη κολίτιδα, χρόνια ιδιοπαθή δυσκοιλιότητα, χρόνια διάρροια

Abstract

Introduction and Purpose: Irritable bowel syndrome, idiopathic inflammatory bowel diseases (Crohn's disease & ulcerative colitis), chronic idiopathic constipation and chronic diarrhea are very common gastrointestinal diseases. Each of these diseases is usually treated with nutritional intervention, pharmaceutical and/or surgical treatment. However, it would be beneficial to explore alternative treatments, less expensive but also effective for their treatment, such as the seeds of the *Plantago Ovata* plant, popularly known as psyllium husk. Considering the above, the purpose of this systematic review is to investigate the positive effect from the consumption of psyllium husk on the above diseases, and the effect it may have on the gut microbiome.

Methodology: The research carried out was a systematic review. The entire literature referring to the effect of psyllium on both the above intestinal diseases and the intestinal microbiome was studied, which was searched from the international online literature, and only studies dating from 2000 and later were included.

Results: Research has found psyllium husk beneficial in cases of irritable bowel syndrome, chronic diarrhea and chronic idiopathic constipation. There are also some articles presenting findings on the role of psyllium in the intestinal microbiome.

Conclusions: More specifically, psyllium husk seems to have a significant palliative role in patients with irritable bowel syndrome. In fact, it turns out more helpful than other plant fibers. The study found on the effect of psyllium in chronic diarrhea concerns dogs, where a decrease in the frequency of defecation and an increase in the consistency and weight of the feces have been reported. Regarding chronic idiopathic constipation, it is reported that consumption of psyllium changed the intestinal microbiome, which led to the relief of constipation symptoms. However, no studies were found regarding its role in idiopathic inflammatory bowel diseases.

Key words: psyllium, gut microbiome, irritable bowel syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, chronic idiopathic constipation, chronic diarrhea

Εισαγωγή

Το ψύλλιο είναι σπόροι ενός φυτού που ονομάζεται *Plantago Ovata*. Αποτελείται κυρίως από διαλυτές φυτικές ίνες μέτριας ζύμωσης και έχει την ιδιότητα να συγκρατεί νερό κατά τη διέλευση του από το έντερο και να δημιουργεί μιας μορφής γέλη. Λόγω της ιδιότητάς του αυτής, παρουσιάζει αυξημένο ενδιαφέρον το κατά πόσο μπορεί να ανακουφίσει συμπτώματα που αφορούν παθήσεις του εντέρου, διευκολύνοντας την απόδευση και αλλάζοντας την μικροχλωρίδα του.

Είναι σημαντικό να διασαφηνιστεί πώς το ψύλλιο επηρεάζει τη μικροχλωρίδα του εντέρου, η οποία αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως σημαντική για την υγεία του εντέρου. Δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές δοκιμές συνέκριναν 7 ημέρες λήψης ψυλλίου με μαλτοδεξτρίνη σε 8 υγιείς εθελοντές και 16 ασθενείς με δυσκοιλιότητα. Η γαστρεντερική διέλευση, η περιεκτικότητα σε νερό των κοπράνων, η αναλογία των SCFA και η σύνθεση μικροχλωρίδας των κοπράνων εξετάστηκαν σε αυτούς τους ασθενείς. Η επίδραση του ψυλλίου στη μικροβιακή σύνθεση φάνηκε να είναι μικρή, αλλά σημαντική στους υγιείς εθελοντές. Στα άτομα με δυσκοιλιότητα, υπήρξε μεγαλύτερη επίδραση στη μικροβιακή σύνθεση και αλλαγές στα επίπεδα οξικού και προπιονικού οξέως (SCFAs). Φάνηκε επίσης ότι πολλά βακτηριακά γένη σχετίζονται με το χρόνο γαστρεντερικής διέλευσης, την αναλογία των SCFAs και την περιεκτικότητα σε νερό στα κόπρανα σε αυτούς τους ασθενείς.

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ), είναι μια διαδεδομένη λειτουργική γαστρεντερική διαταραχή, η αιτιολογία και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της οποίας δεν είναι ακόμα απολύτως ξεκάθαρα. Η ασθένεια επηρεάζει το 9%-23% του πληθυσμού σε όλο τον κόσμο και στους περισσότερους ανθρώπους, έχει μια υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πορεία. Η πολυπλοκότητα και η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων του ΣΕΕ καθιστούν δύσκολη την θεραπεία. Είναι γνωστό ότι οι φυτικές ίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καλή λειτουργία του εντέρου, όσον αφορά όμως το ΣΕΕ, ο τύπος της φυτικής ίνας είναι καθοριστικός για την ανακούφιση ή την έξαρση των συμπτωμάτων. Πιο συγκεκριμένα, οι διαλυτές φυτικές ίνες, όπως το ψύλλιο, ενδεχομένως να έχουν ευεργετική επίδραση στα συμπτώματα του ΣΕΕ.

Η νόσος του Crohn είναι μια ιδιοπαθής νόσος του εντέρου. Μπορεί να προκαλέσει βλάβες από το στόμα έως τον πρωκτό αλλά συνήθεστερα εντοπίζεται στο τελευταίο τμήμα του λεπτού εντέρου, τον ειλεό. Η παθογένεση της νόσου του Crohn περιλαμβάνει γενετικές προδιαθέσεις αλλά και περιβαλλοντικά αίτια. Διάρροια, πόνος στο στομάχι, αιμορραγία από το ορθό, πυρετός, απώλεια βάρους, κόπωση και δερματικά προβλήματα είναι τα συμπτώματα της νόσου και συνδυαστικά με ορθοκολικές και εξωεντερικές εξετάσεις μπορούν να ανιχνεύσουν ασταθείς ασθενείς που χρειάζονται άμεση αντιμετώπιση. Επιπλέον η νόσος του Crohn αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου, οστεοπόρωσης,

αναιμίας, διατροφικών ελλειμμάτων, κατάθλιψης, λοιμώξεων και θρομβωτικών επεισοδίων. Γίνεται αντιληπτό, ότι είναι επιτακτική η ανάγκη για μελέτες πιθανών φυσικών θεραπειών, όπως το ψύλλιο, που θα είναι αποτελεσματικές στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και πιθανώς και στη διατήρηση της ύφεσης, σε αυτούς τους ασθενείς.

Η ελκώδης κολίτιδα ανήκει κι αυτή στις ιδιοπαθείς εντερικές νόσους. Αν και είναι άγνωστης αιτιολογίας, η λοίμωξη από *Salmonella* ή *Campylobacter*, η ζωή σε δυτικά βιομηχανοποιημένα έθνη και υψηλότερα γεωγραφικά πλάτη καθώς και το οικογενειακό ιστορικό της νόσου αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν την πάθηση από την πρόωμη βρεφική ηλικία έως την τρίτη ηλικία. Η ελκώδης κολίτιδα προκαλεί κοιλιακό άλγος, διάρροια και κόπρανα με αίμα ή/και πύον. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι ξαφνική και στις πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί πυρετός και ασχημάτιστα κόπρανα με αίμα. Παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις και ενώ δεν θεραπεύεται πλήρως, υπάρχουν ωστόσο αρκετά φάρμακα που συντελούν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη διατήρηση της ύφεσης. Η σοβαρή ασθένεια απαιτεί χειρουργική επέμβαση εάν η φαρμακευτική θεραπεία αποτύχει. Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα πάνω από 8 έτη, θα πρέπει να υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση κάθε 1-2 χρόνια για να μειωθεί ο κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η χρόνια ιδιοπαθής δυσκοιλιότητα είναι μια κοινή λειτουργική διαταραχή του εντέρου που χαρακτηρίζεται από δύσκολη, σπάνια ή/και ατελή αφόδευση. Επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ατόμου έχοντας αρνητικό αντίκτυπο στην κοινωνική κι επαγγελματική του ζωή. Επηρεάζει περίπου το 10-17% του παγκόσμιου πληθυσμού με υψηλότερο επιπολασμό στις γυναίκες και τους ηλικιωμένους. Η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι τα οσμωτικά καθαρτικά και η χρήση τους στον πληθυσμό αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας και τη συχνότητα των συμπτωμάτων. Οι διαιτητικές ίνες διαδραματίζουν κι εδώ σημαντικό ρόλο, με τις διαλυτές ίνες (π.χ. ψύλλιο) να συντελούν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων μέσω της δημιουργίας μαλακών κοπράνων.

Η χρόνια διάρροια είναι ένας κοινός όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει χαλαρά/υδαρή κόπρανα που εμφανίζονται τρεις ή περισσότερες φορές μέσα σε 24 ώρες και για τέσσερις ή περισσότερες εβδομάδες. Η αιτιολογία της χρόνιας διάρροιας είναι αρκετά ευρεία καθώς υπάρχουν πολλές διαφορετικές αιτίες. Οποιαδήποτε διαδικασία προκαλεί αυξημένο νερό στα κόπρανα, μπορεί να προκαλέσει διάρροια, για αυτό είναι σημαντικό να ληφθούν συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με την ακριβή φύση των συμπτωμάτων για να τεθεί μια σαφής διάγνωση και να ακολουθηθεί στοχευμένη θεραπεία.

Λαμβάνοντας υπόψη το αυξημένο ενδιαφέρον γύρω από τις διαιτητικές ίνες που υφίσταται τα τελευταία χρόνια καθώς και ότι οι διαιτητικές ίνες -ιδιαίτερα οι διαλυτές (παχύρρευστες) όπως είναι το ψύλλιο- χρησιμοποιούνται ως φαρμακευτικά συμπληρώματα και πρόσθετα τροφίμων για την

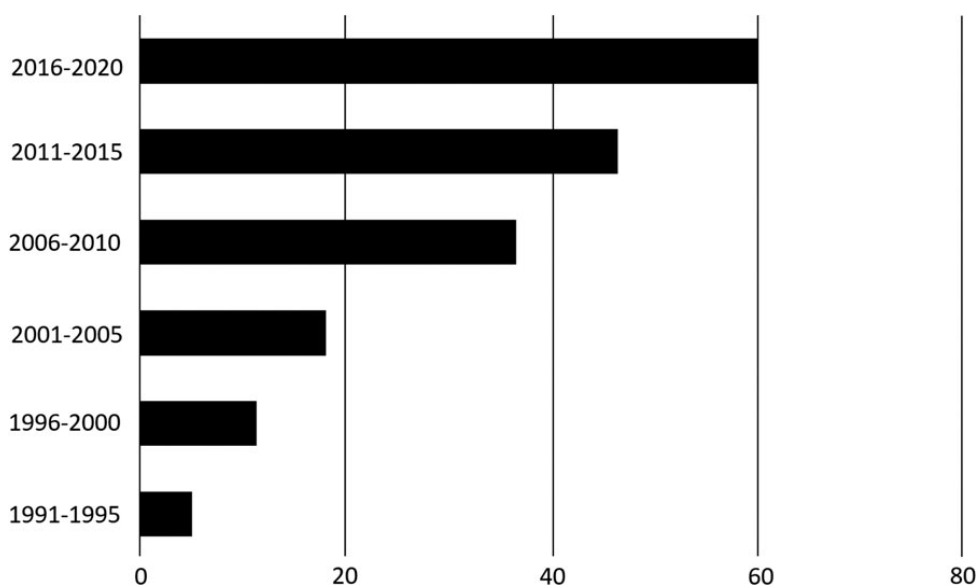
ανακούφιση και θεραπεία χρόνιων ασθενειών, σκοπός αυτής της εργασίας είναι να διερευνήσει τη θεραπευτική χρήση του ψυλλίου στη χρόνια ιδιοπαθή δυσκοιλιότητα, τη χρόνια διάρροια, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου καθώς επίσης και την επίδραση που έχει στο εντερικό μικροβίωμα, με γνώμονα τις ιδιότητες σχηματισμού γέλης και τη φαρμακολογική του σημασία.

1. Ψύλλιο

1.1. Προέλευση και συστατικά

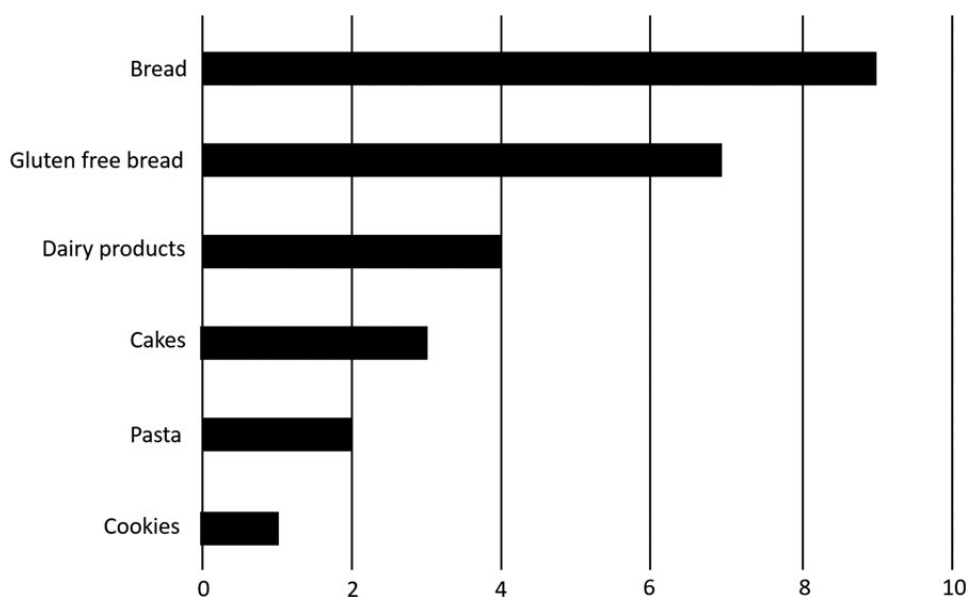
Ο πλούσιος σε φυτικές ίνες φλοιός των σπόρων του *Plantago ovata*, γνωστός και ως ψύλλιο (psyllium ή isabgol), εκτιμάται για τις θεραπευτικές και άλλες ιδιότητές του. Αυτό το φυτό είναι ιθαγενές στην περιοχή της Μεσογείου και η Ινδία είναι επί του παρόντος ο μεγαλύτερος παραγωγός αυτών των σπόρων παγκοσμίως. Σημαντική παραγωγή υπάρχει επίσης στο Πακιστάν και το Ιράν, από τα οποία οι σπόροι εξάγονται παγκοσμίως. Οι Ηνωμένες Πολιτείες, η Γερμανία και το Ηνωμένο Βασίλειο είναι οι κύριοι εισαγωγείς (1,2).

Το πρώτο επιστημονικό άρθρο για το ψύλλιο δημοσιεύθηκε το 1927 και σύμφωνα με το Web of Science, έχουν υπάρξει πάνω από 1200 άρθρα με τη λέξη ψύλλιο στο θέμα. Σχεδόν 120 από αυτά είναι πριν από το 1995 και αφορούν κυρίως διαρθρωτικά θέματα ή ζητήματα που σχετίζονται με την υγεία. Ωστόσο, η πρώτη μελέτη σχετικά με το ψύλλιο που δημοσιεύτηκε σε περιοδικά στην κατηγορία της Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων χρονολογείται από το 1988. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 1, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για αυτό το θέμα και ο αριθμός των άρθρων που δημοσιεύονται σε επιστημονικά περιοδικά έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια.



Εικόνα 1 Δημοσιευμένα άρθρα για τη χρήση του ψύλλιου στην τεχνολογία τροφίμων (3)

Αυτές οι μελέτες εξέτασαν εκτενώς τις λειτουργικές ιδιότητες του ψυλλίου και τη χρήση του σε διάφορα τρόφιμα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το ψύλλιο βελτιώνει τις θεραπευτικές και οργανοληπτικές ιδιότητες αυτών των προϊόντων. Αυτά τα άρθρα επικεντρώνονται κυρίως σε προϊόντα αρτοποιίας, ιδιαίτερα στο ψωμί (με ή χωρίς γλουτένη), αλλά υπάρχει επίσης σημαντικός αριθμός μελετών γαλακτοκομικών προϊόντων (Εικόνα 2).



Εικόνα 2 Δημοσιευμένα άρθρα για τη χρήση του ψύλλιου σε προϊόντα τροφίμων (3)

Λόγω των λειτουργικών ιδιοτήτων του, όπως η διαλυτότητα και το ιξώδες, το ψύλλιο ταξινομείται ως υδροκολλοειδές. Τα υδροκολλοειδή είναι πολυσακχαρίτες που αποτελούνται από πολυάριθμες ομάδες υδροξυλίου που αυξάνουν την ικανότητά τους να δεσμεύουν το νερό και να παράγουν παχύρρευστα διαλύματα (4). Στην πραγματικότητα, το ιξώδες του ψυλλίου είναι υπεύθυνο για τα θρεπτικά του οφέλη και η υψηλή του ικανότητα απορρόφησης νερού είναι μια από τις πιο σημαντικές ιδιότητές του για την παραγωγή τροφίμων. Τα οφέλη των διαφόρων ινών για την υγεία καθορίζονται από τη δομή, την ικανότητα απορρόφησης νερού και την αύξηση του ιξώδους τους (5, 6, 7). Γενικά, είναι σύνηθες να χαρακτηρίζουμε ορισμένα υδροκολλοειδή ως «κόμμι». Αυτός ο όρος αναφέρεται στην ικανότητα μιας ουσίας να διασκορπίζεται στο νερό, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός πιο παχύρρευστου διαλύματος. Ομοίως, το mucilage αναφέρεται στην παχύρρευστη ουσία που βρίσκεται στο φλοιό των σπόρων ορισμένων φυτών, όπως το ψύλλιο (8).

Σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες, το ψύλλιο είναι μια αραβινοξυλάνη που αποτελείται κυρίως από μονοσακχαρίτες, όπως ξυλόζη (Xyl), αραβινόζη (Ara), γαλακτόζη (Gal), ραμνόζη (Rha), γλυκόζη (Glu) και μαννόζη (Man). Η διαφορετική μοριακή αναλογία και η σύνθεση των μονοσακχαριτών αυτών των πολυσακχαριτών μπορεί να συσχετιστεί με τις τεχνικές διαχωρισμού ή καθαρισμού που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη λήψη ψυλλίου (9). Οι περισσότερες από τις διαλυτές ίνες του φλοιού του ψυλλίου είναι μια αραβινοξυλάνη παρόμοια με αυτές που βρίσκονται στην πλειονότητα των δημητριακών (10). Στην πραγματικότητα, η ίνα του ψυλλίου και του πίτουρου σιταριού αποτελείται κυρίως από εξαιρετικά διακλαδισμένες αραβινοξυλάνες που αποτελούνται από γραμμικές ραχοκοκαλιές συνδεδεμένες με β -D-(1 \rightarrow 4) ξυλοπυρανόζης (Xylp) στις οποίες προσαρτώνται μονάδες α -L-αραβινοφουρανόζης (Araf) ως υπολείμματα μεγέθους μέσω συνδέσεων α (1-3) και α (1-2). Οι ίνες

του ψυλλίου έχουν πιο πολύπλοκη δομή από τις ίνες του πίτουρου σίτου, καθώς οι πλευρικές αλυσίδες και οι προσαρτημένοι υποκαταστάτες στις θέσεις O-2 και/ή O-3 μπορούν να μεταβληθούν. Αυτοί οι υποκαταστάτες είναι κυρίως μονο-υποκαταστάσεις με α-L-Ara f ή β-D-Xyl p, δι-υποκαταστάσεις με α-L-Ara f, και μονο-υποκαταστάσεις με ολιγοσακχαρίτες που αποτελούνται από α-L-Ara f ή β-D-Xyl p (11,12). Υπάρχουν πολυάριθμοι τύποι αραβινοξυλανών που μοιράζονται παρόμοια μονομερή σύνθεση αλλά διαφέρουν ως προς τη διαμόρφωση του πολυμερούς τους (13, 14, 15). Ως εκ τούτου, η βλέννα που εκχυλίζεται με κρύο νερό είναι πλουσιότερη σε ραμνόζη και γαλακτουρονικό οξύ, αλλά περιέχει λιγότερη αραβινόζη και ξυλόζη από την βλέννα που εκχυλίζεται υπό ακραίες συνθήκες (θερμότητα και αλκαλικότητα). Αυτή η βλέννα που εκχυλίζεται εν ψυχρώ είναι βαρύτερη και έχει μικρότερη υδροδυναμική ακτίνα από τις άλλες (13). Οι Nie, Cui, και Xie (2018) (16) και ο Zhang et al. (2019)(9) παρουσίασαν πρόσφατα αποτελέσματα που ελήφθησαν για διάφορες μεθόδους εκχύλισης πολυσακχαρίτη ψυλλίου, καθαρισμού, δομικής ταυτοποίησης και βιολογικών δραστηριοτήτων. Επιπλέον, υπέδειξαν την επαναλαμβανόμενη μονάδα πολυσακχαριτών ψυλλίου που ελήφθη μέσω διαφόρων τεχνικών εκχύλισης και ταυτοποίησης. Ωστόσο, τονίστηκε η έλλειψη μελετών που να αναλύουν τους πολυσακχαρίτες του ψυλλίου και τη σχέση μεταξύ της δραστηριότητας και της δομής τους.

1.2. Διατροφικά πλεονεκτήματα

Σε πολλά επιστημονικά άρθρα, έχουν συζητηθεί τα διατροφικά οφέλη του ψυλλίου, συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεών του στη δυσκοιλιότητα, τη διάρροια, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ), τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, τον καρκίνο του παχέος εντέρου, τον διαβήτη και την υπερχοληστερολαιμία. Όλα αυτά τα θέματα, καθώς και τα αποτελέσματα της επίδρασης του ψυλλίου στο σωματικό βάρος, έχουν καλυφθεί εκτενώς σε πολυάριθμες ανασκοπήσεις (9, 16). Μερικές από αυτές τις ιδιότητες συνδέονται με το ιξώδες του ψυλλίου, καθώς είναι γνωστό ότι οι ιξώδεις ίνες μπορούν να αλλάξουν το ιξώδες του πεπτικού υγρού στο γαστρεντερικό σωλήνα, αναστέλλοντας έτσι την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών, ιδιαίτερα γλυκόζης και χοληστερόλης (18).

Κλινικά σημαντικά οφέλη για την υγεία (μείωση χοληστερόλης και βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος) συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με το ιξώδες των διαλυτών ινών στο λεπτό έντερο. Οι ίνες υψηλού ιξώδους (ίνες που σχηματίζουν γέλη όπως η β-γλυκάνη, το ψύλλιο και το ακατέργαστο κόμμα γκούαρ) μειώνουν τη χοληστερόλη και βελτιώνουν σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο. Οι αδιάλυτες ίνες (πίτουρο σίτου) και οι μη παχύρρευστες διαλυτές ίνες (ινουλίνη, ολιγοσακχαρίτες φρούτων και δεξτρίνη σίτου) δεν παρέχουν αυτά τα οφέλη για την υγεία που εξαρτώνται από το ιξώδες (18). Υπάρχουν μόνο δύο μηχανισμοί στο παχύ έντερο που προάγουν ένα καθαρτικό αποτέλεσμα. Μεγάλα/χονδρά σωματίδια αδιάλυτων ινών (πίτουρο σιταριού) προάγουν μηχανικούς ερεθισμούς στο έντερο, που διεγείρουν την έκκριση νερού και βλέννας. Το δεύτερο είναι η αντίσταση στην αφυδάτωση

που δημιουργείται από την υψηλή ικανότητα συγκράτησης νερού των διαλυτών ιών που σχηματίζουν γέλη (ψύλλιο). Και οι δύο μηχανισμοί απαιτούν οι ίνες να αντιστέκονται στην πέψη και να παραμένουν σχετικά άθικτες σε ολόκληρο το παχύ έντερο. Αυτοί οι μηχανισμοί αυξάνουν την περιεκτικότητα σε νερό στα κόπρανα, με αποτέλεσμα τα κόπρανα να είναι ογκώδη, μαλακά και να αποβάλλονται εύκολα (18). Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι ο φλοιός ψυλλίου μειώνει σημαντικά τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Ως εκ τούτου, το ψύλλιο θεωρείται ως πιθανή συμπληρωματική θεραπεία για την υπερλιπιδαιμία (19). Το ψύλλιο μπορεί να μειώσει την ολική και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) χοληστερόλη, όπως αποδεικνύεται από πολυάριθμες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (20, 21). Επιπλέον, μπορεί να μειώσει τον γλυκαιμικό δείκτη σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς (22). Αυτή η επίδραση είναι πιο έντονη όταν το ψύλλιο λαμβάνεται με τροφή, σε αντίθεση με πριν από ένα γεύμα (24). Ωστόσο, το ψύλλιο που καταναλώθηκε πριν από το ψωμί μείωσε αποτελεσματικά τη γλυκαιμική απόκριση (25). Αποδείχθηκε επίσης ότι η κατανάλωση ψυλλίου μείωσε την πείνα και την πρόσληψη ενέργειας σε υγιείς εθελοντές συμμετέχοντες σε έρευνα, γεγονός που συσχετίστηκε με αύξηση του χρόνου απορρόφησης των ουσιών από το έντερο (26).

2. Εντερικό μικροβίωμα

2.1. Συμβίωση και σταθερότητα

Το μικροβίωμα του εντέρου είναι δυναμικό κι αποτελεί το σύνολο των μικροοργανισμών που αποικίζουν την γαστρεντερική οδό. Αποτελείται από βακτήρια αλλά και μύκητες, παράσιτα, ιούς και αρχαία. Ορισμένα χαρακτηριστικά είναι απαραίτητα για τον αποικισμό, όπως ένα οπλοστάσιο ενζύμων για την εκμετάλλευση των διαθέσιμων θρεπτικών συστατικών, το σωστό μοριακό μοτίβο της κυτταρικής επιφάνειας για προσκόλληση στον «κατάλληλο» βióτοπο, η ικανότητα διαφυγής από βακτηριοφάγους και η ετοιμότητα αντίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Ένα βακτήριο πρέπει να είναι σε θέση να αντέξει τους φυσικούς και χημικούς στρεσογόνους παράγοντες του στομάχου για να αναπαραχθεί γρήγορα και να αποφύγει την απομάκρυνση (26).

Η ομοιότητα της μικροχλωρίδας του εντέρου διατηρείται με μηχανισμούς ανάδρασης. Η θετική ανατροφοδότηση υπονομεύει τη συνεργασία της μικροβιακής κοινότητας όταν δύο μικροβιακά είδη αυξάνονται σε αφθονία (27). Για παράδειγμα, η συνεργασία μεταξύ δύο ειδών, στην οποία η αύξηση του πληθυσμού του ενός είδους προάγει την αφθονία του άλλου και ούτω καθεξής. Ο πολλαπλασιασμός και των δύο βακτηρίων διαταράσσει τη συνολική ποικιλία και την αφθονία μιας οικολογικής κοινότητας. Έχουν διατυπωθεί τρεις διαδικασίες αρνητικής ανάδρασης με τις οποίες ένας ξενιστής μπορεί να δημιουργήσει μια πίεση επιλογής μεταξύ των συνεργαζόμενων βακτηρίων για να διατηρήσει την ομοιότητα του εντέρου του. Πρώτον, η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή αλλάζει τη μικροβιακή κοινότητα προκαλώντας μια συγκεκριμένη ανοσοαπόκριση. Δεύτερον, ο χωρικός διαχωρισμός των μικροβιακών ειδών, καθώς αυτά είναι σε θέση να ευδοκιμήσουν σε διακριτές περιοχές καθώς η αλληλεπίδρασή τους μειώνεται. Τέλος, η συμπλήρωση μικροοργανισμών με άλλες πηγές άνθρακα έτσι ώστε να μην βασίζονται πλέον στους συμβιωτικούς συντρόφους τους (28). Γενικά, τα στάδια της φυσικής επιλογής διατηρούν τον νόμο της συμβίωσης και τη σταθερότητά του.

Στο επίπεδο του ξενιστή, η επιλογή «από πάνω προς τα κάτω» στη μικροβιακή κοινότητα ευνοεί σταθερές, εξαιρετικά περιττές κοινωνίες. Προκειμένου οι μικροοργανισμοί να γίνουν λειτουργικά εξειδικευμένοι, μια αντίθετη πίεση επιλογής «από κάτω προς τα πάνω» εκπορεύεται από αυτούς (26). Οι υπάρχοντες δεσμοί μεταξύ του ξενιστή και της μικροβιακής προσαρμοστικότητας διατηρούν την οικολογική θέση του εντέρου ενισχύοντας τον πλούτο και την ποικιλομορφία του.

2.2. Ποικιλομορφία και ακεραιότητα

Η μικροχλωρίδα του ανθρώπινου εντέρου περιλαμβάνει βακτήρια, αρχαία, ευκάρυα, ιούς και παράσιτα (27). Το μικροπεριβάλλον του εντέρου προωθεί κυρίως την ανάπτυξη βακτηρίων που ανήκουν σε επτά μεγάλες κατηγορίες (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria,

Proteobacteria, Verrucomicrobia και Cyanobacteria) (30). Τα Bacteroidetes και Firmicutes αποτελούν περισσότερο από το 90 % του συνολικού πληθυσμού μεταξύ αυτών των επτά τμημάτων.

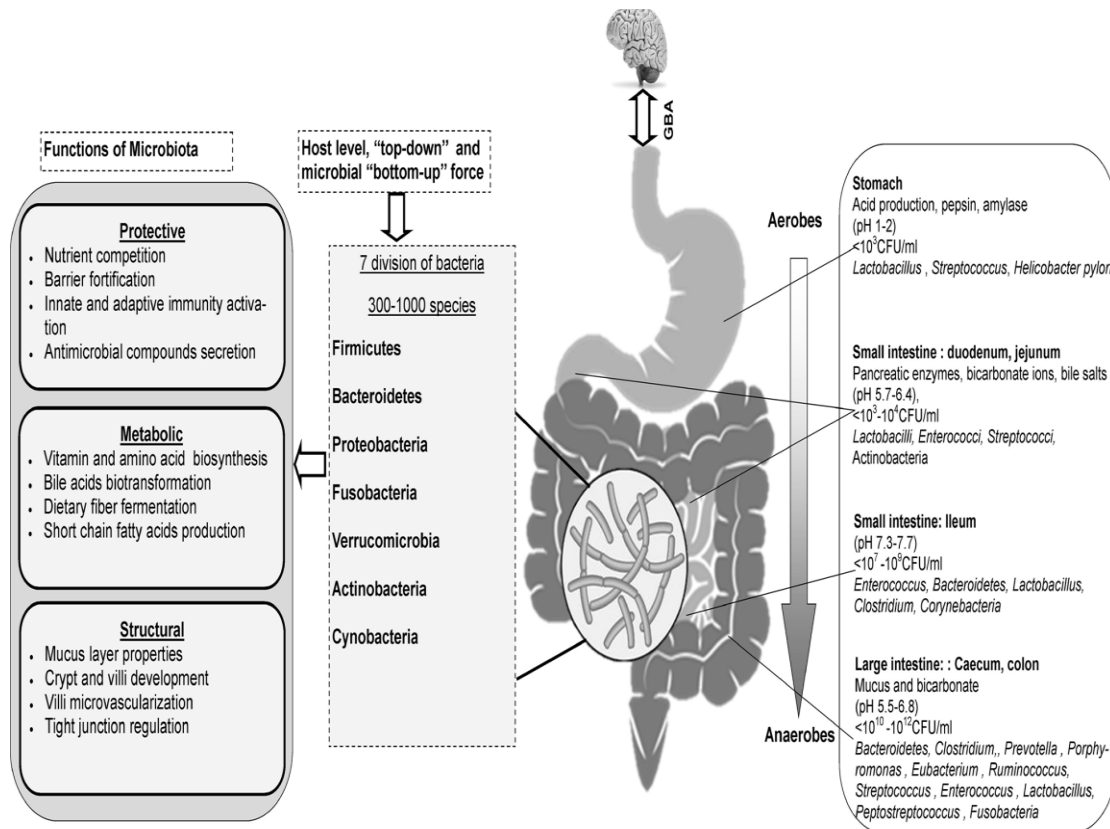
Η πλειοψηφία των ειδών ανήκουν στα γένη Bacteroides και Prevotella. Το έντερο κυριαρχείται από βακτηριακά είδη που ανήκουν στη φυλή Firmicutes, όπως τα Clostridium clusters IV και XIVa, τα οποία περιλαμβάνουν τα γένη Clostridium, Eubacterium και Ruminococcus. Εκτός από την ταξινόμησή του κατά είδη, το ανθρώπινο μικροβίωμα χωρίζεται σε τρεις διακριτούς εντεροτύπους: Bacteroides, Prevotella και Ruminococcus.

Ο εντεροτύπος 1 διακρίνεται από τα Bacteroides με σακχαρολυτική και πρωτεολυτική δράση (31). Ο εντεροτύπος 2 κυριαρχείται από το Prevotella και αποδομεί τη γλυκοπρωτεΐνη βλεννίνης. Ο εντεροτύπος 1 είναι υπεύθυνος για τη σύνθεση βιοτίνης, ριβοφλαβίνης, παντοθενικού και ασκορβικού οξέος, ενώ ο εντεροτύπος 2 είναι υπεύθυνος για τη σύνθεση θειαμίνης και φυλλικού οξέος. Ο εντεροτύπος 3 διακρίνεται από την επικράτηση του Ruminococcus με δράση αποικοδόμησης της βλεννίνης και μεταφορά σακχάρου στη μεμβράνη. Ωστόσο, η έννοια των εντεροτύπων είναι συζητήσιμη λόγω της παρατήρησης υψηλού βαθμού διακύμανσης μεταξύ ατόμων και ορισμένων δεδομένων που υποδεικνύουν μια συνέχεια και όχι τρεις διακριτές ομάδες, δηλαδή η συζήτηση δεν σχετίζεται με διατροφικές διαφορές, παρά το γεγονός ότι η διατροφή επηρεάζει σαφώς τη διαφορετική σύνθεση (32). Η μακροχρόνια κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης και λίπους ευνόησε τον εντεροτύπο Bacteroides, αλλά μια διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες ευνόησε την Prevotella. Περιστασιακά, οι εντεροτύποι Ruminococcus και Bacteroides αλληλεπικαλύπτονται και διαπιστώνεται ότι δεν διακρίνονται (33). Εκτός από την κατηγοριοποίηση των εντεροτύπων σε Bacteroides, Prevotella και Enterobacteriaceae, μια ομάδα ερευνητών από την Ταϊβάν τους συσχέτισε με τα διατροφικά πρότυπα. Επιπλέον, ισχυρίστηκαν ότι τα Εντεροβακτηρίδια θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν έναν νέο υποεντεροτύπο στον ασιατικό πληθυσμό (32). Ανεξάρτητα από τους εντεροτύπους, ο αριθμός των βακτηριακών φυλών μπορεί να ποικίλλει δραματικά μεταξύ των ατόμων, με ορισμένους μικροοργανισμούς να λειτουργούν ως «πυρήνας μικροχλωρίδας» και άλλους ως «ευέλικτη δεξαμενή» (35).

Τα Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia intestinalis και Bacteroides uniformis θεωρούνται ως βασικά βακτηριακά είδη (σχετική αφθονία 0,5%). Περιστασιακά, η ανταλλαγή γενετικού υλικού προσδίδει στον ξενιστή ικανότητα προσαρμογής σε ένα περιβάλλον ή μια δίαιτα (36).

2.3. Σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος

Η πεπτική οδός διαχωρίζεται λειτουργικά και φυσικά στο στομάχι, το λεπτό έντερο και το παχύ έντερο. Ο μοναδικός βιότοπος κάθε διαμερίσματος και ο φυσικοχημικός φραγμός ευνοούν την ανάπτυξη συγκεκριμένων βακτηρίων (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Η πεπτική οδός και το εντερικό μικροβίωμα (38).

2.3.1. Στομάχι

Παλαιότερα, πιστευόταν ότι το στομάχι ήταν στείρο και αφιλόξενο για την ανάπτυξη βακτηρίων λόγω ενός βακτηριοκτόνου φραγμού, της παλινδρόμησης των χολικών οξέων, ενός παχέως στρώματος βλέννας και της γαστρικής περισταλτικής. Το 1981, το Lancet ανέφερε μια αφθονία ανθεκτικών στα οξέα βακτηριακών στελεχών στο στομάχι, συμπεριλαμβανομένων των *Streptococcus*, *Neisseria* και *Lactobacillus*. Οι Robin Warren και Barry Marshall αναγνώρισαν το *Campylobacter pyloridis* το 1982, μετονομάστηκε σε *Helicobacter pylori* το 1984. Περισσότερο από το 65% των φυλότυπων στο στομάχι, προέρχονται από το στόμα. Αυτά τα βακτήρια από το στόμα, συμπεριλαμβανομένων των *Veillonella*, *Lactobacillus* και *Clostridium*, ανακαλύφθηκε ότι είναι ανθεκτικά στα οξέα. Πέντε πρωτεύοντα φυλάκια, συγκεκριμένα τα *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* και *Proteobacteria*,

καθώς και τα βακτηριακά γένη *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia* και *Haemophilus*, κατοικούν σε ένα υγιές ανθρώπινο στομάχι (37).

2.3.2. Λεπτό έντερο (SI)

Το λεπτό έντερο διευκολύνει κυρίως την πέψη και την απορρόφηση της τροφής. Το λεπτό έντερο αποτελείται από το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλέο. Το περιβάλλον του δωδεκαδακτύλου αποτελείται από χολικά οξέα, παγκρεατικές εκκρίσεις και αντιμικροβιακούς παράγοντες και η ταχεία μεταφορά τροφής και η αφθονία οξυγόνου περιορίζουν τη βακτηριακή πυκνότητα (10³-4 CFU/ml) και την ποικιλομορφία.

Στο δωδεκαδάκτυλο, τα *Firmicutes* και τα *Actinobacteria* είναι οι κύριες φυλές (38). Η νήστιδα προάγει τον βακτηριακό αποικισμό όσον αφορά την ποικιλομορφία και την πυκνότητα (10³-7 CFU/ml) και ευνοεί κυρίως την ανάπτυξη των θετικών κατά Gram αερόβιων και προαιρετικών αναερόβιων (10³-7 CFU/ml), όπως οι γαλακτοβάκιλλοι, οι εντερόκοκκοι και οι στρεπτόκοκοι (38). Κατά τη μετάβαση στον ειλέο, η βακτηριακή πυκνότητα φτάνει το πολύ 10⁹ CFU/ml, με τα αερόβια είδη να κυριαρχούν. Συγκρίσιμα με το κόλον, τα αναερόβια και οι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί γεμίζουν το περιφερικό τμήμα του ειλεού κοντά στην ειλεοτυφλική βαλβίδα.

2.3.3. Παχύ έντερο (LI)

Το παχύ έντερο αποτελείται κυρίως από το ανιόν, το εγκάρσιο και το κατιόν κόλον, καθώς και το τυφλό έντερο. Λόγω της καθυστερημένης διέλευσης της τροφής και του αναερόβιου περιβάλλοντος της, είναι η κύρια τοποθεσία για την απορρόφηση νερού και τη ζύμωση των άπεπτων τροφίμων. Ο αριθμός των αναερόβιων μικροοργανισμών στο παχύ έντερο υπερβαίνει τον αριθμό των αερόβιων και η αναλογία του είναι 10/1. Η βακτηριακή πυκνότητα πλησιάζει τα 10¹² CFU/ml και κυριαρχούν τα *Firmicutes* και *Bacteroidetes* (39). Η αναλογία αυτών των δύο βακτηριακών φυλών μπορεί να ποικίλλει κατά τη διάρκεια διαφόρων περιόδων της ζωής και ακόμη και κάτω από ποικίλες παθοφυσιολογικές ρυθμίσεις. Πιστεύεται ότι η αναλογία *Firmicutes* προς *Bacteroidetes* είναι ένας προγνωστικός παράγοντας για την υγεία και την ασθένεια (40). Τα *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* και *Ruminococcus* κυριαρχούν στον αυλό του παχέος εντέρου, ενώ τα *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* και *Akkermansia* συνδέονται με το βλεννογόνο. Επιπλέον, μερικά παθογόνα, όπως *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholera*, *E. coli* και *Bacteroides fragilis*, μπορεί να βρεθούν στο παχύ έντερο σε μικρότερη συχνότητα (0,1%).

3. Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

Στον δυτικό κόσμο, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ / IBS) είναι η πιο διαδεδομένη λειτουργική γαστρεντερική διαταραχή. Υπολογίζεται ότι το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού και το 15% του δυτικού πληθυσμού πάσχουν από ΣΕΕ (41). Περιλαμβάνει γενετικές, φυσιολογικές και ψυχολογικές αντιδράσεις στο στρες, τη διατροφή, την ηλικία, τη γεωγραφική προέλευση, τις λοιμώξεις και τη χρήση αντιβιοτικών. Τα συμπτώματα του ΣΕΕ σχετίζονται με δυσκοιλιότητα, σπλαγγχνική υπερευαισθησία, ανοσολογική ενεργοποίηση και αλλαγές στη σύνθεση και τη λειτουργία των βακτηρίων του εντέρου (μικροχλωρίδα) και του φραγμού του βλεννογόνου του εντέρου (42)

3.1. Κριτήρια Rome

Ελλείπει διαγνωστικού τεστ χρυσού προτύπου ή βιοδείκτη για ΣΕΕ, και προκειμένου να διευκολυνθεί μια τυποποιημένη διάγνωση και να ελαχιστοποιηθούν οι περιττές έρευνες, αναπτύχθηκαν διαγνωστικά κριτήρια με βάση τα συμπτώματα, όπως τα κριτήρια Rome, κατόπιν συμφωνίας μεταξύ ειδικών στον τομέα (39). Τα κριτήρια Rome III χρησιμοποιούνται από το 2006 (43) και αυτά τα κριτήρια έχουν αναπτυχθεί με την πάροδο των ετών.

Αυτά άλλαξαν και η αναθεωρημένη έκδοση έγινε γνωστή ως κριτήρια Rome IV, τα οποία δημοσιεύθηκαν το 2016 (44). Η Επιτροπή Rome αφαίρεσε την κοιλιακή δυσφορία από τον ορισμό του ΣΕΕ σε αυτά τα πιο πρόσφατα κριτήρια και αύξησε τη συχνότητα με την οποία πρέπει να εμφανίζεται κοιλιακό άλγος προκειμένου να πληρούνται κριτήρια για ΣΕΕ από τουλάχιστον 3 ημέρες το μήνα έως τουλάχιστον 1 ημέρα την εβδομάδα. Αυτές οι αλλαγές έγιναν για να αντικατοπτρίζουν μια αλλαγή στο διαγνωστικό όριο για το ΣΕΕ. Τα κριτήρια Rome IV είναι επομένως πιο περιοριστικά από τα προκάτοχά τους και φαίνεται ότι αυτό οδηγεί σε λιγότερους ασθενείς που πιστεύουν ότι έχουν ΣΕΕ να πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για την πάθηση. Από την άλλη πλευρά, εκείνοι οι ασθενείς που εξακολουθούν να πληρούν τα κριτήρια έχουν πιο σοβαρά συμπτώματα και παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα ψυχολογικής συννοσηρότητας (45).

Κριτήρια Rome IV

- Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου με σημαντική δυσκοιλιότητα (IBS-C) ορίζεται ως το να έχει περισσότερες από το ένα τέταρτο (25%) των κενώσεων που είναι τύπου 1 ή 2 κοπράνων στην κλίμακα Bristol και λιγότερες από το ένα τέταρτο (25%) των κενώσεων που είναι των τύπων κοπράνων Bristol 6 ή 7. Εναλλακτικός ορισμός για κλινική πρακτική ή επιδημιολογία: Ο ασθενής συνήθως παραπονιέται για δυσκοιλιότητα όταν υπάρχουν ακανόνιστες κινήσεις του εντέρου.
- Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου με τη διάρροια ως κύριο σύμπτωμα (IBS-D) ορίζεται ως η εμφάνιση περισσότερων από το ένα τέταρτο (25%) των κενώσεων που έχουν κόπρανα στην

κλίμακα Bristol με τύπους 6 ή 7 και λιγότερα από το ένα τέταρτο (25%) κινήσεις εντέρου που έχουν κόπρανα τύπου 1 ή 2 κατά Bristol. Εναλλακτικός ορισμός για κλινική πρακτική ή επιδημιολογία: Ο ασθενής αναφέρει ότι έχει διάρροια κάθε φορά που η λειτουργία του εντέρου του είναι μη φυσιολογική.

- Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου με μικτές συμπεριφορές εντέρου (IBS-M) ορίζεται ως το να έχει περισσότερες από το ένα τέταρτο (25%) των κενώσεων με κόπρανα τύπου Bristol 1 ή 2 και περισσότερες από το ένα τέταρτο (25%) των κενώσεων με κατά Bristol τύπους κοπράνων 6 ή 7. Εναλλακτικός ορισμός για την κλινική πρακτική ή την επιδημιολογία: Ο ασθενής συνήθως βιώνει τόσο δυσκοιλιότητα όσο και διάρροια όταν οι λειτουργίες του εντέρου του θεωρούνται μη φυσιολογικές.
- Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου απροσδιόριστου τύπου (IBS-U): Οι ασθενείς των οποίων οι συνήθειες του εντέρου δεν μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με ακρίβεια σε 1 από τις 3 κατηγορίες που περιγράφονται παραπάνω, ωστόσο πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, θα πρέπει να κατηγοριοποιηθούν ως με ΣΕΕ απροσδιόριστου τύπου. Εναλλακτικός ορισμός για την κλινική πρακτική ή την επιδημιολογία: Σύμφωνα με τον ασθενή, τα ακανόνιστα κόπρανα, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας, είναι εξαιρετικά ασυνήθιστα.

Σύμφωνα με δεδομένα που βασίζονται στην κοινότητα, το IBS-M είναι ο πιο διαδεδομένος υποτύπος, ακολουθούμενος από το IBS-D και το IBS-C, και συμβαίνει και εναλλαγή υποτύπου. Το φούσκωμα είναι το πιο κοινό σύμπτωμα που αναφέρεται στο 96% των ασθενών με ΣΕΕ, ανεξάρτητα από την υποομάδα (46). Εκτός από τα κοιλιακά συμπτώματα, οι συχνές παρατηρήσεις περιλαμβάνουν κακό ύπνο, πονοκέφαλο, δυσπεψία, κόπωση και κατάθλιψη.

Η δυσβίωση στη μικροχλωρίδα και η επακόλουθη δυσλειτουργία στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου (Gut-Brain Axis GBA) καθορίζουν τις αλλαγές στην εντερική κινητικότητα και στις εκκρίσεις που συμβάλλουν στη σπλαχνική υπερευαισθησία. Οι κυτταρικές αλλαγές στο εντεροενδοκρινικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα συνυπάρχουν με υπερανάπτυξη βακτηρίων στο λεπτό έντερο, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία. Σε ασθενείς με ΣΕΕ, παρατηρούνται συχνά τα ευεργετικά αποτελέσματα ορισμένων προβιοτικών και μη συστηματικών αντιβιοτικών (47). Η παθογένεση της σπλαχνικής υπερευαισθησίας στο ΣΕΕ αποδίδεται στη δυσβίωση ως αποτέλεσμα της απορρύθμισης του άξονα GBA (48).

Το ευρύ φάσμα των συμπτωμάτων του ΣΕΕ έχει αρνητικό αντίκτυπο στη συναισθηματική υγεία, τις λειτουργικές ικανότητες και τη συνολική ποιότητα ζωής (QoL). Οι ασθενείς με ΣΕΕ επισκέπτονται συχνότερα τον γιατρό, χρησιμοποιούν περισσότερες διαγνωστικές εξετάσεις, καταναλώνουν περισσότερα φάρμακα, παίρνουν περισσότερο χρόνο άδεια από την εργασία τους, είναι λιγότερο

παραγωγικοί στη δουλειά και νοσηλεύονται συχνότερα από τους ασθενείς χωρίς ΣΕΕ. Κλινικές μελέτες εκτιμούν ότι οι ασθενείς με ΣΕΕ είναι 30% λιγότερο παραγωγικοί από τους υγιείς εργαζόμενους, πράγμα που μεταφράζεται σε 13,8 ώρες απώλειας ανά 40 ώρες εργασίας την εβδομάδα (49). Οι ασθενείς με ΣΕΕ και μειωμένη παραγωγικότητα έχουν αυξημένο επιπολασμό εξωεντερικών συννοσηροτήτων (όπως σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, ινομυαλγία, κεφαλαλγία, φόβους και ανησυχίες που σχετίζονται με την ασθένεια). Το ΣΕΕ σχετίζεται επίσης με ψυχιατρικές καταστάσεις όπως η κατάθλιψη και το άγχος. Η παραγωγικότητα στην εργασία καθορίζεται πρωτίστως από παγκόσμιες μετρήσεις της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, όπως η οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), το άγχος και άλλα εξωεντερικά συμπτώματα, και όχι από ένα μόνο σύμπτωμα του εντέρου (50).

Οι μελέτες Burden of Illness στις Ηνωμένες Πολιτείες υπολογίζουν ότι υπάρχουν 3,6 εκατομμύρια επισκέψεις σε γιατρούς που σχετίζονται με το ΣΕΕ ετησίως και ότι το άμεσο και έμμεσο κόστος που σχετίζεται με το ΣΕΕ υπερβαίνει τα 20 δισεκατομμύρια δολάρια. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΕΕ καταναλώνουν πάνω από 50 τοις εκατό περισσότερους πόρους υγειονομικής περίθαλψης από τους αντίστοιχους ασφαλιζόμενους χωρίς ΣΕΕ (51).

Μια εθνική έρευνα σε μαθητές Γυμνασίου και Λυκείου στην Ιαπωνία αποκάλυψε ότι το ποσοστό των μαθητών που ταλαιπωρούνται από ΣΕΕ είναι της τάξης του 18,6% (52). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των φύλων στον επιπολασμό. Η επίπτωση του ΣΕΕ με διάρροια ήταν μεγαλύτερη στα αγόρια παρά στα κορίτσια. Αντίθετα, ο επιπολασμός του ΣΕΕ με δυσκοιλιότητα ήταν υψηλότερος στα κορίτσια παρά στα αγόρια. Επιπλέον, υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ΣΕΕ, των διαταραγμένων προτύπων ύπνου και της αϋπνίας, και το ΣΕΕ συσχετίστηκε με κακή κατάσταση ψυχικής υγείας και ποιότητα ζωής (52). Σε αυτό το πλαίσιο, το ΣΕΕ όχι μόνο έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ατόμου που επηρεάζεται, αλλά μπορεί επίσης να έχει σημαντικό αντίκτυπο στο κοινωνικό σύνολο.

Ο ισχυρότερος γνωστός παράγοντας κινδύνου για ΣΕΕ είναι η οξεία βακτηριακή γαστρεντερίτιδα, η οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον μολυσματικό οργανισμό. Μετά από 2 χρόνια, το 36% των ατόμων που μολύνθηκαν τόσο με το *campylobacter jejuni* όσο και με το *E. coli* 0157:H7 συνεχίζουν να εμφανίζουν συμπτώματα ΣΕΕ λόγω μιας επίμονης αύξησης της διαπερατότητας του εντέρου. Αυτός ο υποτύπος του ΣΕΕ αναφέρεται ως μεταμολυσματικό ΣΕΕ (IBSPI). Τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, η οξεία γαστρεντερίτιδα, τα αντιβιοτικά και το στρες είναι κύριοι παράγοντες κινδύνου για εντερική δυσβίωση και επακόλουθο ΣΕΕ (53). Μια αύξηση της φλεγμονής στο τοίχωμα του εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια, υποκλινική, χαμηλού βαθμού φλεγμονή που επαρκεί για να αλλάξει τη λειτουργία των νευρομυϊκών και των επιθηλιακών κυττάρων. Η δυσβίωση μπορεί ακόμη και να επηρεάσει το προφίλ συμπεριφοράς ενός ασθενούς με ΣΕΕ (53). Η έλλειψη σωματικής

δραστηριότητας, η δυτική διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και η κατανάλωση επεξεργασμένων τροφών είναι επίσης καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου για το ΣΕΕ (54).

Το ΣΕΕ είναι σχεδόν δύο φορές πιο διαδεδομένο στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, (55) υποδηλώνοντας μια ορμονική σύνδεση. Μεταξύ 188.229 ατόμων, ο σχετικός κίνδυνος ΣΕΕ στις γυναίκες ήταν 1,67 φορές μεγαλύτερος από αυτόν των ανδρών. Οι γυναίκες με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου είναι πιο ευαίσθητες στο ΣΕΕ με δυσκοιλιότητα και λιγότερο ευάλωτες στο ΣΕΕ με διάρροια (55). Οι στρεσογόνοι παράγοντες πρώιμης ζωής, ιδιαίτερα ο αποχωρισμός της μητέρας, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου και μπορεί να έχουν μακροχρόνιες επιπτώσεις στο μικροβίωμα. Αρκετά καθιερωμένα μοντέλα ζώων (πιθήκων και τρωκτικών) το έχουν τεκμηριώσει αυτό (56). Σε μελέτες σε ζώα, οι φυσιολογικές αλλαγές που προκαλούνται από το στρες οδήγησαν σε δυσβίωση και η δυσβιοτική μικροχλωρίδα ήταν απαραίτητη για να εκδηλωθεί στα ζώα η προκαλούμενη από άγχος συμπεριφορά που μοιάζει με άγχος (57).

4. Νόσος Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή του γαστρεντερικού σωλήνα που συχνά αναπτύσσει προβλήματα κι εκτός του εντέρου. Η φλεγμονή μπορεί να εμφανιστεί παντού από το στόμα μέχρι τον πρωκτό. Ορισμένα διαγνωστικά και κλινικά κριτήρια διακρίνουν τη νόσο του Crohn από την ελκώδη κολίτιδα (61). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο εκτιμώμενος επιπολασμός είναι 58 ανά 100.000 παιδιά και 119 έως 241 ανά 100.000 ενήλικες, με τις δύο κατηγορίες να παρουσιάζουν αύξηση (58). Η πλειοψηφία των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται μεταξύ 20 και 40 ετών, ωστόσο νέα περιστατικά εμφανίζονται αργότερα (62). Η λευκή φυλή και τα υψηλότερα επίπεδα εκπαίδευσης σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό (63). Το εκτιμώμενο ετήσιο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 6,3 δισεκατομμύρια δολάρια (64).

4.1. Παράγοντες κινδύνου

Στην παθογένεση της νόσου του Crohn, φαίνεται ότι αλληλεπιδρούν η γενετική προδιάθεση και οι περιβαλλοντικές μεταβλητές. Έχουν βρεθεί γενετικοί τόποι που ενισχύουν τον κίνδυνο. Η ομοζυγωτία για το γονίδιο NOD2, για παράδειγμα, έχει συσχετιστεί με 20 έως 40 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης νόσου του Crohn (62). Το αστικό περιβάλλον, το κάπνισμα, η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, η χρήση αντιβιοτικών και η τακτική χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων είναι μεταβλητές που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο. Η επαφή με κατοικίδια και ζώα φάρμας, η κοινή χρήση κρεβατοκάμαρας, η ύπαρξη περισσότερων από δύο αδερφών, η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών, η κατανάλωση φρούτων και η σωματική δραστηριότητα συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνδέουν τα εμβόλια με την ανάπτυξη της νόσου του Crohn (65).

4.2. Κλινικά ευρήματα

Η νόσος του Crohn συνήθως εκδηλώνεται διακριτικά, αν και μπορεί επίσης να εκδηλωθεί ως οξεία τοξική ασθένεια. Η διάρροια, ο κοιλιακός πόνος, η αιμορραγία από το ορθό, ο πυρετός, η απώλεια βάρους και η εξάντληση είναι κοινά συμπτώματα (61). Μια ανασκόπηση περιπτώσεων 201 συμμετεχόντων συνέκρινε άτομα με νόσο του Crohn με ασθενείς χωρίς νόσο του Crohn που είχαν σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ή ήταν κατά τα άλλα υγιή. Η μελέτη ανακάλυψε οκτώ προειδοποιητικά σημάδια για τη νόσο του Crohn ενηλίκων. Περιπρωκτικές βλάβες εκτός από αιμορροΐδες, συγγενής πρώτου βαθμού με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, απώλεια βάρους (5% του φυσιολογικού σωματικού βάρους) τους τελευταίους τρεις μήνες, κοιλιακό άλγος για περισσότερο από τρεις μήνες, νυχτερινή διάρροια, πυρετός και απουσία κοιλιακού άλγους για 30 έως 45 λεπτά μετά τα γεύματα καταγράφηκαν με σειρά ισχύος συσχέτισης (66). Μια εξέταση 606 περιπτώσεων χρόνιου στομαχικού πόνου σε παιδιά αποκάλυψε τρία ευρήματα: αναιμία, αιματοχεσία και απώλεια βάρους (67). Το ιστορικό θα πρέπει να προσδιορίζει τις ειδικές για τη νόσο του Crohn ανωμαλίες, την εναλλακτική διάγνωση και τα εξωεντερικά ευρήματα. Σημαντικές εκτιμήσεις περιλαμβάνουν νυχτερινά συμπτώματα, επείγοντα ευρήματα, τροφική δυσανεξία, ταξίδια, φάρμακα (ιδιαίτερα έκθεση σε αντιβιοτικά), κατάσταση καπνίσματος, οικογενειακό ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και προβλήματα στα μάτια, τις αρθρώσεις και το δέρμα.

Η φυσική εξέταση θα πρέπει αρχικά να εντοπίσει άτομα που είναι ασταθή και χρειάζονται άμεση φροντίδα. Θα πρέπει να αξιολογούνται ο παλμός, η αρτηριακή πίεση, η θερμοκρασία, ο ρυθμός αναπνοής και η μάζα σώματος. Τα ευρήματα της εξέτασης μπορεί να περιλαμβάνουν κοιλιακή δυσφορία, διάταση και/ή όγκους (61). Επειδή τα αποστήματα, οι ρωγμές ή τα συρίγγια είναι κοινά στη νόσο του Crohn, η εξέταση του πρωκτού είναι απαραίτητη και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μιας πυελικής εξέτασης (61). Περιπρωκτικές ανωμαλίες (όπως συρίγγια και αποστήματα) αυξάνουν τον κίνδυνο της νόσου του Crohn (61).

Οι φλεγμονώδεις επιδράσεις της νόσου του Crohn μπορεί να βλάψουν όργανα εκτός του γαστρεντερικού συστήματος, προκαλώντας αποστήματα, ρωγμές ή/και συρίγγια. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν με εξωεντερικά σημεία πριν από την εμφάνιση γαστρεντερικών προβλημάτων. Οι προσβεβλημένες περιοχές περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τα μάτια, το αιμοποιητικό σύστημα, τις αρθρώσεις και το δέρμα. Το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, η φυσική εξέταση, ο εργαστηριακός έλεγχος και η απεικόνιση είναι απαραίτητα για τη διάγνωση αυτών των συμπτωμάτων (61).

4.3. Διαγνωστικές εξετάσεις

4.3.1. Εργαστηριακές εξετάσεις

Για την εξέταση της νόσου του Crohn, ο εργαστηριακός έλεγχος εξυπηρετεί διάφορες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης, της παρακολούθησης της δραστηριότητας της νόσου και της παρακολούθησης των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων και της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Η καλπροτεκτίνη κοπράνων είναι μια εξέταση για τον αποκλεισμό της νόσου του Crohn σε ενήλικες (ευαισθησία 83% έως 100%, ειδικότητα 60% έως 100%) και παιδιά (ευαισθησία 95% έως 100%, ειδικότητα 44% έως 93%) με διαφορετικά συμπτώματα, προκειμένου να αποφευχθούν οι επεμβατικές εξετάσεις (68). Όταν εξετάζεται η διάγνωση της νόσου του Crohn, μια πλήρης εξέταση αίματος, ένα μεταβολικό πάνελ, ένα επίπεδο C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ένας ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων και έρευνες κοπράνων για *Clostridium difficile*, και παράσιτα, μπορεί να είναι χρήσιμα. Τα αποτελέσματα μπορούν να παρέχουν πληροφορίες για να υποστηρίξουν τη διάγνωση, να καθορίσουν τη σοβαρότητα της νόσου ή να εντοπίσουν εναλλακτικές διαγνώσεις (61). Η μέτρηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, της καλπροτεκτίνης των κοπράνων και της λακτοφερρίνης κοπράνων μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της δραστηριότητας της νόσου και μπορεί να μειώσει την απαίτηση για ενδοσκόπηση στις αποφάσεις διαχείρισης της νόσου (69).

Η αναιμία είναι διαδεδομένη σε ασθενείς με νόσο Crohn, επομένως είναι απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Οι ελλείψεις σε φυλλικό οξύ, σίδηρο και 25-υδροξυβιταμίνη D είναι επίσης συχνές. Επομένως, συνιστάται η εξέταση αυτών των παραμέτρων. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σημαντική εντερική εκτομή διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης B12 και θα πρέπει να αξιολογούνται (70). Πριν από τη χρήση βιολογικών φαρμάκων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εξέτασης φυματίωσης. Περιοδικά, όταν συνταγογραφούνται μεθοτρεξάτη, θειοπουρίνες ή/και βιολογικά φάρμακα, θα πρέπει να διενεργούνται πλήρης εξέταση αίματος και εξετάσεις για τη νεφρική και ηπατική λειτουργία (70). Η παρακολούθηση των θεραπευτικών φαρμάκων μπορεί να βοηθήσει στην άμεση θεραπεία (71).

4.3.2. Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκόπηση και η απεικόνιση είναι κρίσιμα εργαλεία διάγνωσης και παρακολούθησης για τη νόσο του Crohn. Οι ενδοσκοπικές διαδικασίες παρέχουν άμεση πρόσβαση και ορατότητα στον αυλό του εντέρου. Η άμεση παρακολούθηση επιτρέπει τον εντοπισμό διακριτών βλαβών, την παρακολούθηση της επιτυχίας ή της αποτυχίας της θεραπείας και την ανίχνευση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι ενδοσκοπικές μέθοδοι (με εξαίρεση την ενδοσκόπηση με κάψουλα) επιτρέπουν επίσης βιοψίες και θεραπευτικές παρεμβάσεις (72).

Στη διαχείριση της νόσου του Crohn, οι τεχνικές απεικόνισης διατομής, συμπεριλαμβανομένης της υπολογιστικής τομογραφίας (CT), της μαγνητικής τομογραφίας και του υπερηχογραφήματος,

χρησιμοποιούνται πολύ συχνά. Για την αρχική διάγνωση, την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου και την αναγνώριση των επιπλοκών, κάθε μία από αυτές τις προσεγγίσεις είναι αποτελεσματική και προσφέρει συγκρίσιμη ακρίβεια (73). Είναι συμπληρωματικές της ενδοσκόπησης αφού μπορούν να ανιχνεύσουν την εξωαυλική παθολογία και να αξιολογήσουν περιοχές του γαστρεντερικού σωλήνα που δεν είναι προσβάσιμες στις ενδοσκοπικές τεχνικές. Η αξονική τομογραφία και η εντερογραφία μαγνητικού συντονισμού προτιμώνται έναντι των κανονικών τεχνικών αξονικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας, εάν ο ασθενής μπορεί να αντέξει τη δυσκολία των εξετάσεων. Οι αξονικές τομογραφίες παρέχουν τα πιο σταθερά αποτελέσματα, αλλά εκθέτουν επίσης τους ασθενείς σε ακτινοβολία. Δεν υπάρχει έκθεση σε ακτινοβολία κατά τη διάρκεια των δοκιμών μαγνητικού συντονισμού, αλλά είναι δαπανηρές, μπορεί να έχουν περιορισμένη διαθεσιμότητα και είναι πιο δύσκολο να τις ανέχονται οι ασθενείς. Το υπερηχογράφημα είναι άμεσα διαθέσιμο και δεν εκθέτει τους ασθενείς σε ακτινοβολία, αλλά εξαρτάται εξαιρετικά από τον χειριστή και μπορεί να περιοριστεί ανάλογα με τον σωματότυπο του ασθενούς. Η ηλικία του ασθενούς, η κατάσταση εγκυμοσύνης, η τρέχουσα κλινική κατάσταση, και η διαθεσιμότητα παίζουν ρόλο στην απόφαση για το ποια μέθοδο θα ακολουθηθεί. (73).

4.4. Διάγνωση

Τα κλινικά ευρήματα μαζί με τις ενδοσκοπικές, ιστολογικές, ακτινολογικές και/ή βιοχημικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της νόσου του Crohn. Η απόφαση να συνεχιστούν οι διαδικασίες διάγνωσης καθορίζεται από το ιστορικό του ασθενούς, τη φυσική εξέταση και τα βασικά εργαστηριακά αποτελέσματα. Εάν ο ασθενής έχει επικίνδυνη εικόνα, θα πρέπει να γίνει μια συμβατική αξονική τομογραφία ως αρχική διαγνωστική διαδικασία.

Εάν ο ασθενής δεν έχει έντονη εικόνα, η αρχική εξέταση πρέπει να είναι ειλεοκολonosκόπηση με βιοψία. Για ανηλίκους ασθενείς, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπησης. Η ενδοσκόπηση θα πρέπει να ακολουθείται από διατομική απεικόνιση για να αξιολογηθεί ολόκληρος ο βαθμός της νόσου που προσδιορίζεται με την ενδοσκόπηση ή για να ανακαλυφθεί νόσος που δεν ανιχνεύεται με ενδοσκόπηση. Για την ανάπτυξη μιας στρατηγικής θεραπείας, είναι ζωτικής σημασίας να προσδιοριστεί η πλήρης έκταση της πάθησης. Όταν η ειλεοκολonosκόπηση και η διατομή είναι αρνητικές και υπάρχει συνεχής υποψία για τη νόσο του Crohn, το επόμενο βήμα θα είναι η ενδοσκόπηση με κάψουλα. Εάν τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας είναι αρνητικά, είναι πιθανό η ασθένεια να μην είναι παρούσα (73).

4.5. Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση έχει δύο στόχους. Πρώτα είναι η θεραπεία της φλεγμονώδους διαδικασίας και των συνεπειών της (π.χ. αποστήματα, συρίγγια, στενώσεις και εντερικές αποφράξεις) προκειμένου να

επιτευχθεί και να διατηρηθεί η ύφεση. Ο δεύτερος στόχος είναι η ελαχιστοποίηση των δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία, της νόσου του Crohn και των θεραπειών της (70).

4.5.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η ηλικία, οι συννοσηρότητες, τα συμπτώματα, η φλεγμονώδης κατάσταση, η θέση και η έκταση της νόσου και ο συνολικός κίνδυνος μιας πιο σοβαρής και περίπλοκης νόσου καθορίζουν τις θεραπευτικές προσεγγίσεις (74). Η χρήση φαρμάκων υψηλού κινδύνου δικαιολογείται από την παρουσία παραγόντων κινδύνου που υποδηλώνουν κακή πρόγνωση και τη σοβαρότητα της νόσου (74).

Έχουν γίνει σημαντικές θεραπευτικές εξελίξεις. Η επούλωση του βλεννογόνου δεν έχει τεκμηριωθεί για τα 5-αμινοσαλικυλικά, τα οποία κάποτε χρησιμοποιούνταν ευρέως και εξακολουθούν να συνταγογραφούνται για θεραπεία συμπτωμάτων σε ήπια έως σοβαρή ασθένεια (74). Τα αντιβιοτικά, τα οποία επίσης χρησιμοποιούνται συνήθως, θα πρέπει να προορίζονται για τη θεραπεία προβλημάτων όπως αποστήματα και συρίγγια (74).

Η φαρμακευτική διαχείριση περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή, ανοσοτροποποιητές και βιολογικά φάρμακα. Το καθένα συμβάλλει σημαντικά στην πρόκληση ή τη διατήρηση της ύφεσης.

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία των συμπτωμάτων (74). Με βάση τη σοβαρότητα της νόσου, οι αρχικές δόσεις μπορεί να είναι 40 έως 60 mg πρεδνιζόνης οι οποίες στη συνέχεια θα μειώνονται. Ανάλογα με την ανταπόκριση και το πόσο γρήγορα επιτυγχάνεται ύφεση, μπορεί να είναι συνετό να μειωθεί η δόση του ασθενούς κατά 5 mg την εβδομάδα έως ότου φτάσουν τα 20 mg και στη συνέχεια κατά 2,5 έως 5 mg την εβδομάδα μέχρι τη διακοπή (74). Η πρεδνιζόνη προτιμάται όταν η νόσος είναι διάχυτη ή εντοπίζεται στο αριστερό κόλον. Ωστόσο, τα σκευάσματα βουδεσονίδης ελεγχόμενης απελευθέρωσης ειλεού (Entocort EC) είναι μια επιλογή για ασθενείς που παρουσιάζουν πρόβλημα στον ειλέο και/ή στο εγγύς κόλον και μπορεί να προτιμώνται λόγω της μοναδικής τους παροχής ειδικά σε αυτήν την περιοχή (74). Η βουδεσονίδη υφίσταται ουσιαστικό μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ, γεγονός που βελτιώνει την ανοχή της (75). Λόγω του γεγονότος ότι τα κορτικοστεροειδή δεν διατηρούν την ύφεση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές και τα προβλήματα διάτησης είναι πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, συνήθως χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση των εξάρσεων των συμπτωμάτων καθώς οι ασθενείς μεταβαίνουν σε πιο αποτελεσματική θεραπεία.

Οι ανοσοτροποποιητές που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου του Crohn περιλαμβάνουν θειοπουρίνες και μεθοτρεξάτη. Η άζαθειοπρίνη (Imuran) και η 6-μερκαπτοπουρίνη δεν είναι πιο αποτελεσματικές από το εικονικό φάρμακο στην πρόκληση ύφεσης. Ως εκ τούτου, η χρήση τους ως μονοθεραπεία είναι περιορισμένη (74). Οι ανοσοτροποποιητές έχουν πολύ αργή έναρξη δράσης, αλλά χρησιμοποιούνται συχνά επικουρικά λόγω των ιδιοτήτων τους που συντηρούν τα στεροειδή. Σε

ασθενείς μέτριου έως υψηλού κινδύνου, ο συνδυασμός της αζαθειοπρίνης με φάρμακα κατά του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF), όπως το infliximab (Remicade), ήταν πιο επιτυχής από τη χρήση οποιασδήποτε θεραπείας μόνης (74). Αυτός ο συνδυασμός μειώνει την έκθεση στα κορτικοστεροειδή, με αποτέλεσμα λιγότερες παρενέργειες και μειώνει την ανοσογονικότητα του φαρμάκου κατά του TNF (74). Η μεθοτρεξάτη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόκληση ή τη διατήρηση της ύφεσης. Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος μέχρι την κλινική ανταπόκριση (74).

Πολλά μονοκλωνικά αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων κατά του TNF, των φαρμάκων κατά της ιντεγκρίνης και της θεραπείας με αντισώματα κατά της ιντερλευκίνης-12/23p40, έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου του Crohn. Οποιαδήποτε θεραπεία επιτυγχάνει ύφεση θα πρέπει να συνεχίζεται ως θεραπεία συντήρησης. Όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα αυξάνουν τον κίνδυνο ορισμένων κακοηθειών και ασθενειών, όπως η επανενεργοποίηση της φυματίωσης (61). Παρά αυτούς τους κινδύνους, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση αποκαλύπτει ότι οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να συνεχίσουν τη θεραπεία με βιολογικά φάρμακα παρά με ανοσοτροποποιητές λόγω της ανώτερης αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητάς τους (76).

Τα φάρμακα κατά του TNF, όπως το certolizumab pegol (Cimzia), το adalimumab (Humira) και το infliximab, προκαλούν και διατηρούν ύφεση σε άτομα μέτριου έως υψηλού κινδύνου, καθώς και σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα κορτικοστεροειδή και στους ανοσοτροποποιητές. Η έναρξη του αποτελέσματος και η θεραπευτική βελτίωση παρατηρούνται συχνά εντός δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Τα φάρμακα κατά του TNF είναι πιο αποτελεσματικά όταν χορηγούνται εντός δύο ετών από την έναρξη της νόσου (74).

Οι παράγοντες κατά της ιντεγκρίνης natalizumab (Tysabri) και vedolizumab (Entyvio) στοχεύουν στη διακίνηση λευκοκυττάρων. Η ναταλιζουμάμπη σχετίζεται με προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια και θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα κατά του ιού John Cunningham. Το vedolizumab δεν έχει συσχετιστεί με προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια. Η βεδολιζουμάμπη επιλέγεται επειδή έχει αποδειχθεί η εκλεκτικότητά της για διακίνηση λευκοκυττάρων στο έντερο και η αποτελεσματικότητά της στην επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης, ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή (74).

Η θεραπεία με αντισώματα κατά της ιντερλευκίνης-12/23p40 (ustekinumab [Stelara]) είναι μια αναδυόμενη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς όταν τα συμβατικά φάρμακα έχουν αποτύχει (74). Τον Σεπτέμβριο του 2016, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ ενέκρινε τη χρήση του ustekinumab για τη νόσο του Crohn. Αν και η ουστεκινουμάμπη έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη από το εικονικό φάρμακο για την καθιέρωση ύφεσης και τη μείωση των συμπτωμάτων της νόσου του Crohn,

δεν υπάρχουν κατ' ιδίαν μελέτες που να αποδεικνύουν την υπεροχή της σε εναλλακτικά φάρμακα και η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη (74).

4.5.2. Άλλες θεραπείες

Στα παιδιά, η εντερική σίτιση είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρόκληση ύφεσης (81). Ενήλικες μπορεί να ληφθούν υπόψη για θεραπεία συντήρησης εντερικής διατροφής όταν τα φάρμακα αντενδείκνυνται ή απορρίπτονται, με βάση τα ευρήματα αρκετών μικρών μελετών (72). Τα προβιοτικά και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα δεν υποστηρίζονται από την τρέχουσα επιστημονική έρευνα (72).

Νόσος των περιπρωκτικών και οργανικών συριγγίων

Μια διεπιστημονική στρατηγική που ενσωματώνει εξειδικευμένη θεραπεία από γαστρεντερολόγους και χειρουργούς είναι ο καλύτερος τρόπος για τη διαχείριση αυτών των δύσκολων καταστάσεων, οι οποίες συνδέονται με χειρότερα αποτελέσματα (77). Η μαγνητική τομογραφία με ενισχυμένη αντίθεση παρέχει την πιο ακριβή εκτίμηση της περιπρωκτικής νόσου. Εξίσου πολύτιμα διαγνωστικά εργαλεία είναι το υπερηχογράφημα που γίνεται ενδοσκοπικά και οι κλινικές εξετάσεις που γίνονται υπό αναισθησία (73).

Η περιπρωκτική συριγγία μπορεί να είναι απλή ή περίπλοκη. Η χειρουργική παροχέτευση των αποστημάτων και η αντιβιοτική θεραπεία (συνχά μετρονιδαζόλη [Flagyl] με ή χωρίς σιπροφλοξασίνη) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία απλών ασθενειών. Ένα φάρμακο κατά του TNF (π.χ. infliximab ή adalimumab) χορηγείται μετά από χειρουργική παροχέτευση αποστημάτων στη θεραπεία πολύπλοκων ασθενειών. Η σιπροφλοξασίνη ή οι θειοπουρίνες μπορούν να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων κατά του TNF. Για τη θεραπεία επιπρόσθετων συριγγίων (όπως εντεροδερματικά, εντεροεντερικά, εντεροκυστικά και εντερογυναικολογικά), δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία. Όταν η θεραπεία είναι απαραίτητη, συνήθως απαιτείται χειρουργική επέμβαση. Τα φάρμακα κατά του TNF, οι θειοπουρίνες και η τακρόλιμους (Prograf, εντεροδερμικά συρίγγια) θα μπορούσαν επίσης να παρουσιάζουν πλεονεκτήματα (74).

Χειρουργική Θεραπεία

Έως και το 57% των ασθενών με νόσο Crohn θα χρειαστούν τουλάχιστον μία χειρουργική επέμβαση (78, 80). Συνχά απαιτείται χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία συριγγίων, αποστημάτων και περιπρωκτικής νόσου. Άλλες ενδείξεις περιλαμβάνουν ασθένειες που είναι ανθεκτικές στην ιατρική θεραπεία, διάτρηση, απόφραξη, στενώσεις, ανεξέλεγκτη αιμορραγία, δυσπλασία και καρκίνο (61). Ασθενείς με περιορισμένη νόσο στην ειλεοτυφλική περιοχή που επιθυμούν να μειώσουν τις δυσμενείς επιπτώσεις της φαρμακευτικής θεραπείας μπορεί να εξετάσουν το ενδεχόμενο πρώιμης εκτομής (81). Εάν η εκτομή είναι απαραίτητη για την πάθηση του παχέος εντέρου, προτιμάται να ολοκληρώνεται

τμηματικά. Για τη θεραπεία των στενώσεων, η στενοπλαστική και η ενδοσκοπική διαστολή είναι εναλλακτικές στην εκτομή. Δεν ενδείκνυνται στη στένωση του παχέος εντέρου (81).

Για να αποφευχθεί η υποτροπή μετά από χειρουργική εκτομή, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προληπτική θεραπεία (81). Σύμφωνα με την τρέχουσα έρευνα, τα φάρμακα κατά του TNF είναι τα πιο αποτελεσματικά (74). Για την αποφυγή της μετεγχειρητικής υποτροπής, τα αντιβιοτικά νιτροϊμιδαζόλης (μετρονιδαζόλη), η μεσαλαζίνη και οι θειοπουρίνες είναι επίσης ευεργετικά (74).

Προληπτικές Δράσεις

Τόσο η νόσος του Crohn όσο και οι θεραπείες της συνδέονται με ιατρικές συννοσηρότητες. Αυτές οι συνέπειες μπορούν να μετριαστούν με προληπτικά μέτρα. Ο καρκίνος, η οστεοπόρωση, η αναιμία, τα διατροφικά ελλείμματα, η κατάθλιψη, οι λοιμώξεις και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι πιο διαδεδομένα στους ασθενείς με νόσο του Crohn (70).

5. Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn είναι τα δύο πιο διαδεδομένα είδη φλεγμονώδων νόσων του εντέρου. Παρά ορισμένες ομοιότητες, αυτοί οι τύποι μπορούν να διαφοροποιηθούν από γενετική προδιάθεση, παράγοντες κινδύνου, κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, τα άτομα με γενετική προδιάθεση φαίνεται να έχουν μια απορρυθμισμένη ανοσολογική απόκριση του βλεννογόνου στη χλωρίδα του εντέρου, η οποία καταλήγει σε φλεγμονή του εντέρου (82).

Στην ελκώδη κολίτιδα, η φλεγμονή τυπικά περιορίζεται στην επιφάνεια του βλεννογόνου. Συνήθως, η ασθένεια ξεκινά από το ορθό και εξελίσσεται εγγύς με συνεχή τρόπο σε ολόκληρο το κόλον. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με πρωκτίτιδα ή κολίτιδα αριστερής όψης μπορεί να έχουν φλεγμονή του τυφλού. Η κατανομή της νόσου διαστρωματώνεται ανάλογα με το βαθμό προσβολής του παχέος εντέρου, από πρωκτίτιδα έως αριστερόστροφη κολίτιδα ή εκτεταμένη κολίτιδα (πανκολίτιδα) (83).

5.1. Επιδημιολογία

5.1.1. Φύλο, γεωγραφική κατανομή και ηλικία

Η νόσος του Crohn είναι λιγότερο συχνή από την ελκώδη κολίτιδα. Η βόρεια Αμερική και η βόρεια Ευρώπη έχουν τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού της ελκώδους κολίτιδας, με τα ποσοστά επίπτωσης να κυμαίνονται από εννέα έως είκοσι περιπτώσεις ανά εκατό χιλιάδες άτομα/έτη και ποσοστά επιπολασμού μεταξύ 156 και 291 περιπτώσεων ανά εκατό χιλιάδες άτομα. Οι χώρες του ανατολικού και του νότιου ημισφαιρίου έχουν τα χαμηλότερα ποσοστά. Σε χώρες που έχουν υιοθετήσει

έναν βιομηχανοποιημένο τρόπο ζωής, η επίπτωση της νόσου έχει αυξηθεί, γεγονός που δείχνει ότι οι περιβαλλοντικές μεταβλητές μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη της νόσου.

Η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας παρουσιάζει διτροπική κατανομή, με την πρώτη κορυφή έναρξης μεταξύ των ηλικιών 15 και 30 ετών (78) και μια δεύτερη, μικρότερη κορυφή έναρξης μεταξύ των ηλικιών 50 και 70 ετών. Μελέτες έχουν βρει είτε καμία προτίμηση για το φύλο (64) είτε μέτρια προτίμηση για τους άνδρες (80).

5.1.2. Γενετικοί παράγοντες

Ο πιο σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είναι η παρουσία οικογενειακού ιστορικού της πάθησης (85). 5,7–15,5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα είχαν συγγενή πρώτου βαθμού με τη νόσο (86). Επιπλέον, οι Εβραίοι Ασκενάζι έχουν ποσοστό ελκώδους κολίτιδας που είναι τρεις έως πέντε φορές υψηλότερο από αυτό άλλων εθνοτικών ομάδων, υποδηλώνοντας μια επιπλέον γενετική σχέση. Ωστόσο, αυτές οι διαφορές μειώνονται, υποδεικνύοντας τη σημασία των περιβαλλοντικών μεταβλητών στην αιτιολογία της νόσου (87). Τέλος, τα ποσοστά συμφωνίας για την ελκώδη κολίτιδα σε μονοζυγωτικά δίδυμα κυμαίνονται από 6 έως 13% (868).

5.1.3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η συχνότητα της ελκώδους κολίτιδας είναι μεγαλύτερη στις ανεπτυγμένες χώρες παρά στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς και στις αστικές περιοχές σε αντίθεση με τις αγροτικές περιοχές. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να εξηγηθούν εν μέρει από τη μεγαλύτερη πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη και τα ακριβέστερα ιατρικά αρχεία σε πιο ανεπτυγμένες χώρες σε σύγκριση με λιγότερο ανεπτυγμένα έθνη. Επιπλέον, η αυξημένη υγιεινή στα βιομηχανικά έθνη μπορεί να ελαχιστοποιήσει την έκθεση σε εντερικές λοιμώξεις σε όλη την παιδική ηλικία, εμποδίζοντας έτσι την ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος του βλεννογόνου, που μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη ανοσοαπόκριση όταν εκτεθεί σε μολυσματικά μικρόβια αργότερα στη ζωή (84).

Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες λειτουργούν ως πυροδοτητές της ελκώδους κολίτιδας ή προστατευτικοί παράγοντες, με το κάπνισμα να είναι ο πιο επίμονος. Μια μετα-ανάλυση (89) έδειξε ότι το κάπνισμα προστατεύει από την ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με το μη κάπνισμα. Τα άτομα με ελκώδη κολίτιδα που καπνίζουν τείνουν να έχουν μια πιο ήπια αύξηση της δραστηριότητας της νόσου (90).

Επεισόδια προηγούμενης γαστρεντερικής λοίμωξης (π.χ. *Salmonella* spp, *Shigella* spp και *Campylobacter* spp) διπλασιάζουν τον κίνδυνο επακόλουθης ανάπτυξης ελκώδους κολίτιδας, υποδηλώνοντας ότι η οξεία εντερική λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη χλωρίδα του εντέρου, ξεκινώντας έτσι μια χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα (91). Υπάρχει μια ασθενής επιδημιολογική σύνδεση μεταξύ της έκθεσης σε μη εκλεκτικά μη στεροειδή

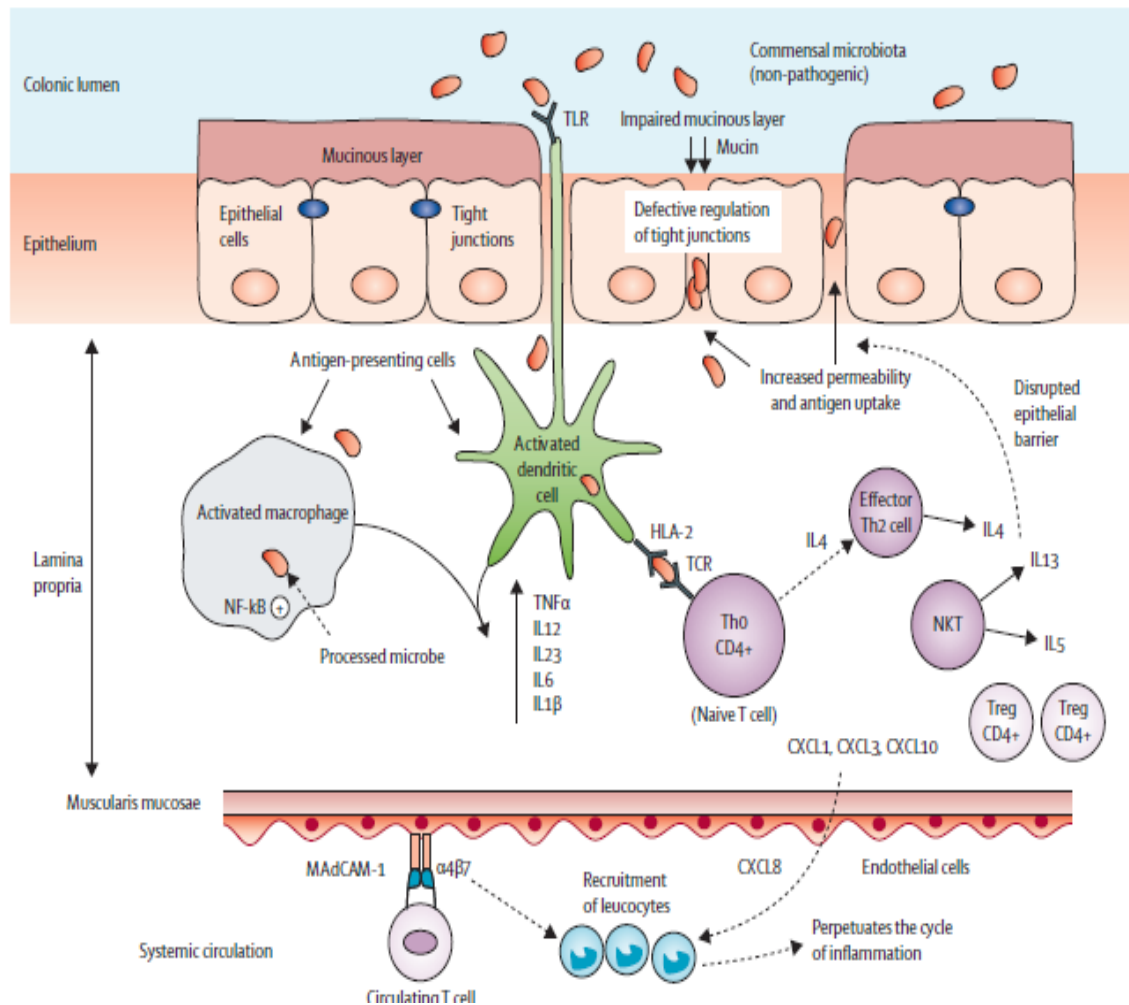
αντιφλεγμονώδη φάρμακα και της εμφάνισης ή υποτροπής ελκώδους κολίτιδας (92). Η προληπτική δράση της σκωληκοειδεκτομής κατά της ελκώδους κολίτιδας περιορίζεται κυρίως σε ασθενείς κάτω των 20 ετών με οξεία σκωληκοειδίτιδα (21). Μια μετα-ανάλυση (96) έδειξε ότι η σκωληκοειδεκτομή μείωσε τον κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας κατά 69%. Η σκωληκοειδεκτομή έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για την ελκώδη κολίτιδα (97). Πολλές αναδρομικές μελέτες (93) έχουν υποθέσει μια εποχική αλλαγή στην εμφάνιση εξάρσεων της ελκώδους κολίτιδας, αλλά αυτή η σύνδεση είναι αρκετά μέτρια.

Κανένα στοιχείο δεν υποστηρίζει το ψυχολογικό στρες ως αιτία εμφάνισης ή υποτροπής ελκώδους κολίτιδας (94). Η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών συνδέεται οριακά με την έναρξη της νόσου (95). Η διάρκεια του θηλασμού είναι προστατευτική έναντι της ανάπτυξης ελκώδους κολίτιδας, αλλά μόνο εάν υπερβαίνει τους 3 μήνες (98).

5.2. Παθοφυσιολογία

5.2.1. Επιθηλιακός φραγμός

Η παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας απεικονίζεται στην Εικόνα 4.



Εικόνα 4: Η αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου με αποτέλεσμα την πρόσληψη αντιγόνων στον αυλό, προκύπτει από τη διάσπαση των στενών συνδέσεων της μεμβράνης του βλενογόννου που το καλύπτει. Τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα (έμφυτα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος) ενεργοποιούνται όταν τα TLR αναγνωρίζουν μη παθογόνα βακτήρια (συνηθισμένη μικροχλωρίδα). Οι οδοί NF-κB αυξάνουν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF-α, ιντερλευκίνες 12, 23, 6 και 1β) μέσω της μεταγραφής των προφλεγμονωδών γονιδίων. Μετά την επεξεργασία των αντιγόνων, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα τα παρουσιάζουν σε απλοϊκά CD4 T-κύτταρα, ενισχύοντας τη διαφοροποίηση σε τελεστικά κύτταρα Th2 που παράγουν ιντερλευκίνη-4. Η ιντερλευκίνη 13, που παράγεται από φυσικούς δολοφόρους T κύτταρα, διαταράσσει τον φραγμό των επιθηλιακών κυττάρων. Το αγγειακό μόριο προσκόλλησης του βλενογόννου αδρανίνης-κυττάρου 1, το οποίο ρυθμίζεται προς τα πάνω στο φλεγμονώδες έντερο, συνδέεται με τα ενδοθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου του μικροαγγειακού συστήματος και επιτρέπει στα T-κύτταρα του εντέρου να εισέλθουν στο επιθήλιο. Η ανοδική ρύθμιση των CXCL1, CXCL3 και CXCL8 στρατολογεί τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα για να παρατείνει τη φλεγμονή. TLR=Toll-like receptor. HLA=human leucocyte antigen. IL=interleukin. TNF=tumour necrosis factor. NF-κB=nuclear factor-κB. Th=T-helper. NKT=natural killer T-cell. CXCL=chemokine. Treg=regulatory T cell. MAdCAM-1=mucosal addressin-cell adhesion molecule 1.. (99)

Ο επιθηλιακός φραγμός, ο οποίος επικαλύπτεται από ένα βλεννώδες στρώμα, είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος του βλεννογόνου, επειδή παρέχει φυσικό διαχωρισμό μεταξύ των ανοσοκυττάρων του ξενιστή και των μικροοργανισμών του αυλού και παράγει αντιμικροβιακά πεπτίδια. Στην ελκώδη κολίτιδα, η σύνθεση και η τροποποίηση της θείωσης ορισμένων υποτύπων βλεννίνης του παχέος εντέρου (βλεννίνη 2) μειώνονται (100). Αυτή η υποβάθμιση του φραγμού επιτρέπει μεγαλύτερη πρόσληψη αντιγόνων του αυλού. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν αυτή η δυσλειτουργία προηγείται της ελκώδους κολίτιδας ή είναι το αποτέλεσμα χρόνιας λοίμωξης.

Εκτός από το σχηματισμό ενός φυσικού φραγμού, το εντερικό επιθήλιο βοηθά στην άμυνα του ξενιστή δημιουργώντας αντιμικροβιακά πεπτίδια, αποτρέποντας έτσι την εισβολή βακτηρίων. Ορισμένες ανθρώπινες β-αμυνσίνες υπερεκφράζονται στο κόλον ατόμων με ελκώδη κολίτιδα. Είναι άγνωστο εάν αυτή η αύξηση στην παραγωγή ντεφενσίνης είναι αποτέλεσμα μικροβίων, φλεγμονωδών κυτταροκινών ή και των δύο (101, 102).

5.2.2. Κοινή μικροχλωρίδα

Το ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου διατηρεί κανονικά μια ισορροπία μεταξύ της ανοχής στην κοινή χλωρίδα και τα τροφικά αντιγόνα και της κατάλληλης αντιδραστικότητας στις εντερικές λοιμώξεις. Στοιχεία από γενετικά τροποποιημένα ζωικά μοντέλα, τα οποία αναπτύσσουν χρόνια εντερική φλεγμονή μετά από αποικισμό με κοινά βακτήρια του εντέρου, αλλά παραμένουν απαλλαγμένα από ασθένειες σε περιβάλλοντα απαλλαγμένα από βακτήρια, υποδηλώνουν ότι τα μη παθογόνα εντερικά βακτήρια παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας (103). Μελέτες σε ανθρώπους υποστηρίζουν παρομοίως τη σημασία της εντερικής μικροχλωρίδας, όχι μόνο στην ανάπτυξη της νόσου, αλλά και ενδεχομένως στη σοβαρότητα της εντερικής λοίμωξης (104) και στον φαινότυπο της νόσου (105).

Κατά συνέπεια, η ελκώδης κολίτιδα φαίνεται να προκαλείται από μια διαταραχή της ομοιοστατικής ισορροπίας μεταξύ της άμυνας του βλεννογόνου του ξενιστή και της εντερικής μικροχλωρίδας, με αποτέλεσμα μια ανώμαλη ανοσολογική απόκριση έναντι των κοινών μη παθογόνων βακτηρίων.

5.2.3. Αναγνώριση αντιγόνου

Με αλληλεπιδράσεις με μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα, τα αντιγόνα διεγείρουν την έμφυτη ανοσοαπόκριση. Τα δενδριτικά κύτταρα μπορούν να στείλουν δενδρίτες συμπλεγμένους με εντερικά επιθηλιακά κύτταρα έξω από το επιθήλιο για να πάρουν δείγματα βακτηρίων και άλλων αντιγόνων στον αυλό (106). Το επιθήλιο γεμίζει από μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα που μεταφέρουν αντιγόνα στα Β κύτταρα και στα Τ κύτταρα, πυροδοτώντας προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, ο αριθμός των ενεργοποιημένων και ώριμων δενδριτικών κυττάρων αυξάνεται με υψηλότερη διεγερτική ικανότητα και τα επίπεδα κυκλοφορίας τους αντιστοιχούν στη δραστηριότητα

της νόσου, υποδηλώνοντας ότι αυτά τα κύτταρα παίζουν καθοριστικό ρόλο στην έναρξη και διατήρηση της λοίμωξης (107).

Τα δενδριτικά κύτταρα εκφράζουν μια εκτεταμένη σειρά υποδοχέων αναγνώρισης μικροβιακών προτύπων, όπως υποδοχείς τύπου Toll (TLR) και υποδοχείς τύπου NOD. Η σηματοδότηση TLR συμβάλλει στην εντερική ομοιόσταση και στη διατήρηση του επιθηλιακού φραγμού παρέχοντας άμυνα κατά των παθογόνων και προστασία έναντι της επιθηλιακής βλάβης. Η πλειονότητα των φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου εκφράζει TLR3 και TLR5, ενώ τα TLR2 και TLR4 είναι ασυνήθιστα ή ανύπαρκτα (108). Αντίθετα, η έκφραση TLR4 είναι σημαντικά αυξημένη στα κύτταρα του επιθηλίου ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (108). Οι πολυμορφισμοί στα TLRs μπορούν να τροποποιήσουν την ευαισθησία σε εντερικές λοιμώξεις ή την ικανότητα της προσαρμοστικής ανοσολογικής απόκρισης να αποκτά ανοχή στα κοινά βακτήρια. Ο πολυμορφισμός TLR4 D299G μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου ελκώδους κολίτιδας στα λευκά άτομα (109). Η ενεργοποίηση των TLRs εκκινεί εγγενείς και προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις που έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα-B (NF-B) και άλλων μεταγραφικών παραγόντων που είναι απαραίτητοι για την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διαδικασίας. Το NF-kB ρυθμίζει τις προφλεγμονώδεις λειτουργίες και τις λειτουργίες επιβίωσης σε μακροφάγα και T-κύτταρα κατά τη διάρκεια χρόνιας εντερικής φλεγμονής (110) αλλά είναι προστατευτικό στα επιθηλιακά κύτταρα (90), καθιστώντας σημαντικό τον ρόλο του στο σύμπλεγμα φλεγμονής του εντέρου και τον κυτταρικό τύπο.

5.2.4. Απορύθμιση ανοσολογικών αποκρίσεων

Στον βλεννογόνο των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, η ομοιοστατική ισορροπία μεταξύ ρυθμιστικών και τελεστικών T-κυττάρων (όπως το T-βοηθητικό [Th] 1, Th2 και Th17) διαταράσσεται. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ελκώδης κολίτιδα συνδέεται με μια ασυνήθιστη απόκριση Th2 που προκαλείται από μη κλασικά φυσικά φονικά T-κύτταρα που παράγουν ιντερλευκίνες 5 και 13.

Η ιντερλευκίνη 13 είναι ιδιαίτερα σημαντική επειδή προκαλεί απόπτωση στα επιθηλιακά κύτταρα και μεταβάλλει την πρωτεϊνική σύνθεση των στενών συνδέσεων (100). Στο επιθήλιο ενός φλεγμονώδους παχέος εντέρου, τα φυσικά φονικά T-κύτταρα είναι αυξημένα και ικανά να παράγουν αρκετές Th2 κυτταροκίνες. Πρώτη η ιντερλευκίνη 4, η οποία αντικαθίσταται γρήγορα από την ιντερλευκίνη-13 (112). Η ιντερλευκίνη-13 μπορεί να έχει θετική επίδραση ανατροφοδότησης στα φυσικά φονικά T-κύτταρα, επιδεινώνοντας έτσι τη βλάβη των ιστών. Η ιντερλευκίνη 13 και τα T-κύτταρα φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας, καθώς τα στοιχεία δείχνουν ότι ο αποκλεισμός αυτής της ιντερλευκίνης και η εξάντληση αυτών των T-κυττάρων μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη κολίτιδας (100).

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου TNF-α έχει αυξημένα επίπεδα στο αίμα (114), στα δείγματα κοπράνων (94), και στον βλεννογόνο (116) των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Η σημασία του TNF-α στην αιτιολογία της νόσου υποστηρίζεται από αυτά τα ευρήματα και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας κατά του TNF-α για την ελκώδη κολίτιδα.

5.2.5. Πρόσληψη λευκοκυττάρων

Η έλξη των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων από τη συστηματική κυκλοφορία στον φλεγμονώδη βλεννογόνο με την απελευθέρωση χημειοελκτικών, όπως το CXCL8 (η οποία είναι αυξημένη σε άτομα με ελκώδη κολίτιδα) (95), είναι απαραίτητη για την ενίσχυση της φλεγμονώδους απόκρισης.

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες αυξάνουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως η βλεννογονική διεύθυνση στο κυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (MAdCAM-1) (94), στο αγγειακό ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων του βλεννογόνου. Αυτό προάγει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και την εξαγγείωση στον ιστό, διαιωνίζοντας έτσι τον κύκλο της φλεγμονής. Κατά τη διάρκεια της μόλυνσης, το MAdCAM-1 κατευθύνει τα λεμφοκύτταρα στον λεμφικό ιστό που σχετίζεται με το έντερο μέσω επαφής με α4β7 ιντεγκρίνη (117). Αντισώματα κατά του MAdCAM-1 ή του συνδέτη του α4β7 (π.χ., βεδολιζουμάμπη) και στην β7 υπομονάδα αυτής της ετεροδιμερούς ιντεγκρίνης (π.χ., ετρολιζουμάμπη) αναστέλλουν τη στρατολόγηση λεμφοκυττάρων και μειώνουν τη σοβαρότητα της λοίμωξης του παχέος εντέρου.

5.2.6. Γενετικοί παράγοντες

Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα έφεραν επανάσταση στον περίπλοκο τομέα των πολυγονιδιακών ασθενειών και οδήγησαν στον εντοπισμό ορισμένων γονιδίων ευαισθησίας για την ελκώδη κολίτιδα, αποκαλύπτοντας έτσι μοναδικές γνώσεις για την παθοφυσιολογία της νόσου. Οι πιο σημαντικές συσχετίσεις είναι αυτές εντός της περιοχής μείζονος ιστοσυμβατότητας κατηγορίας 2 κοντά στο HLA-DRA (97). Ο απλότυπος HLA-DRB1*0103 συνδέεται σημαντικά με την ευαισθησία σε νόσο, την εκτεταμένη νόσο και τον αυξημένο κίνδυνο κολεκτομής (117). 47 τόποι ευαισθησίας έχουν συνδεθεί με την ελκώδη κολίτιδα μέχρι σήμερα, συμπεριλαμβανομένων 20 που επικαλύπτονται με τη νόσο του Crohn, όπως οι ιντερλευκίνες 23 και 10 και τα γονίδια της οδού janus κινάσης-2 (118). Ο προσδιορισμός των τόπων κινδύνου που σχετίζονται με την ελκώδη κολίτιδα, όπως ο πυρηνικός παράγοντας-4, CDH1 και λαμινίνη-1 του ηπατοκυττάρου, που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με ουσιαστικούς ρόλους στην προσκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων, υπογραμμίζει τη σημασία της ελαττωματικής λειτουργίας του φραγμού στην παθογένεση της νόσου (121). Η πρώτη γενετική συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του παχέος εντέρου και της ελκώδους κολίτιδας είναι μια μετάλλαξη στην πρωτεΐνη E-cadherin (122).

Συμπερασματικά, η κύρια παρέκκλιση που οδηγεί τη φλεγμονή στην ελκώδη κολίτιδα είναι μια υπερβολική απόκριση των Τ-κυττάρων (τροποποιημένη άτυπη Th2), η οποία έχει ως αποτέλεσμα την υπεραντιδραστικότητα του βλεννογόνου σε κοινά βακτήρια, σε γενετικά ευαίσθητους ξενιστές. Η ανάπτυξη της κατανόησης της παθοφυσιολογίας της νόσου είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών λύσεων.

5.3. Διάγνωση

Η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας βασίζεται σε κλινικά συμπτώματα που επιβεβαιώνονται με ενδοσκοπικές (113) και ιστολογικές εξετάσεις (πίνακας 1, εικόνα 5).

Πίνακας 1 Στοιχεία διάγνωσης ελκώδους κολίτιδας

Κλινικά χαρακτηριστικά	Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά	Παθολογικά χαρακτηριστικά
Αιμορραγία από το ορθό	Απώλεια αγγειακού μοτίβου (vascular pattern)	Παραμόρφωση κρύπτης
Διάρροια	Ερύθημα	Αποστήματα κρύπτης
Κοιλιακό άλγος	Διαβρώσεις	Κυτταρική διήθηση επιθηλίου (πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα, λεμφοκύτταρα)
Πυρετός	Εξελκώσεις	Βράχυνση των κρυπτών
	Αυθόρμητη αιμορραγία	Εξάντληση βλεννίνης
		Λεμφοειδή συσσωματώματα
		Διάβρωση ή εξέλκωση



Βαθμολογία 0=κανονική. Ενδοσκοπική ύφεση.



Βαθμολογία 1=ήπια. Ερύθημα, μειωμένο αγγειακό σχέδιο, ήπια ευθρυπτότητα.



Βαθμολογία 2=μέτρια; Μαρκαρισμένο ερύθημα, απουσία αγγειακής μορφής, ευθρυπτότητα, διαβρώσεις.



Βαθμολογία 3=σοβαρή. Αυθόρμητη αιμορραγία, έλκος.

Πριν από τη διάγνωση, πρέπει να αποκλειστούν μολυσματικές (π.χ. βακτηριακές, παρασιτικές, ιογενείς και μυκητιακές) και μη λοιμώξεις (π.χ. μικροσκοπική κολίτιδα, δυσαπορρόφηση χολικού οξέος, βακτηριακή υπερανάπτυξη, κακοήθεις αιτίες και διάρροια που προκαλείται από φάρμακα). Η φλεγμονή ξεκινά τυπικά από το ορθό και εξαπλώνεται εγγύς με συνεχή μοτίβο, επηρεάζοντας ένα τμήμα ή ολόκληρο το κόλον. Παρ' όλα αυτά, ορισμένοι ασθενείς με πρωκτίτιδα ή κολίτιδα αριστερής όψης έχουν μια περιοχή φλεγμονής στο τυφλό (123) και περιστασιακά ανευρίσκεται εξασθένηση του ορθού. Ανάλογα με τα τμήματα του παχέος εντέρου που επηρεάζονται, η κατάσταση μπορεί να ταξινομηθεί ως πρωκτίτιδα, αριστερή κολίτιδα ή πανκολίτιδα (124).

Η γνώση της ανατομικής έκτασης της λοίμωξης του βλεννογόνου είναι απαραίτητη για την επιλογή της κατάλληλης τοπικά χορηγούμενης θεραπείας και έχει προγνωστικές συνέπειες τόσο για τη βραχυπρόθεσμη όσο και για τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. Η ποσότητα των καθημερινών κοπράνων και η παρουσία (ή απουσία) συστηματικών ενδείξεων λοίμωξης, όπως πυρετός και ταχυκαρδία, χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση της σοβαρότητας της νόσου (124).

Ατομα με πανκολίτιδα μπορεί περιστασιακά να έχουν διαφορετική φλεγμονή στα άνωτερα λίγα εκατοστά του τερματικού ειλεού. Αυτό το σύμπτωμα, ονομάζεται ειλεΐτιδα με οπισθόπλυση, και ορθικός περιορισμός (rectal sparing) και συνδέεται στενά με την ύπαρξη πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (124).

5.4. Εξέλιξη της νόσου

Η κλινική πορεία της ελκώδους κολίτιδας χαρακτηρίζεται από εναλλασσόμενα επεισόδια ύφεσης και υποτροπής. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε ήπια έως μέτρια συμπτώματα κατά τη στιγμή της διάγνωσης και λιγότερο από το 10% είχε σοβαρή νόσο (127). Με βάση το χρονικό πρότυπο της δραστηριότητας της νόσου, οι ασθενείς μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε διάφορες κατηγορίες. 580 (50%) από τους 1161 ασθενείς σε μια πληθυσμιακή μελέτη παρέμειναν σε κλινική ύφεση ή με ελάχιστα συμπτώματα μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης. Σε περίπου 661 (57%) των ασθενών, η νόσος είχε χρόνια διαλείπουσα πορεία και 209 (18%) των ασθενών είχαν χρόνια συνεχή δραστηριότητα της νόσου (127).

Ένα διάστημα δύο ετών μεταξύ της διάγνωσης και της έναρξης του πρώτου επεισοδίου, της παρουσίας πυρετού ή απώλειας βάρους κατά τη στιγμή της διάγνωσης και της ενεργού νόσου το προηγούμενο έτος μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα υποτροπής (128). Η επέκταση της νόσου του παχέος εντέρου είναι δυνατή με την πάροδο του χρόνου. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, το 30% έως 50% των ασθενών έχουν νόσο που περιορίζεται στο ορθό ή το σιγμοειδές κόλον (άπω κολίτιδα), το 20% έως 30% έχει αριστερή κολίτιδα και το 20% έχει πανκολίτιδα (126).

Το 25–50% των ασθενών με περιφερική κολίτιδα εξελίσσονται σε πιο σοβαρές μορφές της νόσου με την πάροδο του χρόνου (129). Όσοι διαγιγνώσκονται σε μικρότερη ηλικία (15–30 ετών) και αυτοί με σχετιζόμενη πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν σοβαρή νόσο. Οι μορφές ασθένειας που συνδέονται με την πρόοδο της ανατομικής έκτασης (π.χ. από πρωκτίτιδα στην αριστερή κολίτιδα ή πανκολίτιδα) έχουν τυπικά πιο σοβαρή πορεία και απαιτούν πιο έντονη ιατρική θεραπεία από τις μη προοδευτικές μορφές νόσου (130). Σαφώς, η ανατομική έκταση της φλεγμονής του βλεννογόνου είναι ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία στον προσδιορισμό της εξέλιξης της νόσου. Τα άτομα με πιο σοβαρή νόσο τείνουν να έχουν πιο εκτεταμένες μορφές (πανκολίτιδα) από εκείνα με λιγότερο σοβαρή νόσο. Επιπλέον, η σοβαρότητα της νόσου είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της κολεκτομής (όσοι έχουν σοβαρή κολίτιδα έχουν τριπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνους με πρωκτίτιδα) (131) και της επίπτωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου (132, 133). 20-30% των ατόμων υποβάλλονται σε κολεκτομή εντός δέκα ετών από τη διάγνωση και 40% των ασθενών αποκτούν χρόνια και σοβαρή νόσο (132). Η πλειονότητα των κολεκτομών γίνονται κατά τα δύο πρώτα χρόνια έναρξης της νόσου και σε άτομα με πανκολίτιδα.

Παρά τα μερικές φορές σοβαρά συμπτώματα της νόσου, οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν έχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από τον γενικό πληθυσμό (135).

5.5. Αντιμετώπιση

5.5.1. Φαρμακευτική αγωγή

Οι στόχοι θεραπείας για την ελκώδη κολίτιδα έχουν μετατοπιστεί από την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την πρόκληση κλινικής ύφεσης σε πιο αυστηρά αποτελέσματα, όπως η διατήρηση της ύφεσης χωρίς στεροειδή, η πρόληψη της εισαγωγής στο νοσοκομείο και της χειρουργικής επέμβασης, η επούλωση του βλεννογόνου, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η αποφυγή της αναπηρίας (134).

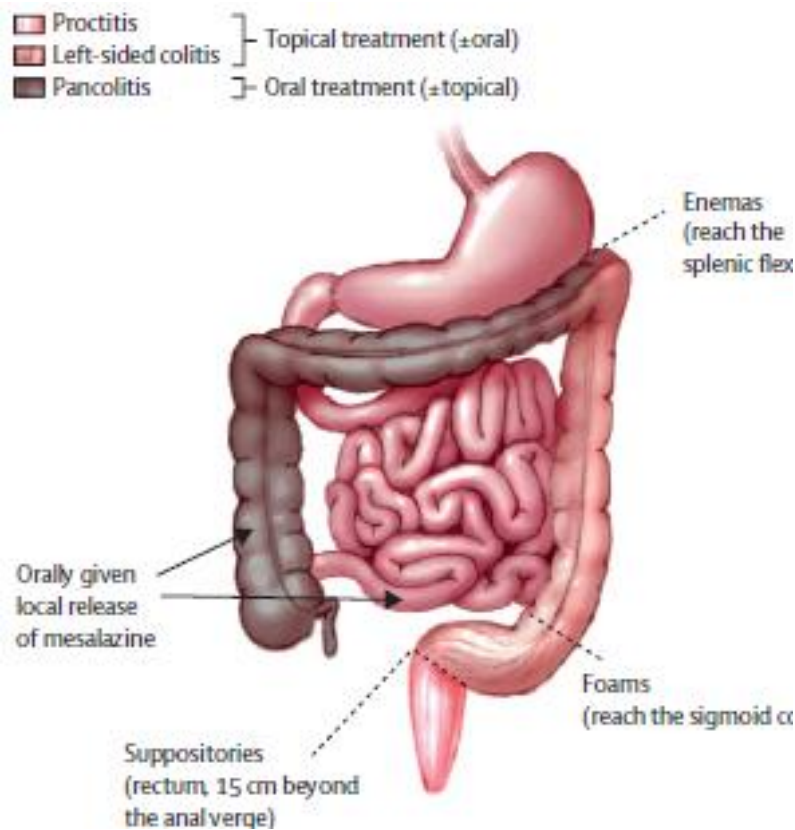
Οι πιο κοινές θεραπείες για την ελκώδη κολίτιδα είναι η μεσαλαζίνη, τα κορτικοστεροειδή, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του TNF- α . Η χρήση του σωστού φαρμάκου για τη σωστή ένδειξη, η βελτιστοποίηση της δόσης και η μεγιστοποίηση της τήρησης του φαρμάκου (η μη τήρηση της μεσαλαζίνης σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής) είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (136).

Η θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται στη σοβαρότητα της δραστηριότητας της νόσου (ήπια, μέτρια, σοβαρή) και στην ποσότητα της προσβολής του παχέος εντέρου (πρωκτίτιδα, αριστερή κολίτιδα ή πανκολίτιδα) (137).

5.6. Επαγωγή ανταπόκρισης και ύφεση

5.6.1. Ήπια έως μέτρια ενεργή νόσο

Η μεσαλαζίνη είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για την ελκώδη κολίτιδα που είναι ήπια έως μέτρια ενεργή (137). Διατίθενται αρκετά σκευάσματα μεσαλαζίνης από του στόματος και διαφορετικά χαρακτηριστικά απελευθέρωσης (εικόνα 6), αν και η αποτελεσματικότητά τους είναι συγκρίσιμη (138).



Εικόνα 6 Απελευθέρωση μεσαλαζίνης (99)

Η πιο αποτελεσματική θεραπεία για ήπια έως σοβαρή πρωκτίτιδα είναι 1 g την ημέρα τοπικής μεσαλαζίνης (υπόθετα), η οποία είναι πιο αποτελεσματική από τα τοπικά κορτικοστεροειδή (139) ή τη μεσαλαζίνη από το στόμα. Η τοπική ή από του στόματος μεσαλαζίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ενεργού πρωκτοσιγμοειδίτιδας, ωστόσο η μεσαλαζίνη από του στόματος πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται για σοβαρή κολίτιδα.

Η από του στόματος και τοπική θεραπεία σε συνδυασμό έχει ως αποτέλεσμα καλύτερα ποσοστά ύφεσης από οποιαδήποτε θεραπεία μόνη της (140). 24 g την ημέρα είναι η βέλτιστη δόση μεσαλαζίνης από το στόμα για την πρόκληση ύφεσης σε ήπια ασθένεια. Άτομα με μέτρια συμπτώματα, προηγούμενη χρήση στεροειδών ή ιστορικό πολλαπλών φαρμάκων είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από μεγαλύτερες δόσεις (48 g την ημέρα). Γενικά, η από του στόματος μεσαλαζίνη είναι αποτελεσματική σε 2–4 εβδομάδες (141).

Τα προβιοτικά στερούνται αποτελεσματικότητας (1421). Εάν τα συμπτώματα δεν βελτιώνονται γρήγορα, τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται από το στόμα (137). Παρά το γεγονός ότι πάνω από το 70% των ασθενών αντιδρούν στην πρώτη σειρά κορτικοστεροειδών, το 22% αποκτά εξάρτηση από στεροειδή τον πρώτο χρόνο της θεραπείας και μόνο το 50% διατηρεί ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή (143). Η αρχική δόση κορτικοστεροειδών δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ πρεδνιζόνης 40 mg την ημέρα και 60 mg την ημέρα αντίστοιχα. Ωστόσο, η δόση των 60 mg είχε μεγαλύτερες επιβλαβείς επιδράσεις (144). Καμία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή δεν έχει αξιολογήσει τη βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή και κανένα πρωτόκολλο δεν υπάρχει για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητάς της, αλλά η μέγιστη δόση θα πρέπει να διατηρείται μέχρι να παρατηρηθεί σημαντική κλινική βελτίωση. Άτομα με ασθένεια εξαρτώμενη από κορτικοστεροειδή και εκείνα που υποτροπιάζουν παρά τη λήψη βέλτιστων δόσεων μεσαλαζίνης, μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη (145), αλλά η αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων είναι μέτρια (146). Η ημερήσια δόση αζαθειοπρίνης είναι 2,5 mg/kg, ενώ η ημερήσια δόση μερκαπτοπουρίνης είναι 1–1,5 mg/kg.

Σε εξωτερικούς ασθενείς με μέτρια ενεργό ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίνονται στην καθιερωμένη θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί infliximab ή adalimumab (147), είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη.

Μια μελέτη συγκριτικής αποτελεσματικότητας αποκάλυψε ότι η θεραπεία κατά του TNF με infliximab και αζαθειοπρίνη ήταν πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία με οποιονδήποτε παράγοντα μόνο (148). Η συνδυαστική θεραπεία προτιμάται από την πλειοψηφία των ασθενών. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το infliximab δεν συνιστάται για χρήση σε εξωτερικούς ασθενείς λόγω έλλειψης δεδομένων κόστους-αποτελεσματικότητας (135). Το Infliximab χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 5 mg/kg στις 0, 2 και 6 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες. 160 mg adalimumab χορηγούνται υποδορίως την εβδομάδα 0, 80 mg την εβδομάδα 2 και στη συνέχεια 40 mg κάθε δύο εβδομάδες.

5.6.2. Ενεργή σοβαρή νόσος

Λόγω του υψηλού κινδύνου για κολεκτομή, οι ασθενείς με σοβαρή κολίτιδα θα πρέπει να νοσηλεύονται για θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (149). Πρέπει να αποκλειστεί ότι μπορεί να συνυπάρχουν *Clostridium difficile* και κυτταρομεγαλοϊός (150). Στη σοβαρή οξεία κολίτιδα, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στα ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή είναι πάνω από 70%. Μετά την πρώτη θεραπεία κορτικοστεροειδών, το ποσοστό βραχυχρόνιας κολεκτομής (από την έναρξη της νοσηλείας έως και δύο μήνες μετά) είναι περίπου 30% (151). Η έγκαιρη αναγνώριση ασθενών για τους οποίους τα ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή είναι πιθανό να είναι αναποτελεσματικά, η προσεκτική παρακολούθηση από γαστρεντερολόγους και χειρουργούς και η έγκαιρη έναρξη θεραπείας για ασθενείς

με ανθεκτική στα στεροειδή ασθένεια, είναι απαραίτητα για την ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.

Η πιθανότητα να υποβληθεί ένας ασθενής σε κολεκτομή είναι ανάλογη με τη βαρύτητα της νόσου (152) και την ύπαρξη ελκών του παχέος εντέρου κατά την εισαγωγή (153). Οι συνεχείς υψηλές ποσότητες καθημερινών κοπράνων, η παρουσία αίματος στα κόπρανα και οι υπερβολικές συγκεντρώσεις C-αντιδρώσας πρωτεΐνης μετά από τρεις ημέρες αυστηρής θεραπείας με κορτικοστεροειδή, είναι οι κύριοι παράγοντες που συνδέονται με την ανθεκτικότητα στα στεροειδή, με άμεσο κίνδυνο κολεκτομής έως και 85% (154). Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 3-5 ημέρες ενδοφλέβιας χορήγησης στεροειδών, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεση θεραπεία διάσωσης (155). Η ινφλιξιμάμπη, η κυκλοσπορίνη, η τακρόλιμους και η χειρουργική επέμβαση είναι όλες αποτελεσματικές θεραπείες για καταστάσεις έκτακτης ανάγκης (155). Οι θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να εξατομικεύονται για κάθε ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, τις συννοσηρότητες και τη θεραπεία συντήρησης κατά τη στιγμή της υποτροπής (όσοι ξεκινούν κυκλοσπορίνη μετά από αποτυχία αζαθειοπρίνης είναι πιο πιθανό να απαιτήσουν κολεκτομή από εκείνους που δεν έχουν λάβει αζαθειοπρίνη). Η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους είναι αρκετά αποτελεσματικές για βραχυπρόθεσμη κλινική βελτίωση, με ποσοστά ανταπόκρισης που κυμαίνονται μεταξύ 60 και 80% (156). Ωστόσο, η χρήση αυτών των φαρμάκων έχει περιοριστεί λόγω των σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών (157) και της χαμηλής αποτελεσματικότητας για τη μακροχρόνια διατήρηση της ύφεσης χωρίς κολεκτομή (155). Η κυκλοσπορίνη χορηγείται αρχικά ενδοφλεβίως σε δόση 2–4 mg/kg ημερησίως (158) και αργότερα καταναλώνεται ως μικρογαλάκτωμα από το στόμα στα 5–10 mg/kg. Στη συνέχεια γίνεται προσαρμογή των δόσεων έτσι ώστε οι κατώτατες συγκεντρώσεις στον ορό να παραμένουν μεταξύ 200 και 400 ng/mL. Η τακρόλιμους χορηγείται από το στόμα σε δόση 0,1–0,2 mg/kg. Η προσαρμογή των δόσεων γίνεται έτσι ώστε οι κατώτατες συγκεντρώσεις στον ορό να παραμένουν μεταξύ 5 και 10 ng/mL.

Τα άτομα που χρησιμοποιούν κορτικοστεροειδή και κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη από κοτριμοξαζόλη έναντι του *Pneumocystis jirovecii* (159). Παρόμοια με την κυκλοσπορίνη, το infliximab είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό, με 70% ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης και 40% ποσοστά ύφεσης (160).

Δεν είναι γνωστό εάν η κυκλοσπορίνη (ή εναλλακτικά η τακρόλιμους) ή η ινφλιξιμάμπη είναι η βέλτιστη θεραπεία διάσωσης για ασθενείς με σοβαρή ανθεκτική στα στεροειδή κολίτιδα. Μια τυχαίοποιημένη δοκιμή αποκάλυψε συγκρίσιμα ποσοστά βραχυπρόθεσμης ανταπόκρισης και με τα δύο φάρμακα και καμία διαφορά στα ποσοστά κολεκτομής μετά από τρεις μήνες (161). Υπό το πρίσμα αυτών των συγκρίσιμων αποτελεσμάτων, το infliximab μπορεί να ενοείται έναντι της κυκλοσπορίνης, καθώς μπορεί να χορηγηθεί ως φάρμακο συντήρησης σε άτομα που ανταποκρίνονται, ειδικά σε αυτά για τα οποία η αζαθειοπρίνη ήταν αναποτελεσματική. Η μετάβαση από κυκλοσπορίνη σε infliximab ή

αντίστροφα μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία διάσωσης για προσεκτικά επιλεγμένα άτομα σε εξειδικευμένα κέντρα (162). Ωστόσο, αυτή η τεχνική έχει σημαντικό κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και έχει περιορισμένη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα (163).

5.6.3. Διατήρηση της ύφεσης

Η μεσαλαζίνη είναι το θεμέλιο της θεραπείας για τη διατήρηση της ύφεσης της ελκώδους κολίτιδας. Ωστόσο, το καταλληλότερο φάρμακο συντήρησης για έναν μεμονωμένο ασθενή καθορίζεται από έναν αριθμό παραμέτρων, όπως ο βαθμός και η σοβαρότητα της νόσου, η θεραπεία για την πρόκληση ύφεσης και η αποτυχία προηγούμενων θεραπειών συντήρησης. Η πλειοψηφία των ασθενών μπορεί να παραμείνει σε ύφεση παίρνοντας 16-30 g από του στόματος μεσαλαζίνης μία φορά την ημέρα, διατηρώντας τα ποσοστά ύφεσης 70-90% (164). Δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ διαφορετικών δόσεων (165). Η ύφεση της πρωκτίτιδας και της περιφερικής κολίτιδας μπορεί να διατηρηθεί με τη μεσαλαζίνη. Τα προβιοτικά είναι αναποτελεσματικά (143). Τα από του στόματος ή τοπικά κορτικοστεροειδή είναι αναποτελεσματικά για τη διατήρηση της ύφεσης. Σε ασθενείς με συχνές υποτροπές παρά τις βέλτιστες δόσεις μεσαλαζίνης, σε ασθενείς με εξάρτηση από στεροειδή και σε αυτούς που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους για σοβαρή έξαρση θα πρέπει να χορηγούνται φάρμακα αζαθειοπρίνης (166) ή antiTNF για τη διατήρηση της ύφεσης (165). Η διακοπή της αζαθειοπρίνης συνδέεται με σημαντικό ποσοστό υποτροπής (167).

Ασθενείς με ανθεκτική στα στεροειδή ελκώδη κολίτιδα που έχουν ανταποκριθεί στην επαγωγή με infliximab ή adalimumab θα πρέπει να διατηρούνται σε αυτή τη θεραπεία (168), επειδή η επανάληψη θεραπείας (κάθε 8 εβδομάδες για το infliximab και κάθε 2 εβδομάδες για το adalimumab) είναι αποτελεσματική για τη διατήρηση της ύφεσης και της επούλωσης του βλεννογόνου (169) καθώς και για μείωση των ποσοστών εισαγωγής στο νοσοκομείο και κολεκτομής (170). Λόγω περιορισμένων ποσοστών ύφεσης χωρίς στεροειδή, το infliximab και το adalimumab δεν συνιστώνται για θεραπεία συντήρησης στο Ηνωμένο Βασίλειο (135). Η επούλωση του βλεννογόνου την εβδομάδα 8 σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα κολεκτομής το επόμενο έτος και ορισμένοι επιστήμονες έχουν ήδη χρησιμοποιήσει ενδοσκοπική εξέταση την εβδομάδα 8 (171).

5.7. Χειρουργική επέμβαση

5.7.1. Θεραπεία

Παρά την ιατρική βάση της θεραπείας της ελκώδους κολίτιδας, το 20-30% των ατόμων χρειάζονται τελικά χειρουργική επέμβαση (172). Υπάρχουν επείγουσες και εκλεκτικές ενδείξεις για χειρουργική θεραπεία ελκώδους κολίτιδας. Αν δεν ανταποκρίνεται στην ιατρική θεραπεία, οι απειλητικές για τη ζωή συνέπειες της ελκώδους κολίτιδας απαιτούν επείγουσες επεμβάσεις. Οι ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα και δεν ανταποκρίνονται σε εκτεταμένη ιατρική θεραπεία θα πρέπει να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Οι κύριοι λόγοι για εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις περιλαμβάνουν την ανθεκτικότητα ή τη δυσανεξία σε μακροχρόνιες θεραπείες συντήρησης, τη δυσπλασία ή τον καρκίνο του παχέος εντέρου (173). Αν και η θνησιμότητα που σχετίζεται με σοβαρές κρίσεις ελκώδους κολίτιδας έχει μειωθεί σε λιγότερο από 1% τις τελευταίες δεκαετίες (174), μια καθυστέρηση στη συνιστώμενη χειρουργική επέμβαση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνησιμότητας (175).

Πολλοί παράγοντες, όπως οι συννοσηρότητες του ασθενούς και η ικανότητα του χειρουργού, επηρεάζουν την επιλογή της χειρουργικής μεθόδου. Σκοπός της επείγουσας χειρουργικής επέμβασης είναι η αποκατάσταση της υγείας του ασθενούς με την αφαίρεση του πάσχοντος τμήματος του παχέος εντέρου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αρχική χειρουργική επέμβαση είναι μια υποολική κολεκτομή με προσωρινή ειλεοστομία και χωρίς εκτομή του ορθικού κολοβώματος (173). Η κατασκευή του σάκου θα πρέπει να αποφεύγεται στο οξύ περιβάλλον λόγω του υψηλού κινδύνου πυελικής αιμορραγίας, μόλυνσης και τραυματισμού του πυελικού νεύρου. Εάν ο ασθενής έχει αναρρώσει πλήρως, μπορεί να πραγματοποιηθεί μια επέμβαση αποκατάστασης με κατασκευή πρωκτικής αναστόμωσης με θύλακα ειλεού (IPAA) και σύγκλιση ειλεοστομίας με μειωμένο κίνδυνο επιπλοκών.

Η τυπική διαδικασία για την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση είναι η πρωκτοκολεκτομή με IPAA. Παρά το γεγονός ότι η κολεκτομή με IPAA μπορεί να πραγματοποιηθεί τη στιγμή της δημιουργίας του σάκου χωρίς ειλεοστομία εκτροπής (ένα στάδιο), η θεραπεία δύο σταδίων είναι συνήθως προτιμότερη για τη μείωση του κινδύνου πυελικής σήψης (176). Με την εμφάνιση νέων τεχνολογιών, η λαπαροσκοπική πρωκτοκολεκτομή εξελίσσεται και γίνεται χειρουργείο εκλογής σε κέντρα με μεγάλη εμπειρία με αυτή τη μέθοδο. Η λαπαροσκοπική κολεκτομή βοηθά την επακόλουθη πρωκτεκτομή και την κατασκευή σάκου (177) και σχετίζεται με μείωση του χρόνου εκτροπής κλεισίματος ειλεοστομίας μετά το σχηματισμό της IPAA (178). Αν και η πρωκτοκολεκτομή με αποκατάσταση IPAA είναι το πρότυπο φροντίδας για χειρουργική θεραπεία, η ολική κολεκτομή με ειλεοστομία θα μπορούσε να είναι η βέλτιστη για επιλεγμένους ασθενείς, όπως ηλικιωμένα άτομα. Ωστόσο, σε αυτές τις περιπτώσεις, απαιτείται συνεχής παρακολούθηση του ορθού λόγω του επίμονου κινδύνου καρκίνου.

5.7.2. Επιπλοκές

Σημαντική βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα συνδέεται με την πρωκτοκολεκτομή. Μετά την IPAA, έως και 15% των ασθενών αναπτύσσουν πρώιμη μετεγχειρητική απόφραξη του λεπτού εντέρου (179).

Η σηψαιμία της πυέλου είναι η κύρια αιτία ανεπάρκειας θύλακα και η πιο σημαντική πρώιμη επιπλοκή της χειρουργικής θύλακας ειλεού, με ποσοστά έως και 20% (180). Για να μειωθούν οι δυσμενείς επιπτώσεις στις μακροπρόθεσμες συνέπειες του σάκου, η έγκαιρη θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας. Η χορήγηση προεγχειρητικών κορτικοστεροειδών (181) και infliximab (182), αλλά όχι

αζαθειοπρίνης (183), αυξάνει τον κίνδυνο βραχυπρόθεσμων μετεγχειρητικών σηπτικών προβλημάτων. Τα μακροπρόθεσμα προβλήματα περιλαμβάνουν απόφραξη του λεπτού εντέρου (30% στα 10 έτη) (187), αναστομωτικές στενώσεις (8–14% μετά από 10 χρόνια) (184), θυλακίτιδα (50% στα 3–4 έτη) (185), σεξουαλική δυσλειτουργία και τριπλάσιο κίνδυνο για γυναικεία υπογονιμότητα μετά από ΙΡΑΑ (186).

Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με μακροχρόνια ελκώδη κολίτιδα είχαν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, με αθροιστικό κίνδυνο 2% μετά από 10 χρόνια, 8% μετά από 20 χρόνια και 18% μετά από 30 χρόνια (187). Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα αναπτύσσουν καρκίνο του παχέος εντέρου από μονοεστιακό ή πολυεστιακό δυσπλαστικό βλεννογόνο σε σημεία χρόνιας φλεγμονής. Ως εκ τούτου, για λόγους επιτήρησης, η έκταση της νόσου θα πρέπει να ορίζεται ως η πιο εκτεταμένη ασθένεια σε οποιαδήποτε δεδομένη στιγμή, όπως μετράται ιστολογικά, σε αντίθεση με την ενδοσκοπική εμφάνιση. Οι κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν ότι μετά από 8 χρόνια έναρξης της νόσου, όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε κολονοσκόπηση προσυμπτωματικού ελέγχου με αρκετές βιοψίες σε ολόκληρο το κόλον για να προσδιοριστεί ο πραγματικός μικροσκοπικός βαθμός της νόσου (188).

Πολλοί παράγοντες έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, με τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της νόσου να είναι οι δύο πιο σημαντικοί. Η πανκολίτιδα ενέχει κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου που είναι 14,8 φορές πιο συχνός από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Η αριστερή κολίτιδα ενέχει έναν ενδιάμεσο κίνδυνο και η πρωκτίτιδα και η πρωκτοσιγμοειδίτιδα έχουν μικρό ή καθόλου αυξημένο κίνδυνο (189). Ενδοσκοπική και ιστολογική σοβαρότητα λοίμωξης (190), θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου, στενώσεις, βραχύτερο σωληναριακό κόλον και πολλαπλοί μεταφλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες αποτελούν πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου. Όσοι έχουν ταυτόχρονη διάγνωση πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας έχουν έως και τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου από εκείνους που δεν έχουν αυτήν την πάθηση. Η ενδοσκοπική επιτήρηση θα πρέπει να ξεκινά από τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και να συνεχίζεται ετησίως (191). Προκειμένου να γίνει διάκριση της αντιδραστικής ατυπίας (reactive atypia) από τη δυσπλασία στο πλαίσιο της συνεχιζόμενης λοίμωξης, τα προγράμματα επιτήρησης θα πρέπει ιδανικά να διεξάγονται κατά τις περιόδους ύφεσης της νόσου.

Η κολεκτομή συνιστάται ανεπιφύλακτα όταν οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα διαγιγνώσκονται με υψηλού βαθμού δυσπλασία. Αντίθετα, οι κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της χαμηλού βαθμού δυσπλασίας είναι αμφιλεγόμενες. Για την κολονοσκοπική επιτήρηση, τα δείγματα μη στοχευμένης βιοψίας τεσσάρων τεταρτημορίων που λαμβάνονται κάθε 10 cm του παχέος εντέρου και του ορθού έχουν θεωρηθεί το πρότυπο θεραπείας (192). Ωστόσο, τα τρέχοντα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η

χρωμοενδοσκόπηση αποδίδει σημαντικά περισσότερες ενδοεπιθηλιακές νεοπλασματικές αλλοιώσεις από τις τυχαίες βιοψίες, και αυτή η μέθοδος είναι πιθανό να γίνει το πρότυπο θεραπείας (193).

Αν και έχουν γίνει πολυάριθμες προσπάθειες για τον εντοπισμό χημειοπροληπτικών μεθόδων που μειώνουν τη συχνότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου σε άτομα με ελκώδη κολίτιδα, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτές τις προσπάθειες.

Η μακροχρόνια χρήση της μεσαλαζίνης μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (194). Οι θειοουρίνες συσχετίστηκαν με τριπλάσια μείωση της συχνότητας της νεοπλασίας του παχέος εντέρου σε ασθενείς με σοβαρή ασθένεια, σύμφωνα με μια μεγάλη έρευνα πρωτοκόλλου (registry study) (195). Μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του ουρσοδεοξυχολικού οξέος σε ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα έδειξε προστατευτική δράση έναντι της δυσπλασίας του παχέος εντέρου και του καρκίνου σε άτομα με ταυτόχρονη ελκώδη κολίτιδα.

6. Χρόνια ιδιοπαθής δυσκοιλιότητα

Η χρόνια ιδιοπαθής δυσκοιλιότητα (CIC) είναι μια από τις πιο διαδεδομένες λειτουργικές ασθένειες του πεπτικού συστήματος στον κόσμο (196), η οποία χαρακτηρίζεται από δύσκολη, σπάνια και/ή ατελή αφόδευση. Πιο συγκεκριμένα, η CIC μπορεί να χωριστεί σε τρεις υποτύπους: δυσσυνεργική αφόδευση (DD), η οποία σχετίζεται με την εκκένωση του ορθού, δυσκοιλιότητα βραδείας διέλευσης και η πιο κοινή μορφή, δυσκοιλιότητα φυσιολογικής διέλευσης (197).

Ορισμένοι ασθενείς με CIC μπορεί επίσης να αισθάνονται πόνο στο στομάχι και φούσκωμα (198). Γενικά, τα συμπτώματα θεωρούνται χρόνια εάν έχουν επιμείνει για τουλάχιστον τρεις μήνες.

6.1. Επιδημιολογία

Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η παγκόσμια συχνότητα της χρόνιας ιδιοπαθούς δυσκοιλιότητας σε 45 πληθυσμιακές μελέτες ήταν 14%, με ελάχιστη διακύμανση ανά γεωγραφική περιοχή, αλλά τα δεδομένα από τη Μέση Ανατολή, την Κεντρική Αμερική και την Αφρική ήταν περιορισμένα (200). Παραδοσιακά, πιστευόταν ότι ο επιπολασμός της χρόνιας ιδιοπαθούς δυσκοιλιότητας αυξάνεται με την ηλικία, με μεγαλύτερα ποσοστά να καταγράφονται στους ηλικιωμένους (200), και αυτή η μετα-ανάλυση επικύρωσε αυτή την τάση, αν και σε μικρότερο βαθμό (199). Όσον αφορά το φύλο, η πλειονότητα των χρόνιων γαστρεντερικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ), είναι πιο διαδεδομένες στις γυναίκες (201), όπως συμβαίνει με τη χρόνια ιδιοπαθή δυσκοιλιότητα. Η μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι ο επιπολασμός της χρόνιας ιδιοπαθούς δυσκοιλιότητας

στις γυναίκες ήταν σχεδόν διπλάσιος από αυτόν των ανδρών (200). Η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση έχει επίσης αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για χρόνια ιδιοπαθή δυσκοιλιότητα (202). Υπήρξε μια ελαφρά αύξηση στον επιπολασμό της χρόνιας ιδιοπαθούς δυσκοιλιότητας μεταξύ ασθενών με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση σε σύγκριση με αυτούς με υψηλότερη κοινωνικοοικονομική θέση, αλλά όχι μεταξύ αυτών με μεσαία κοινωνικοοικονομική κατάσταση (200).

6.2. Κλινική Αξιολόγηση και Έρευνα

Η πιο κρίσιμη πτυχή της κλινικής εξέτασης ενός ασθενούς με δυσκοιλιότητα είναι το πλήρες ιστορικό. Τα βασικά συμπτώματα, όπως η απώλεια βάρους ή η αιμορραγία από το ορθό, θα πρέπει να δικαιολογούν ταχεία αξιολόγηση με κολονοσκόπηση ή διατομική απεικόνιση, όπως ενδείκνυται, ιδιαίτερα για να αποκλειστεί ο καρκίνος του παχέος εντέρου ή άλλου ενδοκοιλιακού καρκίνου. Διαφορετικά, η κολονοσκόπηση δεν είναι μια αποτελεσματική εξέταση σε περιπτώσεις γενικής δυσκοιλιότητας. Η διαμάχη αφορά οποιαδήποτε σχέση μεταξύ της επίμονης δυσκοιλιότητας και της ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Μια προηγούμενη μετα-ανάλυση υποστηρίζει μια τέτοια σύνδεση (203).

Είναι απαραίτητο να γίνει λεπτομερής λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς. Νευρολογικές ασθένειες, όπως η νόσος του Πάρκινσον και η σκλήρυνση κατά πλάκας, οι ενδοκρινικές ανωμαλίες, όπως ο υποθυρεοειδισμός και η υπερασβεστιαμία, και τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, όπως τα οπιούχα ή τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μπορούν να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα. Θα πρέπει να διερευνηθούν εξετάσεις αίματος για τη λειτουργία του θυρεοειδούς και το μεταβολισμό του ασβεστίου, καθώς και εξετάσεις κοιλιοκάκης. Αν και η κοιλιοκάκη συνήθως συνδέεται με διάρροια, απώλεια βάρους και πόνο στο στομάχι, το 10% των συμμετεχόντων σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης είχε δυσκοιλιότητα (204).

Το μαιευτικό και γυναικολογικό ιστορικό μιας γυναίκας ασθενούς είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά την εξέταση των συμπτωμάτων δυσκοιλιότητας (205). Σε μια μελέτη, οι πιθανότητες παρεμπόδισης της απόδευσης αυξήθηκαν κατά δύο φορές σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε κοιλιακή ή λαπαροσκοπική υστερεκτομή (206). Επιπλέον, ο κοιλιακός τοκετός έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων δυσκοιλιότητας που προκύπτουν από δυσλειτουργία του πυελικού εδάφους (207).

Η ψηφιακή ορθική εξέταση έχει αποδειχθεί ότι εντοπίζει με ακρίβεια την δυσσυνεργική απόδευση σε ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα (208) σε ποσοστό 75% (209). Πρέπει να υπάρχουν δύο από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: εξασθενημένη περιπρωκτική κάθοδος, παράδοξη πρωκτική σύσπαση ή μειωμένη προσπάθεια ώθησης (210). Εάν υπάρχει υποψία δυσσυνεργικής απόδευσης με βάση την

ψηφιακή ορθική εξέταση, η ανορθική μανομετρία υψηλής ανάλυσης μπορεί να είναι χρήσιμη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Η μανομετρία υψηλής ευκρίνειας επιτρέπει τη μέτρηση της πρωκτικής πίεσης ανάπαυσης και συμπίεσης, καθώς και της ορθικής πίεσης κατά την προσομοίωση της αφόδευσης, και ως εκ τούτου μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της δυσσυνεργικής αφόδευσης (211). Ωστόσο, αρκετά προηγούμενα ανώμαλα πρότυπα μανομετρίας έχουν παρατηρηθεί σε υγιείς, ασυμπτωματικούς ασθενείς, γεγονός που μπορεί να περιορίσει τη χρησιμότητά τους (212). Είναι ζωτικής σημασίας να συνδεθεί το αποτέλεσμα της εξέτασης με τα συμπτώματα του ασθενούς και πρέπει να χρησιμοποιείται συνετή κλινική κρίση. Η πρωκτογραφία αφόδευσης, που παλαιότερα εκτελούνταν με ακτινοσκόπηση και πιο πρόσφατα με μαγνητική τομογραφία, μπορεί να εντοπίσει αποφρακτικές αιτίες αφόδευσης, όπως εγκολεασμό του ορθού ή ορθοκήλη (213).

Η δοκιμή αδιαφανούς δείκτη (214), η οποία είναι σχετικά εύκολη και γενικά προσβάσιμη, είναι η τυπική μέθοδος για τη μέτρηση της διέλευσης του παχέος εντέρου. Ο ασθενής καταπίνει μια κάψουλα που περιέχει 20 ακτινοδιαφανείς δείκτες και πέντε ημέρες αργότερα, γίνεται απλή ακτινογραφία κοιλίας. Μια νέα μελέτη δείχνει ότι ο αριθμός των διατηρούμενων δεικτών δεν αντιστοιχεί με την ένταση των συμπτωμάτων της χρόνιας ιδιοπαθούς δυσκοιλιότητας, επομένως πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να μην υπερερμηνεύονται τα δεδομένα (215).

Επιπλέον, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες μέθοδοι για τη μέτρηση της διέλευσης του παχέος εντέρου. Αυτές περιλαμβάνουν α) το σπινθηρογράφημα παχέος εντέρου (215), στο οποίο οι ασθενείς λαμβάνουν ένα γεύμα σημασμένο με ραδιοϊσότοπο και λαμβάνονται χρονικά μετρήσεις της υπολειπόμενης ραδιενέργειας για τον υπολογισμό της διέλευσης και β) την κάψουλα ασύρματης κινητικότητας (216), η οποία χρησιμοποιεί αλλαγές pH κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού για τον υπολογισμό του χρόνου διέλευσης. Στην πράξη, αυτές οι εξετάσεις χρησιμοποιούνται μόνο σε μικρό αριθμό εξειδικευμένων ιδρυμάτων και δεν χορηγούνται συστηματικά σε ασθενείς με δυσκοιλιότητα.

6.3. Αντιμετώπιση

6.3.1. Διατροφή

Συχνά συνιστάται στους ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή δυσκοιλιότητα να αυξάνουν την κατανάλωση φυτικών ινών, με τα πρότυπα να συνιστούν 25g-30g την ημέρα. Αυτό θα πρέπει να εισάγεται σταδιακά, με τιτλοδότηση, για την αποφυγή αρνητικών επιπτώσεων. Οι αδιάλυτες ίνες, όπως το πίτουρο σιταριού, μπορεί να αυξήσουν τη συχνότητα των κοπράνων επιταχύνοντας τη γαστρεντερική διέλευση (217). Ωστόσο, έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικά σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS-C), στους οποίους οι αδιάλυτες φυτικές ίνες μπορεί να επιδεινώσουν συμπτώματα όπως πόνο στο στομάχι και φούσκωμα. Όταν καταναλώνονται με νερό, οι διαλυτές ίνες όπως το ψύλλιο,

αυξάνουν το μέγεθος και τη συχνότητα των κοπράνων (218). Το Sterculia μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση για όσους εμφανίζουν παρενέργειες του ψύλλιου.

6.3.2. Προβιοτικά

Είναι άγνωστο εάν τα προβιοτικά παίζουν ρόλο στη CIC. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι μπορεί να ενισχύσουν το χρόνο διέλευσης από το γαστρεντερικό σωλήνα, τη συχνότητα των κοπράνων και τη συνοχή των κοπράνων (219). Ωστόσο, απαιτούνται πιο ενδελεχείς τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) για την αντιμετώπιση των πιθανών προκαταλήψεων που μαστίζουν τις επί του παρόντος διαθέσιμες μελέτες (220).

6.3.3. Ενυδάτωση

Υπάρχουν λίγες ενδείξεις ότι η αύξηση της πρόσληψης υγρών μπορεί να θεραπεύσει επιτυχώς τη CIC, εκτός εάν υπάρχει αφυδάτωση (221). Στη μοναδική μέχρι σήμερα έρευνα για την αυξημένη κατανάλωση υγρών μόνο, 117 ενήλικες ασθενείς με δυσκοιλιότητα (που ορίζεται ως λιγότερες από τρεις κενώσεις την εβδομάδα) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε απεριόριστη πρόσληψη υγρών είτε 2 λίτρα μεταλλικού νερού την ημέρα για δύο μήνες (222). Η συχνότητα των κενώσεων αυξήθηκε κατά 1,3 την εβδομάδα στην ομάδα ελέγχου και κατά 2,4 την εβδομάδα στην ομάδα παρέμβασης. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα λόγω του γεγονότος ότι τα βασικά δεδομένα ελήφθησαν από την ανάκληση ασθενών και το μεταλλικό νερό περιείχε μαγνήσιο, το οποίο μπορεί να είχε καθαρτικό αποτέλεσμα. Η προσθήκη επιπλέον νερού στο καταναλωμένο πίτουρο σιταριού δεν είχε θετική επίδραση στη συχνότητα ή τη μορφή των κοπράνων, σύμφωνα με μια άλλη μελέτη (223).

6.3.4. Άθληση

Τα προγράμματα παρέμβασης για την ενίσχυση της φυσικής δραστηριότητας μπορεί να είναι χρήσιμα σε μεγαλύτερους ασθενείς με CIC (223), αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η αύξηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας σε νεότερους ανθρώπους είναι ευεργετική (224).

6.3.5. Φαρμακευτικές θεραπείες

Η δυσκοιλιότητα γενικά αντιμετωπίζεται με οσμωτικά ή διεγερτικά καθαρτικά, φάρμακα και αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT₄.

Οσμωτικά καθαρτικά

Εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στις αλλαγές στον τρόπο ζωής, η πρώτη γραμμής φαρμακολογική θεραπεία είναι τα οσμωτικά καθαρτικά όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη και η λακτουλόζη. Μια μετα-ανάλυση έξι RCT που συνέκρινε οσμωτικά καθαρτικά με εικονικό φάρμακο για τη θεραπεία της CIC αποκάλυψε ότι τα οσμωτικά καθαρτικά ήταν συνολικά πιο αποτελεσματικά. (225). Η πολυαιθυλενογλυκόλη εμφανίστηκε ανώτερη από τη λακτουλόζη (226) και την προουκαλοπρίδη, έναν

αγωνιστή του υποδοχέα 5-HT₄ (227) σε ξεχωριστές RCTs. Επιπλέον, η λακτουλόζη μπορεί να είναι ελάχιστα ανεκτή επειδή συχνά προκαλεί φούσκωμα (228).

Διεγερτικά καθαρτικά

Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στα οσμωτικά καθαρτικά, μπορεί να χορηγηθούν διεγερτικά καθαρτικά. Σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, τόσο το βισακοδύλιο όσο και το πικοθειικό νάτριο είναι καλά ανεκτά και ενισχύουν τη λειτουργία του εντέρου, μειώνουν τα συμπτώματα και ενισχύουν την ποιότητα ζωής (228). Το Bisacodyl είναι ανώτερο όχι μόνο από το πικοθειικό νάτριο, αλλά και από τα εξωθητικά φάρμακα και τους αγωνιστές του υποδοχέα 5-HT₄, όπως φαίνεται από μια συστηματική ανασκόπηση και από μια μετα-ανάλυση δικτύου (network meta-analysis) (229). Το Senna, ένα καθαρτικό ανθρακινόνης, χορηγείται ευρέως για τη CIC, ωστόσο δεν έχουν υπάρξει έως σήμερα ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητά του. Το Bisacodyl μπορεί επίσης να χορηγηθεί με κλύσμα. Άλλα διεγερτικά που χορηγούνται από το ορθό, όπως υπόθετα γλυκερίνης ή κλύσματα φωσφορικού ή κιτρικού νατρίου, μπορεί να προσφέρουν σε ορισμένους ασθενείς μεγαλύτερη προβλεψιμότητα και έλεγχο της εντερικής τους συνήθειας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν RCT που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά τους (230). Δεν υπάρχει ένδειξη ότι οι ασθενείς αναπτύσσουν εξάρτηση από διεγερτικά καθαρτικά (2310).

Αγωνιστές για τον υποδοχέα 5-HT₄

Η προουκαλοπρίδη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων 5-HT₄ που προάγει την κινητικότητα της πεπτικής οδού και του παχέος εντέρου. Μια μετα-ανάλυση έξι RCT φάσης III και IV αποκάλυψε ότι σημαντικά περισσότεροι ασθενείς με CIC πέτυχαν κατά μέσο όρο τρεις ή περισσότερες αυθόρμητες κινήσεις του εντέρου (SBMs) κάθε εβδομάδα μετά από 12 εβδομάδες θεραπεία με 2 mg προουκαλοπρίδης μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (232). Γενικά, το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια και ο πονοκέφαλος. Σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, η ημερήσια δόση θα πρέπει να μειωθεί στο 1 mg.

Νέες φαρμακευτικές θεραπείες

Νέες θεραπείες για τη χρόνια ιδιοπαθή δυσκοιλιότητα είναι στον ορίζοντα, καθώς προχωρά η ανακάλυψη φαρμάκων. Τόσο το velustrag όσο και το naronapride είναι εκλεκτικοί αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT₄ με προκινητικές δράσεις, παρόμοιες με την προουκαλοπρίδη (233). Σε κλινικές μελέτες φάσης II, αυτά τα φάρμακα έδειξαν κάποια υπόσχεση, αν και δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί περαιτέρω.

Το Elobixibat, το οποίο αξιολογείται τώρα σε δύο κύριες RCT φάσης III, είναι ένας αναστολέας του μεταφορέα χολικού οξέος του ειλεού που προκαλεί δυσαπορρόφηση χολικού οξέος, οδηγώντας σε ενισχυμένη εντερική κινητικότητα και παραγωγή υγρών (234). Μπορεί να είναι μια αποτελεσματική νέα φαρμακευτική θεραπεία για τη CIC.

6.3.6. Χειρουργική επέμβαση

Οι χειρουργικές θεραπείες περιλαμβάνουν ολική κολεκτομή είτε με ειλεο-ορθική αναστόμωση είτε με δημιουργία ειλεοστομίας. Ωστόσο, ενδείκνυνται σπάνια και είναι απαραίτητα αυστηρά κριτήρια επιλογής ασθενών. Μόνο ασθενείς με τεκμηριωμένη καθυστερημένη διέλευση, στους οποίους έχουν αποκλειστεί εναλλακτικές διορθώσιμες αιτίες δυσκοιλιότητας και οι οποίοι απέτυχαν να ανταποκριθούν σε όλες τις τρέχουσες φαρμακολογικές θεραπείες είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση. Αυτός ο πληθυσμός ασθενών μπορεί να κερδίσει από μια ολική κολεκτομή με ειλεο-ορθική αναστόμωση (235). Υψηλά επίπεδα ικανοποίησης των ασθενών και βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής έχουν τεκμηριωθεί όταν χρησιμοποιούνται αυστηρά κριτήρια επιλογής (236).

7. Χρόνια διάρροια

Η χρόνια διάρροια είναι μια συχνή και περίπλοκη κατάσταση για τους γιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Ο επιπολασμός της υπολογίζεται σε 3-20% παγκοσμίως (237). Αυτό το κοινό παράπονο είναι και σύμπτωμα και δείκτης και οι ασθενείς μπορεί να το ερμηνεύσουν διαφορετικά (238). Μερικά άτομα περιγράφουν αυξημένη συχνότητα, ασυνεπή συμπεριφορά ή συνδυασμό και των δύο (237).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει τη διάρροια ως «την έκπτωση τριών ή περισσότερων χαλαρών ή υδαρών κοπράνων την ημέρα, ή συχνότερα από ότι είναι φυσιολογικό για το άτομο». Με βάση τη διάρκεια, η διάρροια μπορεί να χωριστεί σε οξεία, επίμονη και χρόνια μορφή. Η οξεία διάρροια διαρκεί λιγότερο από 14 ημέρες και η επίμονη διάρροια διαρκεί από 14 έως 28 ημέρες (237). Η χρόνια διάρροια επιμένει για περισσότερες από 28 ημέρες (238). Η χρόνια διάρροια τείνει να αναπτύσσεται χωρίς ξεκάθαρη έναρξη, ενώ η επίμονη διάρροια μπορεί να θεωρηθεί ως μια οξεία κατάσταση που συνεχίστηκε για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (237).

7.1. Αιτιολογία

Η υποκείμενη αιτία της επίμονης διάρροιας στα παιδιά ποικίλλει ανάλογα με την κλινική κατάσταση. Η χρόνια διάρροια συνδέεται συχνά με πολλές εντερικές ασθένειες και υποσιτισμό σε υπανάπτυκτες χώρες (239). Η χρόνια διάρροια είναι πιο πιθανό να είναι λειτουργική ή να συνδέεται με μια υποκείμενη ασθένεια που προκαλεί δυσαπορρόφηση ή δυσπεψία σε πλούσιες χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες (240).

Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι οι εντερικές ασθένειες, ο υποσιτισμός και οι διατροφικές μεταβλητές (όπως η υπερβολική κατανάλωση χυμού) δεν είναι δυνατές στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η αιτιολογία της χρόνιας διάρροιας στις Ηνωμένες Πολιτείες μπορεί να ταξινομηθεί ευρέως με βάση τον τύπο της διάρροιας: υδαρής, λιπαρή, φλεγμονώδης και λειτουργική (237). Η υδαρής διάρροια μπορεί περαιτέρω να υποδιαιρεθεί σε οσμωτικά και εκκριτικά είδη, τα οποία συχνά αναγνωρίζονται με μια δοκιμασία νηστείας. Γενικά, η οσμωτική διάρροια υποχωρεί κατά τη διάρκεια της νηστείας, ενώ η εκκριτική διάρροια παραμένει ως επί το πλείστον σταθερή (237). Σημειωτέον, η λειτουργική διάρροια είναι διάγνωση αποκλεισμού (διαφέρει από την πλασματική διάρροια) σύμφωνα με τα κριτήρια της Rome IV (241). Λειτουργικές διαταραχές είναι εκείνες στις οποίες επηρεάζονται οι κανονικές λειτουργίες του σώματος αλλά δεν υπάρχουν δομικές ανωμαλίες που μπορούν να ανιχνευθούν μέσω ενδοσκόπησης, ακτινογραφίας ή αίματος. Κατά συνέπεια, οι λειτουργικές ασθένειες χαρακτηρίζονται από τα συγκεκριμένα συμπτώματά τους. Τα κριτήρια Rome IV ορίζουν τη λειτουργική διάρροια ως τη χρόνια (ξεκινώντας τουλάχιστον 6 μήνες πριν και ενεργή για τους προηγούμενους 3 μήνες) έκπτωση τεσσάρων ή περισσότερων μεγάλων, ασημάτιστων κοπράνων χωρίς περαιτέρω προσδιορισμένη αιτία, με έναρξη στη βρεφική ή πρώιμη παιδική ηλικία (220). Αυτή είναι μια καλοήθης ασθένεια, επομένως δεν θα πρέπει να υπάρχουν ενδείξεις αποτυχίας ανάπτυξης ή ανησυχίες για χρόνια νόσο (241). Η λειτουργική διάρροια μπορεί να είναι χειρότερη στο τέλος της ημέρας, αν και τα άτομα με λειτουργική διάρροια σπάνια εμφανίζουν διάρροια τα μεσάνυχτα (237).

Η λειτουργική διάρροια διαφέρει από τον υπότυπο διάρροιας λόγω σύνδρομου ευερέθιστου εντέρου λόγω της απουσίας στομαχικής δυσφορίας, φουσκώματος ή άλλων δυσάρεστων συμπτωμάτων (IBS-D) (238).

7.2. Διάγνωση

Εάν ένας ασθενής πληροί τα κριτήρια για επίμονη διάρροια, θα πρέπει να υποβληθεί σε πρόσθετες εξετάσεις και να παραπεμφθεί σε ειδικό. Ωστόσο, υπάρχουν μερικές συχνές αιτίες που πρέπει να διερευνηθούν πριν από την παραπομπή. Ένα ενδεδειγμένο ιατρικό ιστορικό και η φυσική εξέταση μπορεί να είναι επαρκή για τον προσδιορισμό της αιτίας των συμπτωμάτων του ασθενούς. Αυτή η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ οργανικής και λειτουργικής αιτιολογίας.

Ένα ολοκληρωμένο ιστορικό θα περιλαμβάνει τον χρόνο και τη συχνότητα των κενώσεων, μια περιγραφή του τύπου κοπράνων (π.χ. υδαρής, λιπαρά, κόκκινα) και τυχόν σχετικά συμπτώματα. Επιπλέον, θα πρέπει να συγκεντρωθούν διατροφικά, ταξιδιωτικά, ιατρικά, χειρουργικά και οικογενειακά ιστορικά. Η διάρροια μπορεί να είναι μια κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων (238), επομένως είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε όλα τα φάρμακα που μπορεί να παίρνει ο ασθενής. Επιπλέον, εάν ο ασθενής έχει ιστορικό έκθεσης σε ακτινοβολία, είναι ζωτικής σημασίας να διερευνηθεί η εντερίτιδα από ακτινοβολία, η οποία προκαλεί μόνιμη βλάβη στο φραγμό του βλεννογόνου και

επιθηλιακά κύτταρα της κρύπτης του εντέρου με έντονη δράση (238). Η εξέταση των ζωτικών σημείων του ασθενούς, της κοιλιάς και της κατάστασης διατροφής και ενυδάτωσης θα πρέπει να περιλαμβάνονται στη φυσική εξέταση.

Εάν ένα παιδί εμφανίζεται με ασταθή ζωτικά σημεία ή άλλα ανησυχητικά ευρήματα, όπως απώλεια βάρους, σοβαρός υποσιτισμός ή αφυδάτωση, μπορεί να απαιτηθεί νοσηλεία για επείγουσα παρέμβαση και σταθεροποίηση πριν από περαιτέρω αξιολόγηση. Εάν η νοσηλεία δεν φαίνεται απαραίτητη και το παιδί ικανοποιεί τα κριτήρια για επίμονη διάρροια, θα πρέπει να διερευνηθούν τα «χαρακτηριστικά συναγερμού». Τα «χαρακτηριστικά συναγερμού» είναι συμπτώματα που αυξάνουν την πιθανότητα ένα παιδί να έχει σοβαρή ασθένεια και αυξάνουν την πιθανότητα μιας θεραπεύσιμης οργανικής αιτιολογίας:

- Η απώλεια βάρους, η κόπωση, η νυχτερινή εφίδρωση ή/και ένα κοιλιακό εξόγκωμα θα πρέπει να εξεταστούν για κακοήγη αιτία (238).
- Ο μετεωρισμός και τα αέρια μπορεί να υποδηλώνουν δυσαπορρόφηση υδατανθράκων (238).
- Τα κόπρανα που φαίνονται γυαλιστερά ή λιπαρά μπορεί να υποδηλώνουν δυσαπορρόφηση λίπους (238).
- Τα αιμορραγικά κόπρανα, ο έντονος κοιλιακός πόνος, ο πυρετός, η έλλειψη ανάπτυξης, ο υποσιτισμός ή η απώλεια βάρους μπορεί να υποδηλώνουν μια φλεγμονώδη διαταραχή όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (238).
- Διαλείποντες, χρόνιοι έμετοι και υδαρής διάρροια με αίμα/βλέννα μπορεί να υποδηλώνουν το σύνδρομο εντεροκολίτιδας που προκαλείται από πρωτεΐνες τροφίμων (FPIES). Το οίδημα μπορεί να είναι ενδεικτικό σοβαρού υποσιτισμού ή εντεροπάθειας με απώλεια πρωτεΐνης.
- Το εξάνθημα μπορεί να είναι ενδεικτικό της κοιλιοκάκης ή της νόσου των μαστοκυττάρων (238).
- Η παρουσία έξαψης, συριγμού ή καρδιακού φυσήματος μπορεί να υποδηλώνει καρκινοειδές σύνδρομο.

Ασθενείς χωρίς συμπτώματα συναγερμού που ταιριάζουν με τα κριτήρια για σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS-D) ή λειτουργική διάρροια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται εμπειρικά χωρίς πρόσθετες εξετάσεις.

7.3. Αντιμετώπιση

Αφού αξιολογηθεί εάν είναι απαραίτητη η νοσηλεία, η θεραπεία ασθενών με επίμονη διάρροια εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία. Αν και τα αντικινητικά/αντιδιαρροϊκά φάρμακα όπως η λοπεραμίδη μπορεί να είναι χρήσιμα στην περίπτωση της οξείας διάρροιας ως συμπλήρωμα της στοματικής επανυδάτωσης και της επανασίτισης από το στόμα σε ορισμένους πληθυσμούς ασθενών

(240), η παρατεταμένη χρήση της λοπεραμίδης σε παιδιά με χρόνια διάρροια δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται χωρίς συνεννόηση με γαστρεντολόγο.

Αρχικά, θα πρέπει να εντοπιστούν πιθανοί φαρμακευτικοί λόγοι ή λόγοι που μπορεί να σχετίζονται με τη διατροφή με βάση το ιστορικό του ασθενούς και τις δοκιμές απόρριψης. Οι πραγματικές τροφικές αλλεργίες είναι λιγότερο συχνές αιτίες από την υπερβολική κατανάλωση χυμών, ποτών με καφεΐνη, προϊόντων χωρίς ζάχαρη όπως τσίγλες ή άλλες καραμέλες και άλλα τρόφιμα με αυξημένο ωσμωτικό φορτίο. Θα μπορούσε επίσης να εξεταστεί μια δίαιτα χωρίς λακτόζη. Το εβδομήντα τοις εκατό του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού έχει δυσανεξία στη λακτόζη, με το ένα πέμπτο αυτών των περιπτώσεων να εμφανίζονται πριν από την ηλικία των πέντε ετών (237). Η γλουτένη μπορεί να είναι ένας άλλος διατροφικός ένοχος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Σε ασθενείς με επίμονη διάρροια που δεν έχουν έλλειμμα IgA, η τρανσγλουταμινάση ιστού IgA ορού έχει ευαισθησία και ειδικότητα >90% για την αναγνώριση της παρουσίας κοιλιοκάκης (242). Ένα θετικό αποτέλεσμα πρέπει να επαληθευτεί με βιοψία δωδεκαδακτύλου και πρέπει να ακολουθηθεί δίαιτα χωρίς γλουτένη.

Για την αξιολόγηση της κατάστασης των υγρών, των ηλεκτρολυτών και της θρεπτικής αξίας, μπορεί να είναι χρήσιμες συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις όπως CBC και CMP. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία φλεγμονώδους διάρροιας, φλεγμονώδεις δείκτες όπως ESR, CRP και καλπροτεκτίνη κοπράνων μπορεί να είναι χρήσιμοι. Άλλες εξειδικευμένες αιματολογικές εξετάσεις θα πρέπει να είναι περιορισμένες εκτός εάν υπάρχει υποψία με βάση το ιστορικό.

Ανάλογα με την κλινική υποψία, ορισμένες τεχνικές απεικόνισης μπορεί να είναι χρήσιμες στη διάγνωση και τη θεραπεία της επίμονης διάρροιας. Για παράδειγμα, εάν υπάρχει υποψία κακοήθειας (όπως το VIPoma), μπορεί να απαιτούνται συγκεκριμένοι δείκτες αίματος και απεικόνιση για εντοπισμό όγκου που εκκρίνει ορμόνες.

Εάν υπάρχει υποψία λειτουργικής αιτιολογίας, όπως IBS-D ή λειτουργική διάρροια, μπορεί να επιχειρηθεί δίαιτα χαμηλή σε FODMAPs (Ζυμώσιμοι ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες). Μια δίαιτα χαμηλή σε FODMAPs βελτιώνει τα πεπτικά συμπτώματα στο 75% των ασθενών με ΣΕΕ σε ένα τυχαιοποιημένο πείραμα (243). Πριν από την παραπομπή σε ειδικό γαστρεντερολόγο, μπορεί επίσης να επιχειρηθεί περιορισμός της λακτόζης, του αλκοόλ, της καφεΐνης και της σορβιτόλης (238).

Εάν πιστεύεται ότι ο υποσιτισμός είναι η αιτία της επίμονης διάρροιας και δεν απαιτείται πλέον νοσηλεία, θα πρέπει να διατηρηθεί η διατροφική βελτιστοποίηση και η παραπομπή σε διατροφολόγο μπορεί να είναι επωφελής (244). Είναι απαραίτητο να ζητηθούν από εργαστήρια προσυμπτωματικός έλεγχος για επίπεδα λιποδιαλυτών βιταμινών (βιταμίνες A, D, E και INR ως υποκατάστατο της βιταμίνης K), ψευδάργυρο, σελήνιο, χαλκό και φολικό οξύ (245).

Τυπικά, η υποστηρικτική φροντίδα χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μολυσματικών αιτιολογιών. Ωστόσο, πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η ιατρική θεραπεία, ιδιαίτερα όταν επηρεάζονται ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (237). Η εικαζόμενη αιτιολογία είναι οξεία εντερίτιδα που προκαλεί καταστροφή του βλεννογόνου στο λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα διάρροια. Η ασθένεια είναι συχνά αυτοπεριοριζόμενη, ωστόσο υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τα προβιοτικά μπορεί να βοηθήσουν στην επούλωση (245). Εάν μια λοιμώδης αιτιολογία προκαλεί ανησυχία, το συχνό πλύσιμο των χεριών μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό της εξάπλωσής της. Για να αποφευχθεί η διάσπαση του δέρματος και οι επακόλουθες δερματικές λοιμώξεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η κατάλληλη φροντίδα του δέρματος.

Μόλις γίνει η διάγνωση, θα πρέπει να υιοθετηθεί για θεραπεία μια διεπιστημονική προσέγγιση που θα περιλαμβάνει όλους τους διαθέσιμους πόρους που κρίνονται απαραίτητοι από τον ειδικό γαστρεντερολόγο. Όλοι οι ασθενείς που χρειάζονται νοσηλεία λόγω επίμονης διάρροιας ως αποτέλεσμα αφυδάτωσης ή υποσιτισμού θα πρέπει να αποστέλλονται σε γαστρεντερολόγο για αξιολόγηση και παρακολούθηση. Επιπλέον, ασθενείς που παρουσιάζουν χρόνια διάρροια και ανησυχίες για απόφραξη ή ψευδοαπόφραξη θα πρέπει να παραπέμπονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.

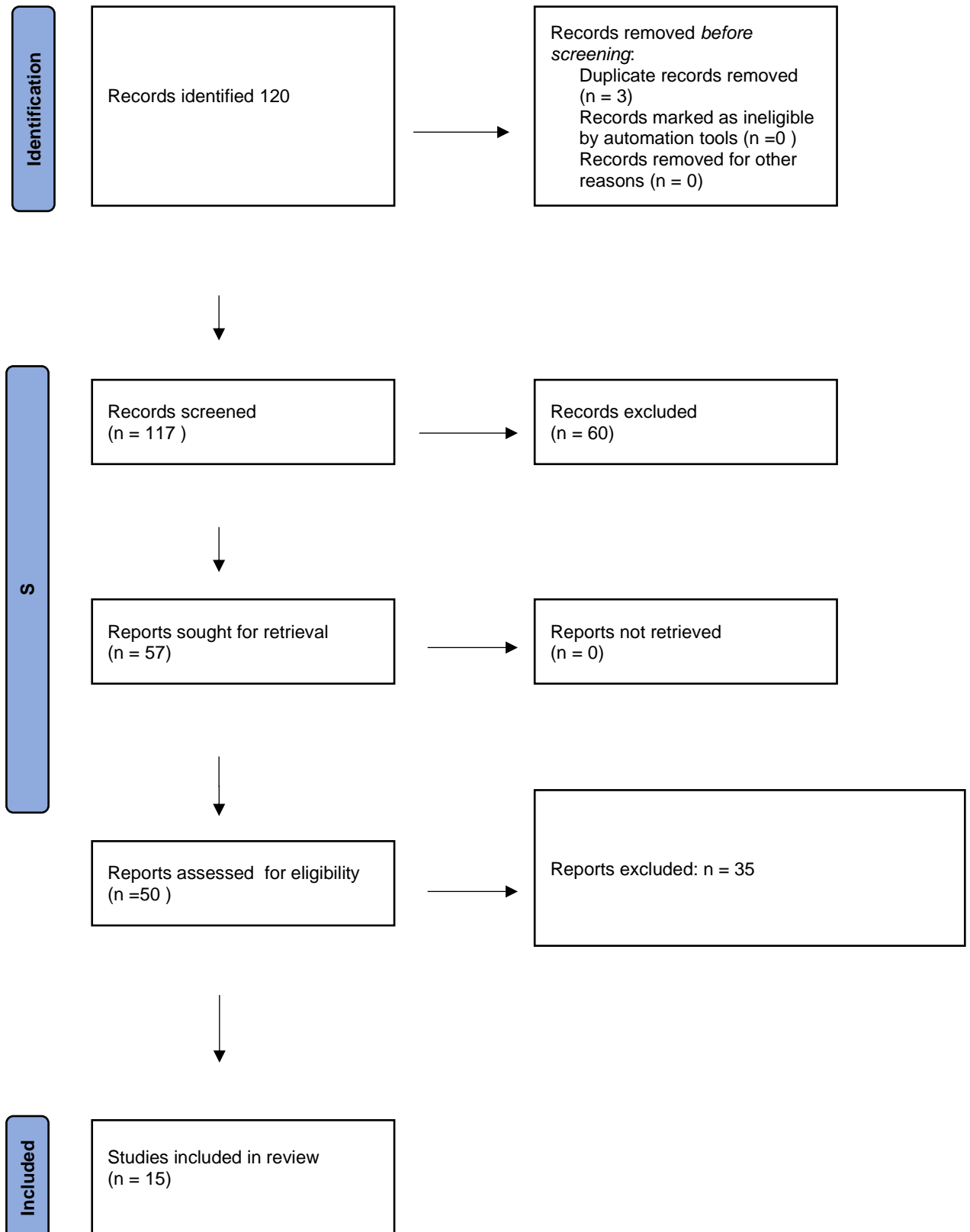
Μεθοδολογία έρευνας

Αναζητήθηκαν επιστημονικά άρθρα και μελέτες από το 2000 μέχρι τον Ιανουάριο του 2023 σε διαδικτυακές βάσεις δεδομένων όπως PubMed, Elsevier, Google Scholar, Science Direct στην Αγγλική γλώσσα.

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: psyllium, psyllium husk, irritable bowel syndrome, irritable bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, chronic idiopathic constipation, chronic diarrhea, gut microbiome ενώ χρησιμοποιήθηκαν οι τελεστές Boole. Οι περιορισμοί των μελετών αφορούσαν την γλώσσα και τη χρονολογία δημοσίευσης. Συγκεκριμένα, έγιναν αποδεκτά όσα είχαν δημοσιευτεί από το 2000 και έπειτα. Μια μελέτη που αφορούσε ζώα, λήφθηκε επίσης υπόψη.

Τα αποτελέσματα της αναζήτησης παρουσιάζονται παρακάτω με τη μορφή του διαγράμματος ροής Prisma.

Identification of studies via databases and registers



Αποτελέσματα

Συγγραφείς	Έτος	Τίτλος	Αποτελέσματα
Alves, Santos, Jorge, Pitães	2021	The use of soluble fibre for the management of chronic idiopathic largebowel diarrhoea in police working dogs	Το 50% των ζώων ανταποκρίθηκε "πολύ καλά", το 40% "καλά" και το 10% "κακά" στη θεραπεία με ψύλλιο. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης φλοιού ψυλλίου, η συχνότητα αφόδευσης μειώθηκε από 3,5 σε 2,9 φορές την ημέρα και το 90% των ζώων είχαν ομοιόμορφα κόπρανα και πήραν 2 κιλά. Τα ευεργετικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και τον δεύτερο μήνα, χωρίς χορήγηση φλοιού ψυλλίου.
Bijkerk, Muris, Knottnerus, Hoes, Wit	2003	Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome	Γενικά, οι φυτικές ίνες ανακουφίζουν τα συμπτώματα του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου. Οι φυτικές ίνες μπορεί να βοήθησαν τους ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου με δυσκοιλιότητα, αλλά δεν ανακούφισαν τον πόνο στο στομάχι. Οι διαλυτές και οι αδιάλυτες φυτικές ίνες επηρέασαν διαφορετικά τα συμπτώματα του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου. Οι διαλυτές φυτικές ίνες (psyllium, ispaghula, calcium polycarbophil) ήταν ευεργετικές, ενώ οι αδιάλυτες ίνες (καλαμπόκι, πίτουρο σίτου) μερικές φορές επιδείνωσαν τα κλινικά αποτελέσματα αλλά δεν διέφεραν από το εικονικό φάρμακο.
Bijkerk, de Wit, Muris, Whorwell, Knottnerus, Hoes	2009	Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo-controlled trial	Η ομάδα ψυλλίου είχε περισσότερες ανταποκρίσεις από την ομάδα εικονικού φαρμάκου και τους δύο μήνες. Το πίτουρο ξεπέρασε τον έλεγχο μόνο τον τρίτο μήνα, αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Μετά από τρεις μήνες, το ψύλλιο μείωσε τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κατά 90 βαθμούς, σε σύγκριση με 49 βαθμούς στην

			ομάδα εικονικού φαρμάκου και 58 βαθμούς στην ομάδα με πίτουρο. Η ποιότητα ζωής δεν επηρεάστηκε. 54 ασθενείς με ψύλλιο, 54 ασθενείς με πίτουρο και 56 ασθενείς με εικονικό φάρμακο ολοκλήρωσαν την τρίμηνη θεραπεία. Η ομάδα πίτουρου είχε τις περισσότερες πρόωρες εγκαταλείψεις λόγω επιδείνωσης του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου.
Cabre	2010	Irritable bowel syndrome: can nutrient manipulation help?	Μόνο για τα δυσαπορροφούμενα σάκχαρα (φρουκτόζη, λακτόζη) απαιτούνται δίαιτες αποκλεισμού. Πρόσφατη έρευνα δείχνει ότι οι ασθενείς που δεν έχουν ΣΕΕ επωφελούνται περισσότερο από τον αποκλεισμό αυτών των σακχάρων. Η πρώτη μικρής κλίμακας ανοιχτή μελέτη σε ΣΕΕ με VLCD (20 g/ημέρα) έδειξε πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Ωστόσο, ζητήματα ασφάλειας αποκλείουν τη σύσταση. Ο ρόλος του ψυλλίου στο ΣΕΕ σε σχέση με άλλες φυτικές ίνες, έχει ενισχυθεί από την ανασκόπηση.
Dai, Zhong, Ji	2019	Irritable bowel syndrome and functional constipation management with integrative medicine: A systematic review	Η μελέτη για τη θεραπεία της λειτουργικής δυσκοιλιότητας πρότεινε διογκωτικούς παράγοντες ψυλλίου, πολυαιθυλενογλυκόλη και λακτουλόζη ως οσμωτικά καθαρτικά, βισακοδύλιο και πικοθειικό νάτριο ως διεγερτικά καθαρτικά, λουβιπροστόνη και λινακλοτίδη ως παράγοντες εκκρίσεως
Erdogan, Rao, Thiruvaiyaru, Lee, Adame, Valestin, and O'Banion	2016	RANDOMIZED CLINICAL TRIAL: SOLUBLE/INSOLUBLE FIBER OR PSYLLIUM	72 άτομα (Mixed Fiber=40, psyllium=32) έγιναν δεκτά, και 2 άτομα της ομάδας ψυλλίου αποσύρθηκαν. Μικτές ίνες και ψύλλιο αύξησαν τις CSBM/εβδομάδα χωρίς διαφορές στις 2 ομάδες. Αποκρίθηκαν 30 (75%) άτομα από την ομάδα μικτών ινών και 24 (75%) από του ψυλλίου. Η συνοχή των κοπράνων βελτιώθηκε,

		FOR CHRONIC CONSTIPATION	οι βαθμολογίες καταπόνησης και φουσκώματος μειώθηκαν χωρίς διαφορές στην ομάδα. Οι μικτές φυτικές ίνες διαλύθηκαν καλύτερα από το ψύλλιο και βελτίωσαν το μετεωρισμό (53% έναντι 25%). Και οι δύο θεραπείες βελτίωσαν τη δυσκοιλιότητα και την ποιότητα ζωής.
Fernandez-Banares	2006	Nutritional care of the patient with constipation	Η πρόσληψη διαιτητικών ινών και διογκωτικών παραγόντων (ψύλλιο), μπορεί να είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση της χρόνιας δυσκοιλιότητας σε ασθενείς χωρίς αργή διέλευση του παχέος εντέρου ή διαταραγμένη δυσκοιλιότητα.
Gamage, Tetu, Chong, Bucio-Noble, Rosewarne, Kautto, Ball, Molloy, Packer and Paulsen	2018	Fiber Supplements Derived From Sugarcane Stem, Wheat Dextrin and Psyllium Husk Have Different In Vitro Effects on the Human Gut Microbiota	Το Benefiber και ο φλοιός ψυλλίου αύξησαν τη συγκέντρωση SCFA και την αφθονία των Parabacteroides και Bacteroides.
Gunn, Abbas, Harris, Major, Hoad, Gowland, Marciani, Gill, Warren, Rossi, Remes-Troche, Whelan, Spiller	2022	Psyllium reduces inulin-induced colonic gas production in IBS: MRI and in vitro fermentation studies	Η συγχορήγηση ινουλίνης και ψυλλίου μείωσε τα αέρια του παχέος εντέρου με παρόμοιο τρόπο με το εικονικό φάρμακο. Η ινουλίνη και η συγχορήγηση ινουλίνης και ψυλλίου ($p=0,005$) αύξησαν τους όγκους του παχέος εντέρου AUC σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η συγχορήγηση ψυλλίου καθυστέρησε και μείωσε τη μέγιστη αύξηση του υδρογόνου αναπνοής. Η ζύμωση in vitro παρήγαγε περισσότερο αέριο με

			ινουλίνη από ότι με ψύλλιο. Ο συνδυασμός ψυλλίου με ινουλίνη δεν μείωσε την παραγωγή αερίου.
Jalanka, Major, Murray, Singh, Nowak, Kurtz, Silos-Santiago, Johnston, Willem M. de Vos 7 and Robin Spiller	2019	The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls	Η λήψη ψυλλίου είχε σημαντική επίδραση στη μικροβιακή σύνθεση στους υγιείς συμμετέχοντες και ακόμα μεγαλύτερη σε εκείνους με δυσκοιλιότητα. Σε άτομα με δυσκοιλιότητα, αύξησε τα Lachnospira, Faecalibacterium, Veillonella Phascolarctobacterium, και Sutterella, μείωσε τα Coriobacteria και Christensenella και άλλαξε τα επίπεδα οξικού και προπιονικού οξέος. Σε υγιείς ενήλικες, αύξησε το Veillonella και μείωσε το Subdoligranulum.
Rao, Brenner	2021	Efficacy and Safety of Over-the-Counter Therapies for Chronic Constipation: An Updated Systematic Review	Το οσμωτικό καθαρτικό πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) και το διεγερτικό Senna είχαν καλές ενδείξεις (σύσταση βαθμού A), μέτριες ενδείξεις (βαθμός B) για ψύλλιο, SupraFiber, άλατα μαγνησίου, διεγερτικά (βισακοδύλιο και πικοθειικό νάτριο), καθαρτικά με βάση τα φρούτα (ακτινίδιο, μάνγκο, δαμάσκηνα και φίκους), και γιαούρτι με γαλακτοολιγοσακχαρίτη/δαμάσκηνα/λινέλαιο και ανεπαρκή στοιχεία (βαθμού I) για πολυδεξτρόζη, ινουλίνη και φρουκτοολιγοσακχαρίτη. Η διάρροια, η ναυτία, το φούσκωμα και ο κοιλιακός πόνος ήταν συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά καμία δεν ήταν σοβαρή.
Shulman, Hollister, Cain, Czyzewski, Self, Weidler, Devaraj, Luna,	2017	Psyllium Fiber Reduces Abdominal Pain in Children With Irritable Bowel Syndrome in a	Η ομάδα του ψυλλίου είχε μεγαλύτερη μείωση στα επεισόδια πόνου από την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η ένταση του πόνου δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Η ανταπόκριση δεν είχε σχέση με την ψυχολογία. Η αναλογία των κανονικών κοπράνων (βαθμολογίες της

Versalovic, Heitkemper		Randomized, Double-Blind Trial	κλίμακας Bristol 3-5), η παραγωγή υδρογόνου ή μεθανίου από την αναπνοή, η εντερική διαπερατότητα και η σύνθεση του μικροβιώματος ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων μετά τη δοκιμή.
Ceresola, Ferrarese, Preti, Canducci	2018	Targeting patients' microbiota with probiotics and natural fibers in adults and children with constipation	Η ύπαρξη δυσκοιλιότητας αλλοιώνει τη μικροχλωρίδα. Οι φυτικές ίνες, τα πρεβιοτικά και τα στελέχη των προβιοτικών επηρεάζουν διαφορετικά την κινητικότητα και τη συνοχή των κοπράνων.
Trinkley, Nahata	2014	Medication Management of Irritable Bowel Syndrome	Λοπεραμίδη, ψύλλιο, πίτουρο, λουμπιπροστόνη, λινακλοτίδη, αμιτριπυλίνη, τριμιπραμίνη, δεσιπραμίνη, σιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, δικυκλομίνη, έλαιο μέντας, ριφαξιμίνη, κετοτιφαίνη, πρεγκαμπαλίνη, γκαμπαπεντίνη έχει φανεί ότι βελτιώνουν τα συμπτώματα του ΣΕΕ.
Yang, Liu, Li, Bai, Shan, Gao, Dong	2021	The effects of psyllium husk on gut microbiota composition and function in chronically constipated women of reproductive age using 16S rRNA gene sequencing analysis	Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο φλοιός του ψυλλίου μπορεί να βοηθήσει στα συμπτώματα της δυσκοιλιότητας ρυθμίζοντας τη μικροχλωρίδα του εντέρου, αλλά τα αποτελέσματα και οι μηχανισμοί του σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας δεν έχουν μελετηθεί. Η αλληλουχία του γονιδίου 16S ριβοσωμικού ριβονουκλεϊκού οξέος (rRNA) χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση των κοπράνων μετά από θεραπεία με εικονικό φάρμακο (n = 29) και φλοιό ψυλλίου (n = 25). Ο φλοιός ψυλλίου ανακούφισε τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που είχαν δυσκοιλιότητα.

Συζήτηση

Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

Η άποψη ότι η κατανάλωση φυτικών ινών πρέπει να αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής στα συμπτώματα του ΣΕΕ, δεν ευσταθεί πάντα και εξαρτάται από τα συμπτώματα του εκάστοτε ασθενή. Είναι ωστόσο γνωστό ότι έχουν θετική επίδραση στα ευρέως αναγνωρισμένα συμπτώματα του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, έχουν χαμηλό κόστος, είναι εύκολες στη χρήση με ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες και η ανασκόπηση των Trinkley KE και Nahata MC. (2014), έρχεται να το επιβεβαιώσει. Οι ασθενείς με ΣΕΕ με υπότυπο δυσκοιλιότητας είναι πιο πιθανό να επωφεληθούν από την κατανάλωση φυτικών ινών, όμως δεν φάνηκε ότι ανακουφίζουν από τον κοιλιακό πόνο. Οι διαλυτές ίνες, όπως το ψύλλιο, φάνηκε να έχουν ευεργετική επίδραση στα ευρέως αναγνωρισμένα συμπτώματα του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου καθώς και στη δυσκοιλιότητα που οφείλεται σε αυτό, σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Bijkerk et al., (2003). Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν ψύλλιο ανέφεραν 1,3 φορές μεγαλύτερη συνολική βελτίωση συμπτωμάτων από την ομάδα ελέγχου. Σε αντίθεση, οι αδιάλυτες φυτικές ίνες όπως το πίτουρο σίτου, δεν είχαν διαφορά από το εικονικό φάρμακο, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις φάνηκε να επιδείνωσαν τα κλινικά αποτελέσματα, σε σχέση με μια κανονική διατροφή. Καμία από τις δύο κατηγορίες ινών, δεν βελτίωσε τον κοιλιακό πόνο. Σε μια ακόμα τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς πρωτοβάθμιας περίθαλψης με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου που πραγματοποίησαν οι Bijkerk et al. (2009) χρησιμοποιώντας ψύλλιο, πίτουρο και εικονικό φάρμακο, το ψύλλιο αναφέρθηκε από σημαντικό ποσοστό ασθενών ότι επέφερε επαρκή ανακούφιση των συμπτωμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν ψύλλιο ανέφεραν επίσης σημαντική μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων τους. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας όσον αφορά τον κοιλιακό πόνο ή την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία. Το πίτουρο δεν έδειξε κλινικά σημαντικό όφελος και φάνηκε να μην είναι καλά ανεκτό από πολλούς ασθενείς.

Τα αποτελέσματα της βελτίωσης των συμπτωμάτων από τη λήψη ψυλλίου υποστηρίζονται και από την ανασκόπηση του Cabre (2010), σχετικά με την αποτελεσματικότητα διάφορων ειδών διατροφής στο ΣΕΕ η οποία ανέδειξε ότι οι δίαιτες αποκλεισμού και οι διατροφικοί περιορισμοί (εξαιρούμενης της δίαιτας χαμηλής σε FODMAPs) δεν είναι πάντα αποτελεσματικές για μεγάλο ποσοστό ατόμων με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, κι από τις δίαιτες με αυξημένες φυτικές ίνες, τα υδρόφιλα κολλοειδή όπως το ψύλλιο πρέπει να προτιμώνται γιατί οδηγούν στη μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΕΕ σε σχέση με το πίτουρο σίτου και το εικονικό φάρμακο. Παρά τα αισιόδοξα αποτελέσματα, οι μελέτες αυτές απέδειξαν ότι η πρωτοβάθμια φροντίδα χρειάζεται περισσότερες ερευνητικές δοκιμές θεραπείας με φυτικές ίνες όπως το ψύλλιο.

Όσον αφορά το αίσθημα της κοιλιακής διάτασης λόγω των αερίων που δημιουργούνται στο έντερο από τη λήψη ινουλίνης και συχνά αναφέρουν τα άτομα με ΣΕΕ, η μελέτη των Gunn David et al. (2022), συνέκρινε τη χορήγηση: ψυλλίου, ινουλίνης, ψυλλίου συνδυαστικά με ινουλίνη και εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΣΕΕ. Το αποτέλεσμα ήταν ότι η χορήγηση ψυλλίου μείωσε σημαντικά τα αέρια που προκαλούνται στο παχύ έντερο από την ινουλίνη, κι άρα το αίσθημα κοιλιακής διάτασης, δυσφορίας και πόνου που προκαλείται στα άτομα αυτά από την κατανάλωσή της. Συμπερασματικά, πρότεινε ότι με κατανάλωση επαρκών ποσοτήτων παχύρρευστων διαλυτών ινών από τη διατροφή, όπως το ψύλλιο, είναι πιθανό τα άτομα με ΣΕΕ να μπορούν να είναι σε θέση να λάβουν τα πρεβιοτικά οφέλη για την υγεία από δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες, χωρίς να επιδεινώσουν τα συμπτώματά τους, και ιδιαίτερα την κοιλιακή διάταση. Περισσότερες μελέτες όμως είναι απαραίτητες για αυτό το συμπέρασμα

Στην ίδια γραμμή, η μελέτη των Shulman et al. (2017), έδειξε ότι οι ίνες ψυλλίου μείωσαν τα επεισόδια κοιλιακού πόνου σε παιδιά με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ανεξάρτητα από ψυχολογικούς παράγοντες. Δεν είχε καμία διαφορά στην ένταση του πόνου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και δεν άλλαξε το ποσοστό των κοπράνων που χαρακτηρίστηκαν φυσιολογικά σύμφωνα με την κλίμακα Bristol.

Χρόνια διάρροια

Σε σκύλους εργασίας με χρόνια διάρροια, ο φλοιός του ψυλλίου μείωσε τη συχνότητα αφόδευσης, ενίσχυσε τη συνοχή των κοπράνων και αύξησε το βάρος των σκύλων σύμφωνα με τη μελέτη των Alves J.C., Santos A., et al. (2021). Τα θετικά οφέλη της λήψης ψυλλίου συνεχίστηκαν και μετά την περίοδο λήψης του, για τους περισσότερους σκύλους. Αν και τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης είναι ενθαρρυντικά, για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων είναι αναγκαίες κι άλλες μελέτες οι οποίες θα αφορούν και την επίδραση της χρήσης του σε ανθρώπινο δείγμα.

Χρόνια δυσκοιλιότητα

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο φλοιός ψυλλίου μπορεί να ανακουφίσει τα κλινικά συμπτώματα της δυσκοιλιότητας, με διάφορους μηχανισμούς. Η μελέτη των Erdogan A. et al. (2016), συνέκρινε τη χορήγηση ψυλλίου με τη χορήγηση μίγματος φυτικών ινών φρούτων για 4 εβδομάδες και ανέδειξε ότι και τα δύο είδη ήταν εξίσου αποτελεσματικά στην βελτίωση της δυσκοιλιότητας αλλά και της ποιότητας ζωής των ατόμων με χρόνια δυσκοιλιότητα. Το μίγμα φυτικών ινών φρούτων όμως, φάνηκε να είναι πιο αποτελεσματικό στην ανακούφιση του μετεωρισμού και του φουσκώματος και διαλύονταν καλύτερα στο νερό από ότι το ψύλλιο. Η κλινική αυτή μελέτη διήρκησε 4 εβδομάδες με άλλες 4 εβδομάδες παρακολούθησης μετά το τέλος των δοκιμών. Επειδή η χρόνια δυσκοιλιότητα είναι μια υποτροπιάζουσα κατάσταση, χρειάζονται περισσότερες και πιο μακροσκελείς κλινικές δοκιμές για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με τη θεραπεία της με φυτικές ίνες.

Ο Fernando Fernández-Bañares στην ανασκόπηση που δημοσίευσε το 2006 στο περιοδικό *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, συμπεριλαμβάνει μια μελέτη παρατήρησης και τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές για τη χρήση του ψυλλίου σε ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα. Οι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές έδειξαν βελτιώσεις στη συχνότητα και τη συνοχή των κοπράνων σε δόσεις μεταξύ 10 και 24 g/ημέρα, ενώ δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παρενέργειες μεταξύ ψυλλίου και εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη παρατήρησης, 149 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ίνες ψυλλίου, 15–30 g ημερησίως, για περίοδο τουλάχιστον 6 εβδομάδων. Υπήρξε μια βελτίωση της τάξης του 85% σε ασθενείς χωρίς παθολογικό εύρημα, ενώ υπήρξε κακή ανταπόκριση στη θεραπεία μεταξύ ασθενών που διαγνώστηκαν από αργή διέλευση του παχέος εντέρου ή διαταραγμένη αφόδευση. Αυτά τα αποτελέσματα τονίζουν ότι οι ασθενείς με ιδιοπαθή δυσκοιλιότητα μπορεί να είναι θεραπεύσιμοι με τροποποίηση της πρόσληψης και του είδους φυτικών ινών.

Η συστηματική ανασκόπηση των Dai L, Zhong LL και Ji G. (2019) , σχετικά με τις διεθνείς οδηγίες κλινικής πρακτικής για τη χρόνια δυσκοιλιότητα αλλά και τη δυσκοιλιότητα λόγω ΣΕΕ, ανέδειξε ότι οι φυτικές ίνες που δρουν ως παράγοντες αύξησης όγκου, όπως το ψύλλιο, είχαν θετική επίδραση στη δυσκοιλιότητα κι ότι υπάρχουν υποστηρικτικές κλινικές μελέτες πίσω από την σύστασή τους ως θεραπεία. Τα δεδομένα αυτά έρχεται να ενισχύσει και η ανασκόπηση των Rao SSC και Brenner DM (2021) η οποία εντόπισε 9 μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του ψυλλίου στη δυσκοιλιότητα. Κατέληξαν ότι τόσο το ψύλλιο όσο και οι μικτές ίνες (SupraFiber) έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της δυσκοιλιότητας, με πιο ισχυρά δεδομένα όσον αφορά το ψύλλιο, του οποίου η αποτελεσματικότητα υποστηρίζεται από στοιχεία επιπέδου II και αποτελεί θεραπεία Β βαθμού σύστασης. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι το ψύλλιο φάνηκε να είναι λιγότερο αποτελεσματικό σε σχέση με άλλους συγκριτικούς παράγοντες (π.χ. PEG, λακτουλόζη και φρούτα).

Ένα άλλο στοιχείο σχετικά με τη χρόνια δυσκοιλιότητα είναι ότι συνήθως απασχολεί ηλικιωμένους ανθρώπους και γυναίκες. Ωστόσο, οι κλινικές επιδράσεις και οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης του ψυλλίου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που πάσχουν από δυσκοιλιότητα δεν είχαν διερευνηθεί προηγουμένως. Οι Yang, Chuanli et al. (2021), για πρώτη φορά χρησιμοποιώντας ανάλυση αλληλουχίας γονιδίου 16S ριβοσωματικού ριβονουκλεϊκού οξέος (rRNA), διερεύνησαν τα συμπτώματα της δυσκοιλιότητας και συνέκριναν τη μικροχλωρίδα των κοπράνων μετά από θεραπεία με εικονικό φάρμακο (n = 29) και ίνες ψυλλίου (n = 25) στις γυναίκες αυτές. Η μελέτη αποκάλυψε την κλινική σημασία των βελτιώσεων στα συμπτώματα της δυσκοιλιότητας σε αυτές τις γυναίκες μετά από τέσσερις εβδομάδες παρέμβασης με φλοιό ψυλλίου και τα αποτελέσματα της συνάδουν και με προγενέστερες μελέτες σε ενήλικες, παιδιά και ασθενείς με διαβήτη τύπου II. Οι ίνες ψυλλίου βελτιώνουν τα κλινικά συμπτώματα της δυσκοιλιότητας αλλάζοντας τη μικροχλωρίδα του εντέρου, κυρίως αυξάνοντας την

ικανότητα κατακράτησης νερού καθ' όλη τη διάρκεια της εντερικής διέλευσης και αυξάνοντας την συνοχή και τον όγκο των κοπράνων.

Εντερικό μικροβίωμα

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση συμπληρωμάτων φυτικών ινών ως τρόπο αύξησης της πρόσληψης διαιτητικών ινών και δυνητικά βελτίωσης της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου και της υγείας του πεπτικού συστήματος. Οι Gamage, Hasinika et al. (2018), στη μελέτη τους συνέκριναν τρία σκευάσματα φυτικών ινών, το NutriKane, το Benefiber και φλοιό ψυλλίου in vitro σε μοντέλο ανθρώπινου πεπτικού συστήματος και εντερικού μικροβιώματος. Το συμπλήρωμα NutriKane διατήρησε τη μικροβιακή ποικιλία, ενώ το Benefiber και ο φλοιός ψυλλίου τη μείωσαν σημαντικά. Οι βαθμολογίες ομοιότητας Simpson επιβεβαίωσαν ότι τα δείγματα φλοιού ψυλλίου είχαν χαμηλότερη μικροβιακή ομοιότητα. Οι δραματικές αυξήσεις στην αφθονία ομάδων που αφομοιώνουν τις ίνες, όπως τα Parabacteroides (30,5% των συνολικών βακτηρίων στις 48 ώρες στο Benefiber) και οι Bacteroides (68,9% και 24,0% των συνολικών βακτηρίων στις 48 ώρες στο φλοιό ψυλλίου και το Benefiber, αντίστοιχα) μπορούν να το εξηγήσουν. Αν και η χρήση ενός in vitro μοντέλου διευκόλυνε τη συχνή δειγματοληψία, με μελέτες in vivo θα μπορούσε να αποκτηθεί περαιτέρω γνώση της μακροπρόθεσμης επίδρασης των προϊόντων ινών στο εντερικό μικροβίωμα και πόσο διαρκούν τα οφέλη μετά την κατανάλωση, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τις διαφορές στην υγεία, τη συνήθη διατροφή και τον χρόνο διέλευσης του παχέος εντέρου μεταξύ των ατόμων.

Οι Jalanka, Jonna et al. (2019), στη μελέτη που δημοσίευσαν στο περιοδικό International Journal of Molecular Sciences, έδειξαν ότι η λήψη φλοιού ψυλλίου είχε μικρές αλλά σημαντικές αλλαγές στο μικροβίωμα τόσο των υγιών εθελοντών όσο κι εκείνων με δυσκοιλιότητα, με τις μεγαλύτερες αλλαγές να εμφανίζονται στους δεύτερους. Αυτό είναι αποτέλεσμα των περιβαλλοντικών αλλαγών που δημιουργήσε στο έντερο (μεταβολή του χρόνου διέλευσης, της περιεκτικότητας σε νερό στα κόπρανα και της συγκέντρωσης των SCFAs). Τα άτομα με δυσκοιλιότητα παρουσίασαν μεγαλύτερες επιδράσεις στη μικροβιακή σύνθεση (αύξηση *Lachnospira*, *Faecalibacterium*, *Phascolarctobacterium*, *Veillonella* και *Sutterella* και μειωμένα μη καλλιεργημένα *Coriobacteria* και *Christensenella*) και μεταβολές στα επίπεδα οξικού και προπιονικού οξέος από το συμπλήρωμα ψυλλίου. Αν και η μικροβιακή σύνθεση των υγιών ατόμων είναι ανθεκτική στις περιβαλλοντικές αλλαγές, από τη λήψη ψυλλίου εντοπίστηκε μια σημαντική αύξηση του γένους *Veillonella* και σημαντική μείωση του *Subdoligranulum*. Οι οργανισμοί που σχετίζονται με την εντερική παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs), όπως το *Faecalibacterium* ssp. αυξήθηκαν στα άτομα με δυσκοιλιότητα, μια επίδραση που υποδηλώνει ένα πιθανό όφελος για την υγεία από τη συμπληρωματική λήψη ψυλλίου. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί που μπορεί να οδηγήσουν σε μια τέτοια επίδραση, όπως οι αλλαγές στο χρόνο διέλευσης του εντέρου και η αυξημένη περιεκτικότητα των κοπράνων σε νερό. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν πιθανά οφέλη για

την υγεία από τέτοιους μηχανισμούς, όπως το ρόλο τους στην ανακούφιση των συμπτωμάτων δυσκοιλιότητας. Σε μία άλλη συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε από τους Ceresola E.R. et al. (2018), στο European review for medical and pharmacological sciences, το ψύλλιο φάνηκε να επηρεάζει τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και να ενισχύει τη δράση των προβιοτικών στελεχών, επιτρέποντας καλύτερο μικροβιακό μεταβολισμό και διάχυση των θρεπτικών συστατικών ή μεταβολιτών στα ενυδατωμένα κόπρανα.

Οι Yang, Chuanli et al. (2021), στη μελέτη τους σε γυναίκες 15-49 ετών με δυσκοιλιότητα κατέδειξαν αλλαγές στη μικροβιακή χλωρίδα της ομάδας φλοιού ψυλλίου με κυρίως αύξηση στην αφθονία των γενών *Faecalibacterium*, *Romboutsia*, *Streptococcus* και *Bifidobacterium* και μειώσεις των *Bacteroides*, *unidentified_Lachnospiraceae*, *Megamonas*, *Megasphaera*, *Paraprevotella* και *Lactobacillus*. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι ο σχετικός πλούτος των *Lachnospiraceae* μειώθηκε στην ομάδα φλοιού ψυλλίου. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν υψηλά επίπεδα *Lactobacillus*, τα οποία μειώθηκαν μετά την παρέμβαση με φλοιό ψυλλίου. Στα αποτελέσματα αυτά πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι το δείγμα αποτελούνταν μόνο από γυναίκες.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, μέσα από μελέτες το ψύλλιο φαίνεται να αποτελεί μια ελπιδοφόρα θεραπευτική προσέγγιση όσον αφορά το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου -ιδίως με υπότυπο δυσκοιλιότητας- τη χρόνια διάρροια και τη χρόνια δυσκοιλιότητα, όταν καταναλώνεται σε σωστές, ελεγχόμενες δόσεις και με το σωστό τρόπο. Η δράση του αυτή οφείλεται τόσο στην σύστασή του όσο και στην επίδραση που επιφέρει στο μικροβίωμα του εντέρου, αλλάζοντας το περιβάλλον και τη μικροχλωρίδα του. Το χαμηλό κόστος του, οι ελάχιστες παρενέργειες που έχει εάν χορηγηθεί σωστά και η ευκολία στην πρόσβαση αλλά και στη συμμόρφωση των ασθενών με τη χρήση του το καταστύουν μια φυσική, εναλλακτική θεραπεία σε παθήσεις που είναι γνωστό ότι απασχολούν μεγάλο μέρος του πληθυσμού, περισσότερες μελέτες όμως, σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και πληθυσμούς είναι απαραίτητες για να παγιώσουν αυτά τα αποτελέσματα. Επιπλέον, αποτελώντας μια μη ζυμώσιμη φυτική ίνα, κι έχοντας επίδραση στη μικροχλωρίδα του εντέρου θα μπορούσε να μελετηθεί η αξιοποίησή του ως μέρος συμβιοτικών σκευασμάτων. Η απουσία πρόσφατων μελετών που να αφορούν το ρόλο του ψυλλίου στις περιπτώσεις της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας μπορεί να αποτελέσει έναυσμα για μελλοντικές έρευνες.

Βιβλιογραφία

1. Golkar, P., F. Amooshahi, and A. Arzani. 2017. The effects of salt stress on physio-biochemical traits, total phenolic and mucilage content of *Plantago ovata* Forsk under in vitro conditions. *Journal of Applied Botany and Food Quality* 90:224–31.
2. Sarkar, S., and R. K. Lal. 2018. Genetic architecture of some agronomic traits as deciphered from diallel cross analysis of *Plantago ovata* Forsk. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants* 9:55–61. doi: 10.1016/j.jarmap.2018.02.002
3. Belorio M., Gómez M. 2020. Psyllium: a useful functional ingredient in food systems, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, DOI: 10.1080/10408398.2020.1822276
4. Saha, D., and S. Bhattacharya. 2010. Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: A critical review. *Journal of Food Science and Technology* 47 (6):587–97. doi: 10.1007/s13197-010-0162-6.
5. Padayachee, A., L. Day, K. Howell, and M. J. Gidley. 2017. Complexity and health functionality of plant cell wall fibers from fruits and vegetables. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57 (1): 59–81. doi: 10.1080/10408398.2013.850652
6. Capuano, E. 2017. The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57 (16):3543–64. doi: 10.1080/10408398.2016.1180501.
7. Fuller, S., E. Beck, H. Salman, and L. Tapsell. 2016. New horizons for the study of dietary fibre and health: A review. *Plant Foods for Human Nutrition* 71 (1):1–12. doi: 10.1007/s11130-016-0529-6
8. Li, J. M., and S. P. Nie. 2016. The functional and nutritional aspects of hydrocolloids in foods. *Food Hydrocolloids* 53:46–61. doi: 10.1016/j.foodhyd.2015.01.035
9. Zhang, J., C. Wen, H. Zhang, and Y. Duan. 2019. Review of isolation, structural properties, chain conformation, and bioactivities of psyllium polysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules* 139:409–20. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.014
10. Izydorczyk, M. S., and C. G. Biliaderis. 1995. Cereal arabinoxylans: Advances in structure and physicochemical properties. *Carbohydrate Polymers* 28 (1):33–48. doi: 10.1016/0144-8617(95)00077-1
11. Edwards, S., Chaplin, M. F. A. D. Blackwood, P. W. Dettmar. and P. W. 2003. Primary structure of arabinoxylans of ispaghula husk and wheat bran. *The Proceedings of the Nutrition Society* 62 (1):217–22. doi: 10.1079/pns2003202
12. Fischer, M. H., N. X. Yu, G. R. Gray, J. Ralph, L. Anderson, and J. A. Marlett. 2004. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk). *Carbohydrate Research* 339 (11):2009–17. doi: 10.1016/j.carres.2004.05.0

13. Yu, L., G. E. Yakubov, W. Zeng, X. H. Xing, J. Stenson, V. Bulone, and J. R. Stokes. 2017. Multi-layer mucilage of *Plantago ovata* seeds: Rheological differences arise from variations in arabinoxylan side chains. *Carbohydrate Polymers* 165:132–41. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.02.038.
14. Yin, J. Y., H. X. Lin, J. Li, Y. X. Wang, S. W. Cui, S. P. Nie, and M. Y. Xie. 2012. Structural characterization of a highly branched polysaccharide from the seeds of *Plantago asiatica* L. *Carbohydrate Polymers* 87 (4):2416–24. doi: 10.1016/j.carbpol.2011.11.009.
15. Yin, J. Y., S. P. Nie, J. Li, C. Li, S. W. Cui, and M. Y. Xie. 2012. Mechanism of interactions between calcium and viscous polysaccharide from the seeds of *Plantago asiatica* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60 (32):7981–7. doi: 10.1021/jf302052
16. Nie, S., S. W. Cui, and M. Xie. 2018. Psyllium polysaccharide. In *Bioactive polysaccharides*, 395–443. Cambridge: Elsevier. 10.1016/B978-0-12-809418-1.00008-
17. Dikeman, C. L., and G. C. Fahey. 2006. Viscosity as related to dietary fiber: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 46 (8):649–63. doi: 10.1080/10408390500511862
18. McRorie, J. W., and N. M. McKeown. 2017. Understanding the physics of functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble fiber . *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 117 (2):251–64. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.021
19. Xing, L. C., D. Santhi, A. G. Shar, M. Saeed, M. A. Arain, A. H. Shar, Z. A. Bhutto, M. U. Kakar, R. Manzoor, M. E. A. El-Hack, et al. 2017. Psyllium husk (*Plantago ovata*) as a potent hypocholesterolemic agent in animal, human and poultry. *International Journal of Pharmacology* 13 (7):690–7. doi: 10.3923/ijp.2017.690.697
20. Wei, Z-h, H. Wang, X-y Chen, B-s Wang, Z-x Rong, B-s Wang, B-h Su, and H-z Chen. 2009. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: A meta-analysis of controlled clinical trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 63 (7):821–7. doi: 10.1038/ejcn.2008.49.
21. Koutroy, J. W., L. D. Allgood, A. Lawrence, L. A. Altringer, G. R. Jerdack, D. A. Hengehold, and J. G. Morel. 2000. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: Meta-analysis of 8 controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition* 71 (2):472–9. doi: 10.1093/ajcn/71.2.472
22. Abutair, A. S., I. A. Naser, and A. T. Hamed. 2016. Soluble fibres from psyllium improve glycaemic response and body weight among diabetes type 2 patients (randomized control trial). *Nutrition Journal* 15 (1):86. doi: 10.1186/s12937-016-0207-4.

23. Munari, A. C. F., W. B. Pinto, C. R. A. Andraca, and M. Casarrubias. 1998. Lowering glycaemic index of food by acarbose and Plantago psyllium mucilage. *Archives of Medical Research* 29:137–41.
24. Wolever, T. M. S., V. Vuksan, H. Eshuis, P. Spadafora, R. D. Peterson, E. S. M. Chao, M. L. Storey, and D. J. A. Jenkins. 1991. Effect of method of administration of psyllium on glycemic response and carbohydrate digestibility. *Journal of the American College of Nutrition* 10 (4):364–71. doi: 10.1080/07315724.1991.10718164
25. Rigaud, D., F. Paycha, A. Meulemans, M. Merrouche, and M. Mignon. 1998. Effect of psyllium on gastric emptying, hunger feeling and food intake in normal volunteers: A double blind study. *European Journal of Clinical Nutrition* 52 (4):239–45. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600518
26. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI (2006) Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124(4):837–848. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
27. Allesina S, Tang S (2012) Stability criteria for complex ecosystems. *Nature* 483(7388):205–208. <https://doi.org/10.1038/nature10832>
28. McNally L, Brown SP (2016) Microbiome: Ecology of stable gut communities. *Nat Microbiol* 1:15016. <https://doi.org/10.1038/nmicr obiol .2015.16>
29. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R (2012) Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 489(7415):220–230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
30. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI (2005) Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 307(5717):1915–1920. <https://doi.org/10.1126/science.1104816>
31. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al (2011) Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473(7346):174–180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
32. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H, Gonzalez A, McDonald D et al (2014) Rethinking “enterotypes”. *Cell Host Microbe* 16(4):433–437
33. Wu SV, Hui H. Treat your bug right. *Front Physiol* 2011; 2:9; PMID:21483729; <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2011.00009>
34. Liang C, Tseng HC, Chen HM, Wang WC, Chiu CM, Chang JY et al (2017) Diversity and enterotype in gut bacterial community of adults in Taiwan. *BMC Genom* 18(Suppl 1):932. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3261-6>
35. Shapira M (2016) Gut microbiotas and host evolution: scaling up symbiosis. *Trends Ecol Evol* 31(7):539–549. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2016.03.006>

36. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI (2009) The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 1(6):6ra14. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000322>
37. Nardone G, Compare D (2015) The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United Eur Gastroenterol J* 3(3):255–260
38. El Aidy S, van den Bogert B, Kleerebezem M (2015) The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Curr Opin Biotechnol* 32:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.copbi.2014.09.005>
39. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M et al (2005) Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308(5728):1635–1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
40. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Dore J et al (2009) The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 9(1):123. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>
41. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6:71-80; PMID:24523597
42. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 2009; 136:2003-14; PMID:19457424; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.075>
43. Longstreth, G.F., Fox, D.D., Youkeles, L., Forsythe, A.B., Wolochow, D.A., 1981. Psyllium therapy in the irritable bowel syndrome. A double-blind trial. *Ann. Intern. Med.* 95, 53–56.
44. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-1407.e5.
45. Black CJ, Yiannakou Y, Houghton LA, et al. Epidemiological, Clinical, and Psychological Characteristics of Individuals with Self-reported Irritable Bowel Syndrome Based on the Rome IV vs Rome III Criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:392-398.e2.
46. Houghton LA, Lea R, Agrawal A, Agrawal A, Reilly B, Whorwell PJ. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology* 2006; 131:1003-10; PMID:17030170; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.015>
47. Schwille-Kiuntke J, Mazurak N, Enck P. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:1029-37; PMID:25871571; <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13199>

48. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26:26191; PMID:25651997
49. Pare P, Gray J, Lam S, Balshaw R, Khorasheh S, Barbeau M, Kelly S, McBurney CR. Health-related quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: baseline results from LOGIC (Longitudinal Outcomes Study of Gastrointestinal Symptoms in Canada), a naturalistic study. *Clin Ther* 2006; 28:1726-35; discussion 1710-1; PMID:17157129; <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.10.010>
50. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817:195-219; PMID:24997035; http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_9
51. Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Evans RW. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:1736-41; PMID:7498636; [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90738-6](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(95)90738-6)
52. Yamamoto R, Kaneita Y, Osaki Y, Kanda H, Suzuki K, Higuchi S, Ikeda M, Kondo S, Munezawa T, Ohida T. Irritable bowel syndrome among Japanese adolescents: A nationally representative survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30:1354-60; PMID:25868086; <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12974>
53. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Panes J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:465-9; PMID:17445753; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.008>
54. Wu SV, Hui H. Treat your bug right. *Front Physiol* 2011; 2:9; PMID:21483729; <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2011.00009>
55. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:991-1000; PMID:22613905; <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.131>
56. Hyland NP, O'Mahony SM, O'Malley D, O'Mahony CM, Dinan TG, Cryan JF. Early-life stress selectively affects gastrointestinal but not behavioral responses in a genetic model of brain-gut axis dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27:105-13; PMID:25443141; <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12486>
57. Barouei J, Moussavi M, Hodgson DM. Effect of maternal probiotic intervention on HPA axis, immunity and gut microbiota in a rat model of irritable bowel syndrome. *PLoS*

One 2012; 7:e46051; PMID:23071537;
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0046051>

58. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(2): 519-525.
59. National Institute for Health and Care Excellence. Crohn's disease: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152>. Accessed November 14, 2016.
60. Ford AC, Talley NJ, Veldhuyzen Van Zanten SJO, et al. Will the history and physical examination help establish that irritable bowel syndrome is causing this patient's lower gastrointestinal tract symptoms? *JAMA* 2008;300:1793–1805.
61. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician*. 2011; 84(12): 1365-1375.
62. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(4): 205-217.
63. Wang YR, Loftus EV Jr, Cangemi JR, Picco MF. Racial/ethnic and regional differences in the prevalence of inflammatory bowel disease in the United States. *Digestion*. 2013; 88(1): 20-25
64. Bounthavong M, Li M, Watanabe JH. An evaluation of health care expenditures in Crohn's disease using the United States Medical Expenditure Panel Survey from 2003 to 2013. *Res Social Adm Pharm*. 2017; 13(3): 530-538.
65. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Cortot A, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Vaccination and risk for developing inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(8): 1405-1415.e1.
66. Danese S, Fiorino G, Mary JY, et al. Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: an IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(8): 601-606.
67. El-Chammas K, Majeskie A, Simpson P, Sood M, Miranda A. Red flags in children with chronic abdominal pain and Crohn's disease—a single center experience. *J Pediatr*. 2013; 162(4): 783-787.
68. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013; 17(55): xv-xix, 1-211
69. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(6): 802-819.

70. Abegunde AT, Muhammad BH, Ali T. Preventive health measures in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(34): 7625-7644.
71. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017; 153(3): 827-834
72. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(1): 3-25.
73. Kim DH, Carucci LR, Baker ME, et al. ACR Appropriateness Criteria: Crohn disease. <https://acsearch.acr.org/docs/69470/Narrative>. Accessed December 7, 2016.
74. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(7): 1101]. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(4): 481-517.
75. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA*. 2013; 309(20): 2150-2158.
76. Shah ED, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Patients with Crohn's disease are more likely to remain on biologics than immunomodulators: a meta-analysis of treatment durability. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(8): 2408-2418.
77. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(24): 3866-3871.
78. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 1-20.
79. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart D, Sandborn W. Ulcerative colitis *Lancet*; 380: 1606-19
80. Loftus EV Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(1): 51-60.
81. National Institute for Health and Care Excellence. Crohn's disease: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152>. Accessed November 14, 2016
82. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-78.
83. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (suppl A): 5-36.

84. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 993–1002.
85. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 84–88.
86. Monsén U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 214–18.
87. Birkenfeld S, Zvidi I, Hazazi R, Niv Y. The prevalence of ulcerative colitis in Israel: a twenty-year survey. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 743–46.
88. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1075–81.
89. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462–71.
90. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2113–16.
91. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588–94.
92. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 196–202.
93. Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR, Bilker WB, Brensinger C, Strom BL. Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 665–73
94. Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 775–81.
95. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2394–400.
96. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 171–76.
97. Bolin TD, Wong S, Crouch R, Engelman JL, Riordan SM. Appendectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2476–82.
98. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1342–52.

99. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606–19
100. Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550–64.
101. Rahman A, Fahlgren A, Sitohy B, et al. Beta-defensin production by human colonic plasma cells: a new look at plasma cells in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 847–55.
102. Rahman A, Fahlgren A, Sundstedt C, Hammarström S, Danielsson A, Hammarström ML. Chronic colitis induces expression of β -defensins in murine intestinal epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2011; 163: 123–30.
103. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44–54.
104. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 179–84.
105. Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science* 2005; 307: 254–58.
106. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005; 129: 50–65.
107. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000; 68: 7010–17.
108. Vamadevan AS, Fukata M, Arnold ET, Thomas LS, Hsu D, Abreu MT. Regulation of Toll-like receptor 4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis. *Innate Immun* 2010; 16: 93–103.
109. Shen X, Shi R, Zhang H, Li K, Zhao Y, Zhang R. The Toll-like receptor 4 D299G and T399I polymorphisms are associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion* 2010; 81: 69–77.
110. Zhang FX, Kirschning CJ, Mancinelli R, et al. Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes. *J Biol Chem* 1999; 274: 7611–14.
111. Eckmann L, Nebelsiek T, Fingerle AA, et al. Opposing functions of IKK β during acute and chronic intestinal inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15058–63.

112. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490–97.
113. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1991; 32: 913–17.
114. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992; 339: 89–91.
115. Masuda H, Iwai S, Tanaka T, Hayakawa S. Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase. *J Clin Lab Immunol* 1995; 46: 111–23.
116. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151: 97–110.
117. Panés J, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 1066–90.
118. Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, et al. Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nat Genet* 2009; 41: 216–20.
119. Bouma G, Crusius JB, García-González MA, et al. Genetic markers in clinically well defined patients with ulcerative colitis (UC). *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 294–300
120. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011; 43: 246–52
121. Barrett JC, Lee JC, Lees CW, et al, and the UK IBD Genetics Consortium, and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet* 2009; 41: 1330–34.
122. Wheeler JM, Kim HC, Efstathiou JA, Ilyas M, Mortensen NJ, Bodmer WF. Hypermethylation of the promoter region of the E-cadherin gene (CDH1) in sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancer. *Gut* 2001; 48: 367–71.
123. D’Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1275–79.
124. Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, et al. Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nat Genet* 2009; 41: 216–20.

125. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91–96.
126. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1247–56.
127. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al, and the IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431–40.
128. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3–11
129. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 260–66.
130. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1320–25.
131. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al, and the IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431–40.
132. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444–51.
133. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 609–17.
134. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, et al, for the International Programme to Develop New Indexes for Crohn’s Disease (IPNIC) group. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut* 2012; 61: 241–47.
135. Kornbluth A, Sachar DB, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501–23, quiz 524.
136. Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 577–85.

137. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al, and the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571–607.
138. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al, and the for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 24–62
139. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775–81.
140. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867–71.
141. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000543.
142. Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1908–15.
143. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255–60.
144. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *BMJ* 1962; 2: 441–43.
145. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47–53.
146. Leung Y, Panaccione R, Hemmelgarn B, Jones J. Exposing the weaknesses: a systematic review of azathioprine efficacy in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1455–61.
147. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76.
148. Panaccione R, Gosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: The UC SUCCESS trial. *J Crohn's Colitis* 2011; 5: S3–12.
149. Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, et al. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 176–81.

150. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Temporal trends in disease outcomes related to *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 976–83.
151. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103–10.
152. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 431–37.
153. Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1550–57.
154. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905–10.
155. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760–65.
156. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841–45.
157. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 73–78.
158. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841–45.
159. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al, and the on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2009; 3: 47–91.
160. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 19–37.
161. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus infliximab in acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A randomized study. *J Crohn's Colitis* 2011; 5: S3–12
162. Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al, and the GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 771–77.

163. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1112–16.
164. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, et al, and the International Salofalk OD Study Group. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 313–22
165. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000544.
166. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 126–37.
167. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20–22.
168. D’Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the AEuropean Crohn’s and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199–212, quiz 213.
169. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76.
170. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250–60, quiz 1520.
171. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194–201.
172. Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 1990; 31: 329–33.
173. Cohen JL, Strong SA, Hyman NH, et al, and the Standards Practice Task Force American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1997–2009.
174. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103–10.

175. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97: 404–09.
176. Williamson ME, Lewis WG, Sagar PM, Holdsworth PJ, Johnston D. One-stage restorative proctocolectomy without temporary ileostomy for ulcerative colitis: a note of caution. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1019–22.
177. Indar AA, Efron JE, Young-Fadok TM. Laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis reduces abdominal and pelvic adhesions. *Surg Endosc* 2009; 23: 174–77.
178. Fajardo AD, Dharmarajan S, George V, et al. Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 377–83.
179. MacLean AR, Cohen Z, MacRae HM, et al. Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2002; 235: 200–06.
180. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2002; 235: 207–16.
181. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320–27.
182. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 956–62, discussion 962–63.
183. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 311–16.
184. Galandiuk S, Scott NA, Dozois RR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis. Reoperation for pouch-related complications. *Ann Surg* 1990; 212: 446–52, discussion 452–54.
185. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234–39.
186. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575–80.
187. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–35.

188. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 746–74.
189. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228–33.
190. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451–59.
191. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41: 522–25.
192. Levine DS, Rabinovitch PS, Haggitt RC, et al. Distribution of aneuploid cell populations in ulcerative colitis with dysplasia or cancer. *Gastroenterology* 1991; 101: 1198–210.
193. Subramanian V, Mannath J, Raguath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 304–12.
194. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345–53.
195. Beaugerie L, Seksik P, Bouvier AM, et al. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive colitis: results from the CESAME Cohort. *Gastroenterology* 2009; 136 (5 suppl 1): A-54. Abstr 281.
196. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015;149(7):1731-41.e3.
197. Shahid S, Ramzan Z, Maurer AH, Parkman HP, Fisher RS. Chronic idiopathic constipation: More than a simple colonic transit disorder. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(2):150-4.
198. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
199. Soares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1582-91; quiz 1, 92.

200. Vazquez Roque M, Bouras EP. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2015;10:919-30.
201. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(10):1547-61; quiz 6, 62.
202. Bytzer P, Howell S, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Talley NJ. Low socioeconomic class is a risk factor for upper and lower gastrointestinal symptoms: A population based study in 15 000 Australian adults. *Gut* 2001;49(1):66-72.
203. Power AM, Talley NJ, Ford AC. Association between constipation and colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2013;108(6):894-903; quiz 4.
204. Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, Withoff S, Wijmenga C, Visschedijk MC, et al. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease - A cohort study in the Netherlands. *Dig Liver Dis* 2016;48(5):499-505.
205. Park SK, Myung SJ, Jung KW, Chun YH, Yang DH, Seo SY, et al. Biofeedback therapy for female patients with constipation caused by radical hysterectomy or vaginal delivery. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(7):1133-40.
206. Varma MG, Hart SL, Brown JS, Creasman JM, Van Den Eeden SK, Thom DH. Obstructive defecation in middle-aged women. *Dig Dis Sci* 2008;53(10):2702-9
207. Kepenekci I, Keskinilic B, Akinsu F, Cakir P, Elhan AH, Erkek AB, et al. Prevalence of pelvic floor disorders in the female population and the impact of age, mode of delivery, and parity. *Dis Colon Rectum* 2011;54(1):85-94.
208. Talley NJ. How to do and interpret a rectal examination in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2008;103(4):820-2.
209. Soh JS, Lee HJ, Jung KW, Yoon IJ, Koo HS, Seo SY, et al. The diagnostic value of a digital rectal examination compared with high-resolution anorectal manometry in patients with chronic constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 2015;110(8):1197-204
210. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SSC. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(11):955-60.
211. Basilisco G, Bharucha AE. High-resolution anorectal manometry: An expensive hobby or worth every penny? *Neurogastroenterol Motil* 2017;29(8):doi: 10.1111/nmo.13125.
212. Perniola G, Shek C, Chong CC, Chew S, Cartmill J, Dietz HP. Defecation proctography and translabial ultrasound in the investigation of defecatory disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(5):567-71.

213. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut* 1969;10(10):842-7.
214. Staller K, Barshop K, Ananthakrishnan AN, Kuo B. Number of retained radiopaque markers on a colonic transit study does not correlate with symptom severity or quality of life in chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2017;doi: 10.1111/nmo.13269.
215. Ziessman HA. Gastrointestinal transit assessment: Role of scintigraphy: Where are we now? Where are we going? *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016;14(4):452-60.
216. Diaz Tartera HO, Webb DL, Al-Saffar AK, Halim MA, Lindberg G, Sangfelt P, et al. Validation of SmartPill((R)) wireless motility capsule for gastrointestinal transit time: Intrasubject variability, software accuracy and comparison with video capsule endoscopy. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29(10):1-9.
217. Payler DK, Pomare EW, Heaton KW, Harvey RF. The effect of wheat bran on intestinal transit. *Gut* 1975;16(3):209-13.
218. Marteau P, Flourie B, Cherbut C, Correze JL, Pellier P, Seylaz J, et al. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. *Gut* 1994;35(12):1747-52.
219. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100(4):1075-84.
220. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Characteristics of functional bowel disorder patients: A cross-sectional survey using the Rome III criteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(3):312-21.
221. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232.
222. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, Valenti A, Iascone E, Marmo R, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998;45(21):727-32.
223. Ziegenhagen DJ, Tewinkel G, Kruis W, Herrmann F. Adding more fluid to wheat bran has no significant effects on intestinal functions of healthy subjects. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(5):525-30.
224. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17095.
225. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011;60(2):209-18.

226. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(7):Cd007570.
227. Cinca R, Chera D, Gruss HJ, Halphen M. Randomised clinical trial: Macrogol/PEG3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation – a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(9):876-86
228. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(7):577-83.
229. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, Vijayvargiya P, Valentin N, Shin A, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: A systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2017;66(9):1611-22.
230. Mueller-Lissner SA, Wald A. Constipation in adults. *BMJ Clin Evid* 2010;pii:0413.
231. Wald A. Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon? *J Clin Gastroenterol* 2003;36(5):386-389.
232. Camilleri M, Piessevaux H, Yiannakou Y, Tack J, Kerstens R, Quigley EM, et al. Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation: An integrated analysis of six randomized, controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2016;61(8):2357-72.
233. Goldberg M, Li YP, Johanson JF, Mangel AW, Kitt M, Beattie DT, et al. Clinical trial: The efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT₄ agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-week, randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-response study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(9):1102-12.
234. Acosta A, Camilleri M. Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation. *Therap Adv Gastroenterol* 2014;7(4):167-75.
235. Knowles CH, Grossi U, Horrocks EJ, Pares D, Vollebregt PF, Chapman M, et al. Surgery for constipation: Systematic review and practice recommendations. *Colorectal Dis* 2017;19:101-13.
236. Hassan I, Pemberton JH, Young-Fadok TM, You YN, Drelichman ER, Rath-Harvey D, et al. Ileorectal anastomosis for slow transit constipation: Long-term functional and quality of life results. *J Gastrointest Surg* 2006;10(10):1330-6.
237. Zella GC, Israel EJ. Chronic diarrhea in children. *Pediatrics Rev* 2012;33:207–17.
238. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;5:182–93.
239. Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K, Memon IA, Mittal S, Rhoads JM. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: working group report of the second world congress of

- pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:711–6.
240. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Chronic diarrhea in children. National Digestive Diseases Information Clearinghouse; 2014:14–7714
241. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, Roberts IJ, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonates/toddlers. *Gastroenterology* 2016;150:1443–55
242. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, Wani S, Lytvyn L, Falck-Ytter Y. AGA clinical practice guidelines on the laboratory evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults (IBS-D). *Gastroenterology* 2019;157:851–4.
243. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765–71.
244. Bhan MK, Bhandari N, Bahl R. Management of the severely malnourished child: perspective from developing countries. *BMJ* 2003;326:146–51.
245. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhea in children. *Cochrane Database Systemat Rev* 2013;8:1–22.