



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ
ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ ΓΙΑ ΤΑ ΕΤΗ 1981-2013**

ΜΑΛΑΚΟΣ ΖΗΚΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ
ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ ΓΙΑ ΤΑ ΕΤΗ 1981-2013**

ΜΑΛΑΚΟΣ ΖΗΚΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Μαλάκου Ζήκου: 3-2-2014

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 759^α/14-2-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κατσάνος Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Χριστοδούλου Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 12-3-2014

«Επιδημιολογική μελέτη της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων στη βορειοδυτική Ελλάδα για τα έτη 1981-2013»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 855/15-5-2018

Γκλαντζούνης Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητή Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χριστοδούλου Δημήτριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Βλάχος Κωνσταντίνος	Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατσάνος Ανδρέας	Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατσάνος Κωνσταντίνος	Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντουνούση Ευαγγελία	Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας με έμφαση στις μεταμοσχεύσεις του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τίγκας Στυλιανός	Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 12-6-2018

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Για την μελέτη συνεργάστηκαν οι εξής Γαστρεντερολόγοι

Μιχαήλ Παπαδόπουλος, Παππάς Ευάγγελος, Αγγέλη Παναγιώτα, Φίλλης Σπύρος, Γεωργίου Σπύρος, Κουρτέσας Δημήτριος, Νικολάου Κων/νος, Σκούρας Σπυρίδωνας, Κοντογιάννης Μιχάλης, Τάπρανζης Χάρης, Θειακός Διονύσιος, Βασιλόπουλος Απόστολος, Μαρζιγιέ Μισιέλ, Παυλίδης Χρήστος, Μοναστηριώτης Νικόλαος, Κογεβίνας Αντώνης, Λούβρος Εμμανουήλ, Κατσαρός Σπυρίδωνας, Ρουβάς Γεώργιος, Παπαθανασόπουλος Αθανάσιος, Κίστης Κων/νος, Μασαλάς κων/νος, Μπούμπας Αλέξιος, Βλαχόπουλος Αθανάσιος, Γερμανόπουλος Απόστολος, Μποβαρέτος Νικόλαος.

Θερμά ευχαριστώ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Πριν ξεκινήσω θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή γαστρεντερολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Κατσάνο Κωνσταντίνο ο οποίος ήταν ο άμεσος επιβλέπων με τεράστια συμβολή, και άνθρωπος που πίστεψε σε εμένα και τις δυνατότητες μου, για μια συνέχεια της έρευνας που είχε ξεκινήσει πριν από πολλά χρόνια στην παρούσα διατριβή.

Ακόμα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή καθηγητή Δημήτριο Χριστοδούλου Διευθυντή γαστρεντερολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων, για την βοήθεια που μου προσέφερε έτσι ώστε να τελειοποιήσω την παρούσα διατριβή.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Τσιάνο Επαμεινώνδα που μου έδωσε την ευκαιρία να μελετήσω και να παρουσιάσω την συνέχιση της επιδημιολογικής μελέτης ΙΦΝΕ στην Βορειοδυτική Ελλάδα.

Ευχαριστώ όλους τους γαστρεντερολόγους τις βορειοδυτικής Ελλάδας, που συνέβαλαν και βοήθησαν να πραγματοποιηθεί αυτή η έρευνα.

Τέλος να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που μου συμπαραστάθηκε σε όλη αυτή την διαδρομή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛΙΔΕΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	5
1.1. Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος (ΙΦΝΕ)	5
1.2. Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)	5
1.3. Νόσος του Crohn (ΝΚ)	6
1.4. Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα(ΑΚ)	7
1.5. Αιτιολογικοί Παράγοντες	7
<i>1.5.1. Ανοσολογικοί μηχανισμοί</i>	8
<i>1.5.2. Γενετικοί μηχανισμοί</i>	8-9
<i>1.5.3. Λοιμώδεις παράγοντες</i>	9
<i>1.5.4. Περιβαλλοντολογικοί Παράγοντες</i>	10
<i>1.5.5. Ψυχοσωματικοί παράγοντες</i>	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	11
2.1. Ελκώδης Κολίτιδα(ΕΚ)	11
<i>2.1.1. Συμπτωματολογία</i>	11
<i>2.1.2. Κλινικά χαρακτηριστικά</i>	12-15
<i>2.1.3. Επιπλοκές</i>	15
<i>2.1.4. Εντερικές επιπλοκές</i>	15-16
<i>2.1.5. Εξωεντερικές επιπλοκές</i>	16-17
2.2. Νόσος του Crohn(ΝΚ)	18
<i>2.2.1. Συμπτωματολογία</i>	18
<i>2.2.2. Κλινικά χαρακτηριστικά</i>	18-21
<i>2.2.3. Επιπλοκές</i>	21-22
2.3. Κλινική εικόνα ΝΚ στην παιδική ηλικία	22-23
2.4. Διαφορική διάγνωση	23-24
2.5. Αντιμετώπιση	24-25
2.6. Φαρμακευτική θεραπεία	25-27
2.7. Χειρουργική αντιμετώπιση	27

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	29
3.1. Παράγοντες που επιδρούν στην επίπτωση και τον επιπολασμό της ΙΦΝΕ	29
<i>3.1.1. Ηλικία και φύλο</i>	29-30
<i>3.1.2. Οικονομικό - κοινωνικό επίπεδο</i>	30-31
<i>3.1.3. Διαιτητικοί - Διατροφικοί παράγοντες</i>	31-32
3.2. Ποιότητα ζωής ασθενών με ΙΦΝΕ	33
3.3. Διεθνή Δεδομένα	33-34
3.4. Ελληνικά Δεδομένα	35-36
3.5. Επιπολασμός της ΕΚ	37
3.6. Επιπολασμός της ΝΚ	38
3.7. Επιπολασμός της Αδιευκρίνιστης Κολίτιδας	38
3.8. Επίπτωση της ΕΚ	39
3.9. Επίπτωση της ΝΚ	39-40
3.10. Επίπτωση της ΑΚ	40
3.11. Η αναλογία ΕΚ-ΝΚ	41
3.12. Η αναλογία φύλων στην ΙΦΝΕ	41-45
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Σκοπός	47
2. Μεθοδολογία	47
3. Στατιστική ανάλυση	48
4. Αποτελέσματα	49-51
4.1. Νόσος του Crohn (ΝΚ)	52-64
4.2. Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)	65-77
4.3. Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα (ΑΚ)	78-90
5. Συζήτηση	91-93
6. Συμπεράσματα	95
7. Περίληψη	97-98
8. Abstract	99
9. Βιβλιογραφία	101-109

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.1. Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος (ΙΦΝΕ)

Οι ΙΦΝΕ αποτελούν χρόνιες παθολογικές καταστάσεις του πεπτικού σωλήνα αγνώστου αιτιολογίας, οι οποίες καλύπτουν ένα ευρύ κλινικό παθολογικό φάσμα, με δυο συγκεκριμένες οντότητες και μία αμφισβητούμενη περιοχή. Οι δύο οντότητες είναι η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσος του Crohn (ΝΚ). Στην αμφισβητούμενη περιοχή βρίσκονται περιπτώσεις που έχουν χαρακτηριστικά τα οποία ανήκουν τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝΚ, ή γενικώς υπάρχουν κλινικές, ακτινολογικές, ενδοσκοπικές ή ιστολογικές ιδιοτυπίες που δεν επιτρέπουν την ένταξή τους στη μία ή την άλλη οντότητα. Αυτές οι περιπτώσεις αναφέρονται ως “αδιευκρίνιστες” ή “μη ταξινομήσιμες” (indeterminate), μέχρις ότου η πορεία της νόσου επιτρέψει την ταξινόμησή τους.¹

1.2. Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ)

Η ΕΚ ήταν γνωστή από τον 19ο αιώνα, ενώ η πρώτη περιγραφή της νόσου αποδίδεται στον Samuel Wilks (1859).² Μάλιστα έως το 1909, είχαν ήδη περιγράψει εκατοντάδες περιπτώσεις στα νοσοκομεία του Λονδίνου (Hawkins 1909).³ Η ΝΚ φέρει το όνομα του Burrili B. Crohn που σε συνεργασία με τους Ginzburg και Oppenheimer περιέγραψαν την “κατά τόπους εντερίτιδα” το 1932 στη Νέα Υόρκη. Εντούτοις, η νόσος είχε ήδη περιγράψει το 1913 από τον Σκοτσέζο χειρουργό Kennedy Dalziel που δημοσίευσε 9 περιπτώσεις “χρονιάς μη φυματιώδους εντερίτιδας”.⁴ Η ΕΚ είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής του βλεννογόνου του παχέως εντέρου, προσβάλλοντας δε σχεδόν πάντα το βλεννογόνο του ορθού, αν και μπορεί να επεκτείνεται κεντρικότερα, προσβάλλοντας σε άλλοτε άλλο βάθος κατά συνέχεια ιστού, ολόκληρο το βλεννογόνο του παχέως εντέρου.

1.3. Νόσος του Crohn (NK)

Η NK περιγράφηκε το 1932 στο νοσοκομείο Mount Sinai της Νέας Υόρκης με τον τίτλο “τελική ειλεΐτις”, επειδή επρόκειτο για φλεγμονώδη νόσο του τελικού ειλεού. Αργότερα διαπιστώθηκε ότι η νόσος μπορεί να προσβάλει μεμονωμένα τμήματα του εντερικού σωλήνα με παρεμβολή μακροσκοπικών υγιών τμημάτων του εντέρου. Μετέπειτα άλλαξε ο τίτλος σε “κατά τόπους εντερίτις”, ενώ τελικώς, όταν έγινε αντιληπτό ότι εκτός από το λεπτό έντερο μπορεί να προσβληθεί και το παχύ έντερο επεκράτησε το σημερινό όνομα “νόσος του Crohn” ανεξαρτήτως της εντοπίσεως που μπορεί να αφορά, σε οποιαδήποτε τμήματα του πεπτικού σωλήνα.⁵

Η NK παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με την ΕΚ, αλλά και ουσιώδεις διαφορές, δύο από τις οποίες είναι:

α) Η τάση για υποτροπή: Φαίνεται ότι ενώ η ΕΚ (που εξ ορισμού προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο) ιάται οριστικά μετά την ολική κολεκτομή, στη ΝΚ υπάρχει πάντοτε ο κίνδυνος υποτροπής, ακόμη και μετά τη χειρουργική εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου.

β) Η σχέση με το κάπνισμα: Ενώ η ΕΚ είναι νόσος που προσβάλλει συνήθως μη καπνιστές ή τέως καπνιστές, οι πάσχοντες από ΝΚ είναι συχνότερα καπνιστές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η σχέση αυτή των δύο ΙΦΝΕ με τη συνήθεια του καπνίσματος, αποκτά σημαντική διαγνωστική σημασία.⁶

Οι κυριότερες ανατομικές διαφορές μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn αναφέρονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Ανατομικές διαφορές μεταξύ ΕΚ και ΝΚ

Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος του Crohn
Προσβολή ορθού	Προσβολή ολοκλήρου του πεπτικού σωλήνα
Συνεχείς βλάβες	Ασυνεχείς βλάβες
Περιορίζεται στο βλεννογόνο	Διατοιχωματική προσβολή (γραμμοειδή έλκη, αποστήματα, συρίγγια)
Πάχυνση μυϊκού τοιχώματος	Ουλοποίηση (στενώσεις)
Βλεννοτιενίας αδένων	Έλκη βλεννογόνου
Διαταραχή αρχιτεκτονικής αδένων βλεννογόνου	Κοκκιώματα

Πηγή: Leonard Jones (1988)⁷

1.4. Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα (ΑΚ)

Η ΑΚ αποτελεί μορφή ΙΦΝΕ, η οποία τη δεδομένη στιγμή διάγνωσης δεν μπορεί βάσει των ευρημάτων από τον κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο να καταταχθεί ούτε στην ΕΚ ούτε στη ΝΚ. Η ΑΚ δεν αποτελεί μια διαφορετική νοσολογική κατάσταση αλλά εν τούτοις, η ανάγκη χαρακτηρισμού της νόσου προσεγγίζεται από την ίδια ανάγκη εφαρμογής συγκεκριμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης, η οποία διαφοροποιείται στις άλλες περιπτώσεις. Το ποσοστό της ΑΚ, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών με ΙΦΝΕ που είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν από την ΕΚ και τη ΝΚ, υπολογίζεται αδρά στο 10% των ασθενών με ΙΦΝΕ, με το ποσοστό αυτό όταν αφορά σε παιδιά να αγγίζει το 25%. Η συχνότητα προσβολής ανδρών/γυναικών είναι παρόμοια σε ποσοστά, σε αντίθεση με την ΕΚ, στην οποία η συχνότητα στους άνδρες είναι μεγαλύτερη, ενώ το ποσοστό θετικού οικογενειακού ιστορικού ΙΦΝΕ, είναι παρόμοιο με εκείνο της ΕΚ και της ΝΚ.⁸

Οι περισσότεροι ασθενείς που χαρακτηρίζονται από τη διάγνωση της ΑΚ, είναι εκείνοι που εμφανίζουν κεραυνοβόλο κολίτιδα και η ιστολογική τους εξέταση δεν μπορεί με σαφήνεια να καταταχθεί σε κάποια από τις δύο προαναφερόμενες. Επίσης για την κατάταξη της νόσου σε ΑΚ, πρέπει να αποκλειστούν και άλλες μορφές κολίτιδας όπως η λοιμώδης κολίτιδα, η κολίτιδα από ΜΣΑΦ, η κολίτιδα που σχετίζεται με τα εκκολπώματα του παχέος εντέρου και η ισχαιμική ή ακτινική κολίτιδα. Στην ΑΚ, η κεραυνοβόλος κολίτιδα είναι μια κατάσταση όπου τα κλασσικά ευρήματα της ΕΚ και ΝΚ είναι δύσκολο να αναγνωρισθούν λόγω των εκτεταμένων εξελκώσεων. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται με παρόμοια συχνότητα και στις τρεις κατηγορίες της ΙΦΝΕ, ενώ σε ασθενείς με ΑΚ, παρατηρείται αυξημένη συχνότητα χορήγησης ανοσοκατασταλτικών, μεγαλύτερη πιθανότητα να υποβληθούν σε κολεκτομή και αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου σε σύγκριση με την ΕΚ.⁹

1.5. Αιτιολογικοί Παράγοντες

Η αιτιολογία και οι ακριβείς σχέσεις αυτών των παθήσεων παραμένουν άγνωστοι. Όμως κατά διαστήματα έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι μηχανισμοί ή παράγοντες των παθήσεων αυτών.

1.5.1. Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Ανοσοβιολογικοί παράγοντες θεωρείται ότι ενέχονται στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου με την αρχική αιτία να αποδίδεται σε ανοσολογική ανεπάρκεια του βλεννογόνου. Απόρροια της ανεπάρκειας αυτής είναι η ελάττωση της αμυντικής του ικανότητας, με προαγωγή της φλεγμονής τοπικώς, η οποία εν συνεχεία αποτελεί ερέθισμα για αυξημένη συστηματική ανοσολογική ανταπόκριση που οδηγεί σε βλάβη του εντέρου. Η NK με αυτοάνοσο χαρακτήρα, έχει αυξημένη συχνότητα των HLA φαινοτύπων B27 και B44. Επίσης σημαντική συμμετοχή στη δημιουργία και διαίωνιση της φλεγμονής του εντέρου έχει η δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματός του, που εκφράζεται μέσω των επιθηλιακών κυττάρων του, με δυσανάλογο πολλαπλασιασμό των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων από ότι των T κατασταλτικών, ενώ στο φυσιολογικό έντερο συμβαίνει ακριβώς το αντίθετο.^{5,10}

Επίσης έχει βρεθεί ότι ο ορός των ασθενών με ΕΚ περιέχει αντισώματα που αντιδρούν με αντιγόνα των βλεννοεκκριτικών επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου (αντικολονικά αντισώματα). Η συχνότητα τέτοιων αντιδράσεων ποικίλλει από 15% με έμμεσο ανοσοφθορισμό μέχρι 90% με αιμοσυγκόλληση. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε αρρώστους με NK. Με τη μέθοδο της αιμοσυγκόλλησης, τα αντικολονικά αντισώματα ανήκουν κυρίως στην τάξη Μ των ανοσοσφαιρινών (IgM). Ο υψηλός τίτλος αντικολονικών αντισωμάτων σε υγιείς γυναίκες που είχαν πρώτου βαθμού συγγένεια με αρρώστους με ΕΚ υποδηλώνει κάποια γενετική προδιάθεση της νόσου. Η παρουσία και οι τίτλοι των αντικολονικών αντισωμάτων δεν συσχετίζονται με την ηλικία ή το φύλο του αρρώστου. Επίσης δεν υπάρχει συσχέτιση με οικογενειακό ιστορικό τέτοιων παθήσεων ούτε με τη θέση, τη δραστηριότητα, την έκταση ή τη διάρκεια της νόσου. Τα αντισώματα αυτά είναι κυτταροτοξικά, *in vitro*, για τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου και έχουν ανιχνευθεί και σε υγιή άτομα. Κυκλοφορόντα ανοσοσυμπλέγματα έχουν βρεθεί σε μερικούς αρρώστους με ΕΚ και NK. Η αντιγονική τους σύσταση είναι άγνωστη, ενώ τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά ανιχνεύονται σε αρρώστους με NK μετά από επιτυχή αφαίρεση του εντέρου.^{5,10}

1.5.2. Γενετικοί μηχανισμοί

Κλινικές και επιδημιολογικές ενδείξεις υποστηρίζουν την ύπαρξη σημαντικής γενετικής επιρροής στην ανάπτυξη της ΕΚ και της NK. Περί το 10 - 20% των ασθενών με ΕΚ και

NK έχουν συγγενείς που πάσχουν από τη μία ή την άλλη φλεγμονώδη εντεροπάθεια. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος παρατηρείται στους συγγενείς πρώτου βαθμού. Έχει διαπιστωθεί ότι κληρονομείται ακόμη και ο τύπος της νόσου (π.χ. στενωτική ή συριγγοποιητική NK) στους προσβεβλημένους συγγενείς των ασθενούν.¹³

Η ΕΚ και η NK δεν αποτελούν κλασικές γενετικές νόσους. Παρόλα αυτά όμως έχουν αναφερθεί πολλαπλές οικογενείς περιπτώσεις σε ποσοστό από 15% μέχρι 40%, σε αρρώστους με “μη ειδική” φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων. Επίσης η αυξημένη συχνότητα των παθήσεων αυτών μεταξύ ατόμων της Ιουδαϊκής φυλής και η αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ενοχοποιούν γενετικά προκαθορισμένους μηχανισμούς. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA) παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια των “μη ειδικών” φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου.¹³

1.5.3. Λοιμώδεις παράγοντες

Οι συχνότητες εμφάνισης της ΕΚ και της NK δεν σχετίζονται ευθέως με αυτή των λοιμωδών δυσεντεριών. Παρόλα αυτά όμως οι μικροβιακές λοιμώξεις παραμένουν μια πιθανή αιτία για τους εξής λόγους:

- Υπάρχουν φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων που οφείλονται σε γνωστά βακτηρίδια.
- Πρόσφατα έχουν αναγνωρισθεί “νέα” βακτηρίδια τα οποία προκαλούν εντερίτιδα και κολίτιδα, όπως π.χ. *Yersinia enterocolitica*, Non-O group 1 *Vibrio cholerae*.
- Πολυάριθμες φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων στα ζώα, που έχουν κάποια ομοιότητα με τις “μη ειδικές” φλεγμονώδεις παθήσεις εντέρων στους ανθρώπους οφείλονται σε βακτήρια ή ιούς.

Ειδικότερα, η υπόνοια ότι οι δύο αυτές παθήσεις μπορεί να έχουν σαν αίτιο κάποιο ιό ή ιούς, ξεκινά από παρατηρήσεις όπως κλινική ομοιότητα της ΕΚ με την κολίτιδα από τον ιό Lymphopathia-Venereum και πρόκληση εντερίτιδας πειραματικά μετά από μόλυνση με τον ιό rotavirus.

1.5.4. Περιβαλλοντολογικοί Παράγοντες

Είναι γενικώς αποδεκτό σήμερα ότι η γενετική προδιάθεση δεν προκαλεί νόσο, αν δεν υπάρχουν οι απαραίτητες επιδράσεις του περιβάλλοντος. Έτσι σε γενετικούς προδιατεθειμένα πειραματόζωα δεν παρατηρείται φλεγμονώδης εντεροπάθεια κάτω από συνθήκες στείρου μικροβίων περιβάλλοντος, ενώ στον άνθρωπο η συχνότητα της νόσου μεταβάλλεται, όταν ο πληθυσμός μεταναστεύει σε άλλους τόπους.¹³

Το κάπνισμα, που ευνοεί την ανάπτυξη της ΝΚ, ενώ ελαττώνει την πιθανότητα εκδήλωσης ΕΚ, αποτελεί κορυφαίο περιβαλλοντικό παράγοντα των ΙΦΝΕ. Άλλοι παράγοντες συζητούνται επίσης, όπως τα αντισυλληπτικά δισκία, η απουσία άπεπτου φυτικού υπολείμματος από τη διατροφή, το πολύ καθαρό περιβάλλον στην παιδική ηλικία, αντιβιοτικά, μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη κ.ά. για την ερμηνεία της διαρκούς αύξησης της συχνότητας της ΝΚ τα τελευταία 50 χρόνια στις βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες.¹⁴

Γενικά, η παθογένεση των ΙΦΝΕ εξελίσσεται σταδιακά και πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι τα «αρχικά γεγονότα» είναι διαφορετικά από τα γεγονότα που διαιωνίζουν τη φλεγμονή, ώστε να υπάρχει δυνατότητα ξεχωριστής αντιμετώπισης των διαφόρων φάσεων της φλεγμονώδους διαδικασίας.

1.5.5. Ψυχοσωματικοί παράγοντες

Ο ρόλος των ψυχοσωματικών παραγόντων σαν αιτία των “μη ειδικών” φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων είναι ο πιο αμφιλεγόμενος. Πιθανότατα όμως είναι ένας παράγοντας για την οξεία υποτροπή εγκατεστημένης νόσου. Ψυχολογικοί παράγοντες, πεδία έντασης είτε στον άρρωστο ή στην οικογένειά του, συσχετίζονται με την εκδήλωση φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου.¹⁵

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

2.1. Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)

2.1.1. Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα εξαρτώνται άμεσα από την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι η διάρροια και οι αιματηρές κενώσεις, συνήθως με πρόσμιξη βλέννας και κοιλιακό άλγος. Η εισβολή της νόσου είναι συνήθως βραδεία και ύπουλη, ώστε πολλές φορές μεσολαβεί χρονικό διάστημα μερικών εβδομάδων από την εκδήλωση μέχρι τη διάγνωση της νόσου, ενδέχεται όμως να είναι οξεία, με θορυβώδη συμπτώματα και μιμούμενη κολίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας. Ακόμη, μερικές φορές, η διάγνωση τίθεται αφού προηγηθούν επανειλημμένα, ήπια, επεισόδια διάρροιας και αποβολής αίματος. Σχεδόν το σύνολο των ασθενών με ΕΚ παρουσιάζει φλεγμονή του ορθού, ενώ αριστερή κολίτιδα (προσβολή ορθού, σιγμοειδούς και κατιόντος) παρουσιάζεται στο 50% των περιπτώσεων. Ολική κολίτιδα, προσβολή δηλαδή ολοκλήρου του παχέος εντέρου, ανευρίσκεται σε 20-25% των ασθενών. Όταν η φλεγμονή περιορίζεται στο ορθό, η αποβολή αίματος από το ορθό αποτελεί το προεξάρχον σύμπτωμα. Το αίμα συνήθως επαλείφει τα κόπρανα ή αποβάλλεται σκέτο και συχνά αποδίδεται σε αιμορροϊδοπάθεια, με συνέπεια να καθυστερεί η διάγνωση. Παρατηρείται επίσης τεινεσμός και τάση για συχνή αφόδευση. Η σύσταση των κενώσεων ποικίλει, τα κόπρανα είναι υδαρή ή λασπώδη, ορισμένοι όμως ασθενείς παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα. Σε περίπτωση βαρείας φλεγμονής, οι κενώσεις είναι πυοαιματηρές και δύσοςμες. Εάν η προσβολή είναι πιο εκτεταμένη και η φλεγμονή καταλαμβάνει το αριστερό κόλον ή ολόκληρο το παχύ έντερο, το κυριότερο σύμπτωμα είναι η διάρροια με ή χωρίς συνεχή αποβολή αίματος. Οι ασθενείς παραπονούνται για πολλές ημισχηματισμένες ή υδαρείς κενώσεις, ακόμη και τις νυχτερινές ώρες. Μεταγευματική διάρροια, αίσθηση ατελούς κένωσης του εντέρου και ακράτεια κοπράνων αναφέρονται επίσης μερικές φορές.^{16,17}

2.1.2. Κλινικά χαρακτηριστικά¹⁶⁻¹⁹

Τα βασικά συμπτώματα της ΕΚ, είναι η διάρροια που συνήθως συνοδεύεται από αποβολή αίματος και βλέννας ή βλενοπυώδους εξιδρώματος από το ορθό και το κοιλιακό άλγος.

- *Η αιμορραγία από το ορθό* αποτελεί το πιο σύνηθες και χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου. Η ενεργός ΕΚ που προκαλεί διάρροια, σχεδόν πάντα συνδυάζεται με μακροσκοπικά ορατό αίμα στα κόπρανα. Σπανίως το μόνο σύμπτωμα στην ΕΚ είναι διαρροϊκές κενώσεις χωρίς πρόσμιξη αίματος, που είναι δυνατόν να εμφανισθούν νωρίς κατά τη διάρκεια της πρώτης εκδήλωσης της νόσου (6). Σε ασθενείς με ελκώδη ορθίτιδα μπορεί να υπάρχει αποβολή αίματος με βλέννα, που δε συνοδεύεται από αποβολή κοπράνων, ενώ συχνά οι ασθενείς παραπονούνται για αίσθημα τεινεσμού, επείγουσα τάση για αφόδευση ή/και ακράτεια. Σε άλλες περιπτώσεις, το αίμα μπορεί να εμφανίζεται στην επιφάνεια των σχηματισμένων κοπράνων όπως συμβαίνει σε αιμορροϊδοπάθεια. Σε κεντρικότερη εντόπιση της νόσου, το αίμα συνήθως είναι αναμεμειγμένο με τα κόπρανα ή υπάρχει απώλεια καθαρού αίματος. Η αποβολή θρόμβων δεν είναι συνήθης στην ΕΚ, εκτός αν αναπτυχθεί η επιπλοκή της μαζικής αιμορραγίας. Όταν η φλεγμονή είναι σοβαρή και συνήθως εκτεταμένη, οι κενώσεις αποτελούνται κυρίως από αίμα αναμεμειγμένο με βλενοπυώδες εξίδρωμα και μικρή ποσότητα διαρροϊκών κοπράνων.
- *Η Διάρροια* παρουσιάζεται στους περισσότερους ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι παρουσιάζουν συχνή αποβολή πολτωδών ή υδαρών κοπράνων. Η διάρροια συνήθως συνδυάζεται με την παρουσία αίματος και βλέννας ή βλενοπυώδους εξιδρώματος και μπορεί να εκδηλώνεται κατά τις νυχτερινές ώρες και να αφυπνίζει τον ασθενή, ενώ συχνή είναι και η εμφάνιση της μετά τα γεύματα. Κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί της διάρροιας είναι η έκκριση βλέννας και η μείωση της απορρόφησης ύδατος και ηλεκτρολυτών. Όσον αφορά στην κινητικότητα του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ΕΚ, σε μια μελέτη του χρόνου διάβασης του παχέος εντέρου στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου διάβασης στο εγγύς παχύ έντερο και μείωση του χρόνου διάβασης στο περιφερικό παχύ έντερο, ανεξάρτητα από την έκταση

της φλεγμονής. Παρατεταμένη διάβαση του λεπτού εντέρου έχει επίσης παρατηρηθεί, όταν υπάρχει φλεγμονή στο παχύ έντερο. Σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με περιφερική κολίτιδα, βρέθηκε ότι σε ποσοστό 10% περίπου, οι ασθενείς παρουσιάζουν στάση του περιεχομένου στο εγγύς παχύ έντερο και αυτό μπορεί να εξηγήσει κάποια από τα συμπτώματα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Ωστόσο είναι σημαντικό να μην λησμονείται ότι η διάρροια δεν υπάρχει πάντα στην ενεργό ΕΚ. Οι ασθενείς με ορθίτιδα και ορθοσιγμοειδίτιδα, αναφέρεται ότι σε ποσοστό 5%-10%, μπορεί να παρουσιάσουν δυσκοιλιότητα λόγω της φλεγμονής και του σπασμού που παρατηρείται στο ορθό. Σε μια προοπτική μελέτη καταγραφής των συμπτωμάτων και της σύστασης των κοπράνων σε 60 ασθενείς με ενεργό ΕΚ βρέθηκε ότι σε ποσοστό 27%, οι ασθενείς παρουσίαζαν δυσκοιλιότητα, ενώ 20% των ασθενών ανέφεραν σχηματισμένα κόπρανα. Σημειώνεται ότι η αναλογία των περιστατικών με δυσκοιλιότητα ή η αποβολή σχηματισμένων κοπράνων, ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με περιφερική κολίτιδα (33% και 23% αντίστοιχα) σε σχέση με τους ασθενείς με πανκολίτιδα (19% και 15% αντίστοιχα). Η παρουσία φλεγμονής στο ορθό, οδηγεί στη μείωση της ελαστικότητας και της αποθηκευτικής ικανότητας του ορθού και στην αύξηση της ευαισθησίας και της συσπαστικότητάς του, σε απάντηση στην διάταση του αυλού του. Τα ανωτέρω, έχουν ως αποτέλεσμα να δημιουργείται στους ασθενείς το αίσθημα της επείγουσας τάσης για αφόδευση, της ατελούς κένωσης και του τεινισμού, που μπορεί να συνδυάζονται με την παρουσία ακράτειας, χαρακτηριστικά συμπτώματα της ενεργού ΕΚ που οδηγούν τον ασθενή σε περιορισμό των δραστηριοτήτων του.^{20,21}

- *Το Κοιλιακό άλγος.* Οι ασθενείς με ΕΚ μπορεί να αναφέρουν ένα αίσθημα ακαθόριστης δυσφορίας στο υπογάστριο ή στον αριστερό λαγόνιο βόθρο ή να παραπονούνται για κολικοειδές κοιλιακό άλγος πριν την κένωση που υποχωρεί μετά την κένωση. Σημειώνεται ωστόσο ότι για τους περισσότερους ασθενείς με ΕΚ, το κοιλιακό άλγος δεν αποτελεί προέχον σύμπτωμα. Η αιτία του πόνου δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη τάση στο φλεγμένον τοίχωμα του παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια της μυϊκής σύσπασης. Σοβαρό επιμένον κοιλιακό άλγος είναι ασυνήθιστο στην ΕΚ, αλλά μπορεί να συνοδεύει τη σοβαρή έξαρση της νόσου, όταν η φλεγμονή επεκτείνεται πέραν

του βλεννογόνου, στον ορογόνο χιτώνα. Συμπτώματα ευερέθιστου εντέρου μπορεί να συνυπάρχουν και αποτελούν μια πρόκληση ακόμη και όταν η διάγνωση της ΕΚ έχει τεκμηριωθεί. Κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός και συχνές πολτώδεις ή διαρροϊκές κενώσεις μπορεί μερικές φορές να επιμένουν μετά τον έλεγχο της φλεγμονής και να δυσκολεύουν την εκτίμηση μας, όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε μελέτες, συμπτώματα ευερέθιστου εντέρου παρατηρήθηκαν σε ποσοστό έως 33% των ασθενών με ΕΚ σε ύφεση. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι σκόπιμο να αναζητούνται αντικειμενικά σημεία φλεγμονής όπως η ενδοσκόπηση, η ιστολογική εξέταση και οι δείκτες φλεγμονής έτσι ώστε να αποφεύγεται ο λανθασμένος χαρακτηρισμός της νόσου ως ανθεκτικής στη θεραπεία. Ο κοιλιακός πόνος δεν αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα στην ΕΚ. Επειδή η φλεγμονή περιορίζεται στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο, ισχυρός κοιλιακός πόνος παρουσιάζεται σπάνια και υποδηλώνει έντονη φλεγμονή. Συνήθως αναφέρονται ήπια κωλικοειδή άλγη στο υπογάστριο ή στο αριστερό κόλον. Συστηματικά συμπτώματα δεν είναι συνήθη και τις πιο πολλές φορές συνοδεύουν βαριές μορφές κολίτιδας. Πυρετός, ναυτία, εμετός, ανορεξία, απώλεια βάρους παρατηρούνται σε εκτεταμένη και έντονη φλεγμονή του παχύ εντέρου.^{20,21}

- *Άλλα συμπτώματα.* Η σοβαρή ή μέσης βαρύτητας έξαρση της ΕΚ, συχνά συνοδεύεται από συστηματικά συμπτώματα. Ο πυρετός εμφανίζεται συχνότερα σε περιπτώσεις σοβαρής προσβολής και εκτεταμένης νόσου. Επιγαστρικός φόρτος, ναυτία, ανορεξία και έμετοι είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στις σοβαρές εξάρσεις της νόσου, ενώ συνήθως τα συμπτώματα αυτά απουσιάζουν από τις ήπιες προσβολές της ΕΚ. Η αδυναμία και η απώλεια βάρους που παρατηρείται σε ασθενείς με ΕΚ, σχετίζεται με την περιορισμένη λήψη τροφής λόγω της ανορεξίας, την απώλεια πρωτεϊνών από τον φλεγμαίνοντα βλεννογόνο του παχέος εντέρου και την αύξηση του καταβολισμού, με τη μείωση της σύνθεσης των πρωτεϊνών που συνοδεύουν την παρουσία της χρόνιας φλεγμονής. Οι ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για συμπτώματα που οφείλονται στην παρουσία αναιμίας, όπως αδυναμία, καταβολή και δύσπνοια. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι ένας αριθμός ασθενών με ΙΦΝΕ και αναιμία που δεν θεραπεύεται, προσαρμόζονται και ζουν μια χαμηλής ποιότητας ζωή με

μείωση της ικανότητας για εργασία, διαταραχές της διάθεσης, μειωμένη συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες, διαταραχές του ύπνου και διαταραχές της σεξουαλικής λειτουργίας. Η θεραπεία της αναιμίας στους ασθενείς αυτούς πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Όσον αφορά στην αιτιολογία της, η αναιμία των ασθενών αυτών μπορεί να οφείλεται σε απώλεια αίματος ή στη μείωση της ερυθροποίησης και τη μείωση του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω της χρόνιας φλεγμονής και της αυξημένης παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων (δέρμα, οφθαλμοί, αρθρώσεις, ήπαρ-χοληφόρα, πνεύμονες, νεφροί, αιμοποιητικό σύστημα και αγγεία) μπορεί να συνοδεύει την ενεργό νόσο ή να εμφανίζεται ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου που κατευθύνουν τον ασθενή να αναζητήσει ιατρική βοήθεια.^{20,21}

2.1.3. Επιπλοκές

Κατά την κλινική διαδρομή της ΕΚ είναι πιθανό να παρουσιαστούν διάφορες επιπλοκές που αφορούν τόσο το παχύ έντερο, όσο και άλλα όργανα ή συστήματα. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές και να απαιτούν άμεση χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ άλλες αποτελούν μερικές φορές την πρώτη εκδήλωση της νόσου.^{20,22}

2.1.4. Εντερικές επιπλοκές

- *Τοξικό megacolon.* Αποτελεί σοβαρότατη επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδας, απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, κατά την οποία παρουσιάζεται τμηματική ή ολική διάταση του παχέος εντέρου, που οφείλεται σε διατοίχωματική επέκταση της φλεγμονής, η οποία φθάνει μέχρι τον ορογόνο και έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του μυϊκού χιτώνα του εντέρου και του μυεντερικού και υποβλεννογονίου πλέγματος. Λόγω της έντονης φλεγμονής οι ασθενείς παρουσιάζουν πυρετό, ταχυκαρδία, λευκοκυττάρωση και έντονα κοιλιακά άλγη. Η όλη βαριά γενική κατάσταση των ασθενών με τοξικό megacolon επιβάλλει την εντατική παρακολούθηση και επί αποτυχίας της συντηρητικής θεραπείας

(60-80%) οι ασθενείς πρέπει να οδηγούνται στο χειρουργείο. Η διάτρηση είναι η συχνότερη αιτία. Η θνητότητα παραμένει υψηλή.

- *Διάτρηση.* Η διάτρηση μπορεί να παρουσιασθεί σε περίπτωση που (όπως και στο τοξικό megacolon), η φλεγμονή επεκταθεί σε όλο το πάχος του τοιχώματος, ακόμη και αν αυτό συμβεί σε μια εντοπισμένη μόνο περιοχή. Η χειρουργική επέμβαση είναι επιβεβλημένη.
- *Μαζική αιμορραγία.* Η μαζική αιμορραγία, αν και δεν είναι συχνή, αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της ΕΚ και απαιτεί, εφόσον δεν αντιμετωπισθεί με συντηρητικά μέσα, χειρουργική επέμβαση (κολεκτομή).
- *Καρκίνος.* Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε ασθενείς με ΕΚ, εξαρτάται άμεσα από τη διάρκεια και την έκταση της νόσου. Έτσι, ασθενείς με μακροχρόνια ΕΚ (πάνω από 15 χρόνια), θεωρείται ότι έχουν 20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου από ότι ο γενικός πληθυσμός. Ο κίνδυνος είναι επίσης σημαντικά μεγαλύτερος σε περίπτωση εκτεταμένης προσβολής του παχέος εντέρου. Ασθενείς με ιστορικό νόσου πάνω από 10 χρόνια πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό/ετήσιο κολονοσκοπικό έλεγχο ολοκλήρου του παχέος εντέρου και λήψη βιοψιών, με σκοπό τη διάγνωση δυσπλαστικών αλλοιώσεων, οι οποίες θεωρούνται προκαρκινικές βλάβες. Εάν η δυσπλασία είναι βαριά, οι ασθενείς αντιμετωπίζονται χειρουργικά (κολεκτομή).
- *Περιπρωκτικές βλάβες* Αν και όχι τόσο συχνά όσο στη ΝΚ, περιπρωκτικές βλάβες (αιμορροΐδες, συρίγγια, αποστήματα) παρουσιάζονται και στην ΕΚ και πολλές φορές συνιστούν ιδιαίτερο πρόβλημα λόγω των επίμονων ενοχλημάτων και των δυσχερειών στο χειρισμό τους.

2.1.5. Εξωεντερικές επιπλοκές²⁰⁻²³

Η ΕΚ μπορεί να εμφανίσει παράλληλα με τα προαναφερθέντα συμπτώματα και αρκετές εξωεντερικές επιπλοκές:

- *Αρθρίτιδα.* Περίπου 5-20% των ασθενών με ΕΚ, παρουσιάζουν κατά τη διαδρομή της νόσου κάποιου τύπου αρθρίτιδας. Τα γόνατα, η ποδοκνημική άρθρωση, οι αγκώνες και οι καρποί, προσβάλλονται συχνότερα και η αρθρίτιδα

συνήθως συνοδεύει την έναρξη ή τυχόν υποτροπές της νόσου. Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτις και η ιερολαγονίτις, είναι επίσης συχνές και μερικές φορές προηγούνται της εμφάνισης εντερικών εκδηλώσεων.

- *Οφθαλμικές βλάβες.* Ένα ποσοστό ασθενών που φθάνει μέχρι 10% ή και περισσότερο, παρουσιάζει οφθαλμικές βλάβες. Η ιρίτις και η επισκληρίτις είναι οι συχνότερες από αυτές. Επιπεφυκίτιδα, κερατίτιδα και βλεφαρίτιδα μπορεί επίσης να παρουσιασθούν. Είναι χαρακτηριστικό ότι η ιρίτις και η επισκληρίτις υποχωρούν μετά από κολεκτομή.
- *Βλάβες ήπατος-χοληφόρων.* Λιπώδης διήθηση του ήπατος και ευρήματα περιχολαγγειΐτιδας, ανευρίσκονται στο ήμισυ περίπου των ασθενών με ΕΚ. Η σκληρυντική χολαγγειΐτιδα αποτελεί σοβαρή επιπλοκή και δε σχετίζεται με τη δραστηριότητα της ΕΚ, αλλά κυρίως με τη διάρκεια της νόσου. Ο καρκίνος των χοληφόρων είναι επίσης συχνός και φαίνεται ότι σχετίζεται με τη σκληρυντική χολαγγειΐτιδα και την περιχολαγγειΐτιδα. Τέλος, χρόνια ενεργός ηπατίτιδα, κίρρωση, αμυλοείδωση ήπατος και κοκκιωματώδης ηπατίτιδα παρουσιάζονται επίσης, αλλά σπανιότερα.
- *Δερματικές εκδηλώσεις.* Οζώδες ερύθημα παρουσιάζεται σε 4-10% των ασθενών, κυρίως σε φάσεις έξαρσης της ΕΚ, και συνήθως ανταποκρίνεται στη θεραπεία που εφαρμόζεται για την υποτροπή της νόσου. Το γαγγραινώδες πυόδερμα είναι σπανιότερο και εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με μακροχρόνια και εκτεταμένη κολίτιδα, συνήθως κατά τις εξάρσεις της νόσου. Τα αφθώδη έλκη του στόματος επίσης σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου.
- *Αιματολογικές παθήσεις.* Η σιδηροπενική αναιμία οφείλεται στην απώλεια αίματος που παρατηρείται στην ΕΚ. Θρομβοκυττάρωση, θρόμβωση και εμβολή αποδίδονται σε διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού και σχετίζονται με την έκταση και τη δραστηριότητα της νόσου.²⁰⁻²³

2.2. Νόσος του Crohn(NK)¹⁴⁻¹⁸

2.2.1. Συμπτωματολογία

Η NK είναι μία πολύπλοκη ασθένεια, που εκδηλώνεται με ποικίλα συμπτώματα ανάλογα με το ποιά τμήματα του πεπτικού σωλήνα που έχει προσβάλλει. Στο 80% των ασθενών η νόσος εντοπίζεται στο λεπτό έντερο, συνήθως στον τελικό ειλεό, ενώ στο ένα τρίτο αυτών προσβάλλεται αποκλειστικά ο ειλεός. Σχεδόν στους μισούς ασθενείς με NK υπάρχει προσβολή τόσο του ειλεού όσο και του παχέος εντέρου (ειλεοκολίτιδα), ενώ στο 20% αυτών, η νόσος περιορίζεται μόνο στο παχύ έντερο. Στο 30% των ασθενών υπάρχει περιπρωκτική νόσος, ενώ σε ένα μικρό ποσοστό η NK μπορεί να εμφανιστεί αρχικά με βλάβες κυρίως στη στοματική κοιλότητα και στη γάστρο-δωδεκαδακτυλική περιοχή και σπανιότερα στον οισοφάγο και στη νήστιδα.

Η εξέλιξη της NK ποικίλλει και είναι απρόβλεπτη. Η κλινική διαδρομή χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις άλλοτε άλλης βαρύτητας. Με την πάροδο του χρόνου τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των υποτροπών μικραίνουν και οι υποτροπές καθίστανται δυσκολότερες στην αντιμετώπισή τους. Επεισόδια αποφρακτικού ειλεού, ατελούς ή και πλήρους, είναι συχνά. Έτσι οι ασθενείς κάποια στιγμή δεν αποφεύγουν τη χειρουργική αντιμετώπιση. Μετά από μια πρώτη χειρουργική επέμβαση η πιθανότητα επανεπέμβασης είναι υψηλή και έχει υπολογισθεί ότι το 60-85% των ασθενών οδηγείται σε δεύτερη εγχείρηση μέσα στα επόμενα 10-15 χρόνια. Ακόμη, ιδιαίτερο πρόβλημα που συχνά χρήζει χειρουργικής επέμβασης αποτελούν οι περιπρωκτικές βλάβες. Σε ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται μεταξύ 10- 20% η νόσος παρουσιάζει ήπια διαδρομή, χωρίς να δημιουργούνται ιδιαίτερα προβλήματα.¹⁴⁻²²

2.2.2. Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα συμπτώματα ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή ανάλογα με την ένταση, την έκταση και την εντόπιση της φλεγμονώδους εξεργασίας. Οι αρχικές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να είναι αμβλυχρές και άτυπες, να μοιάζουν με την κλινική συμπτωματολογία του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου και η διάγνωση της NK να διαλάθει για πολλά χρόνια. Συνηθέστερα η νόσος εμφανίζεται με διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετό και/ή απώλεια βάρους. Οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να κυριαρχεί στην

κλινική εμφάνιση, σε αντίθεση από την ΕΚ, όπου το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η διάρροια. Στη ΝΚ η διάρροια και ο κοιλιακός πόνος εμφανίζονται στους περισσότερους ασθενείς (75%).

- *Διάρροια.* Οι χαρακτήρες της διάρροιας εξαρτώνται από την εντόπιση της νόσου. Όταν αυτή εντοπίζεται στον τελικό ειλεό οι διαρροϊκές κενώσεις είναι ογκώδεις και φτάνουν τις 5-6 την ημέρα, ενώ όταν εντοπίζεται στο παχύ έντερο και ιδιαίτερα στο ορθό, η διάρροια είναι έντονη, συνοδεύεται από τεινεσμό, έχει τον χαρακτήρα του επείγοντος και μπορεί να φτάσει μέχρι την ακράτεια. Η παρουσία φλεγμονής στο ορθό οδηγεί σε απώλεια της ικανότητας διατάσής του, με αποτέλεσμα ακόμα και μικρή ποσότητα κοπράνων να προκαλεί το αίσθημα της επείγουσας κένωσης. Ακράτεια μπορεί να εμφανιστεί μετά από επανειλημμένες προσβολές και ίνωση του ορθού. Παρουσία αίματος στις κενώσεις δεν είναι συχνή εκδήλωση όπως στην ΕΚ. Εμφανίζεται στο 50% των ασθενών σε κάποια φάση της νόσου, ειδικά σε ασθενείς με ΝΚ κολίτιδα, ενώ μαζική αιμορραγία αναφέρεται στο 1-2% των περιπτώσεων, ενδεχομένως όμως με υποτροπιάζοντα χαρακτήρα. Η διάρροια μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη έκκριση υγρών και ελαττωμένη απορρόφηση λόγω της φλεγμονής στο λεπτό και παχύ έντερο. Στη νόσο του λεπτού εντέρου ή μετά από εκτομή του τελικού ειλεού στο μηχανισμό της διάρροιας μπορεί να εμπλέκεται και η δισαπορρόφηση των χολικών αλάτων ή να υπάρχει αληθής στεατόρροια. Υπερανάπτυξη βακτηριδίων σε στενωτικές περιοχές του λεπτού εντέρου οδηγεί ενδεχομένως σε αποδόμηση των χολικών αλάτων και δις απορρόφηση λίπους. Επίσης για τη διάρροια στη νόσο μπορεί να ευθύνονται εντεροεντερικά συρίγγια. Τα εντεροκολικά συρίγγια μπορεί να οδηγήσουν σε αποικισμό του λεπτού εντέρου με μικροοργανισμούς ή σε παράκαμψη μεγάλων τμημάτων απορροφητικού επιθηλίου αντίστοιχα με τα εντεροεντερικά συρίγγια με απότοκο τη διάρροια. Η στεατόρροια και η διάρροια μπορεί να οδηγήσουν επίσης στη δημιουργία λίθων ουρικού οξέος και οξαλοξικού ασβεστίου, με απότοκο τη νεφρολιθίαση, ενώ η δισαπορρόφηση των χολικών αλάτων, λόγω εκτεταμένης νόσου του τελικού ειλεού ή χειρουργικής εκτομής του, προδιαθέτει στην δημιουργία χολολιθίασης, με αντίστοιχη συμπτωματολογία.

- *Κοιλιακό άλγος.* Όπως και στη διάρροια, οι χαρακτήρες και η εντόπιση του κοιλιακού άλγους συσχετίζονται συχνά με την εντόπιση της νόσου. Συνηθέστερα είναι περί-ομφαλικός, κωλικοειδής, ήπιος ή μέτριας έντασης πόνος, εμφανίζεται μετά τη λήψη τροφής και ανακουφίζεται με την κένωση. Συσχετίζεται δε, με ατελή απόφραξη του προσβεβλημένου τμήματος του εντερικού αυλού. Όταν η φλεγμονή εντοπίζεται στην ειλεοτυφλική περιοχή, το κοιλιακό άλγος μπορεί να εντοπίζεται στο δεξιό λαγόνιο. Μπορεί να συνυπάρχει διάταση της κοιλιάς, ναυτία και εμετός. Επεισόδια ατελούς ή πλήρους απόφραξης του εντέρου εμφανίζονται συχνά σε προσβολή του τελικού ειλεού. Ωστόσο σε μερικούς ασθενείς με διατοιχωματική νόσο, ο πόνος μπορεί να είναι σπλαχνικός ως αποτέλεσμα ορογονίτιδας. Κοιλιακό άλγος μπορεί όμως και να εμφανιστεί και σε ασθενείς, που δεν εμφανίζουν απόφραξη ή βρίσκονται σε ύφεση, με ασαφή μέχρι σήμερα αιτιολογία.
- *Μέτριος ή χαμηλός πυρετός.* Αυτός παρουσιάζεται στους μισούς ασθενείς, δεν έχει συγκεκριμένο ρυθμό και τύπο και οφείλεται στη φλεγμονώδη εξεργασία. Ο πυρετός μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου, ενώ σπάνια η νόσος αρχίζει με υψηλό πυρετό και εφιδρώσεις, που είναι αποτέλεσμα σχηματισμού κάποιου αποστήματος.
- *Απώλεια βάρους.* Η απώλεια βάρους υπερβαίνει συνήθως το 5% του σωματικού βάρους και εμφανίζεται στο 25-40% των ασθενών, ανεξάρτητα από την εντόπιση της νόσου. Μεγαλύτερη απώλεια βάρους (>20%) εμφανίζει ένα μικρότερο ποσοστό των ασθενών (10-20%). Η συνηθέστερη αιτία απώλειας βάρους είναι η ανορεξία ή η ελαττωμένη πρόσληψη τροφής. Το κοιλιακό άλγος ή η εμφάνιση διάρροιας μετά το γεύμα οδηγούν συχνά τον ασθενή σε ελαττωμένη πρόσληψη τροφής. Εντούτοις, ορισμένες φορές η υποθρεψία είναι αποτέλεσμα της παρούσας δισαπορρόφησης.
- *Εξωεντερικές εκδηλώσεις.* Σε ποσοστό 10% ως πρώτη εκδήλωση της νόσου εμφανίζονται εξωεντερικές εκδηλώσεις ή περιπρωκτικές βλάβες. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της νόσου το 50% τελικά των ασθενών θα εμφανίσει βλάβες από τον πρωκτό, που περιλαμβάνουν οιδηματώδη σαρκία από το πρωκτικό δέρμα, με ή χωρίς εξελκώσεις, ραγάδες και βαθιά έλκη του πρωκτικού σωλήνα, με ή

χωρίς συρίγγια και αποστήματα. Επίσης η δια τοιχωματική φλεγμονή, που παρατηρείται στη ΝΚ μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση του εντέρου, που σπάνια εκδηλώνεται ως οξεία κοιλία. Συνήθως εμφανίζεται με ήπια συμπτώματα που σχετίζονται με τη δημιουργία συριγγίων και εξαρτώνται από την εντόπισή τους. Τα εντεροεντερικά συρίγγια μπορεί να είναι ασυμπτωματικά ή να εμφανίζονται ως ψηλαφητή μάζα. Τα εντεροκυστικά εκδηλώνονται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος από περισσότερους του ενός μικροοργανισμούς, ενώ τα εντεροκολπικά εμφανίζουν απώλεια κοπράνων από τον κόλπο. Τέλος τα εντεροδερματικά συρίγγια οδηγούν σε έκκριση εντερικού περιεχομένου με ερεθισμό του δέρματος ή της περιπρωκτικής περιοχής, ανάλογα με την εντόπιση.

2.2.3. Επιπλοκές

Οι επιπλοκές της ΝΚ είναι αρκετά συχνές και συνήθως η αιτία που οι ασθενείς υποβάλλονται σε κάποια εγχείρηση.

- *Ειλεός.* Τα επεισόδια εντερικής απόφραξης είναι η συνηθέστερη τοπική επιπλοκή. Εάν ο ειλεός είναι ατελής, μπορεί να υποχωρήσει με συντηρητικά μέσα, η πλήρης όμως απόφραξη του εντέρου αντιμετωπίζεται μόνο χειρουργικά.
- *Διάτρηση.* Σε ασθενείς με βαρείες αλλοιώσεις τοπική διάτρηση και σχηματισμός αποστήματος δεν είναι ασυνήθης, αλλά η ελεύθερη διάτρηση στην περιτοναϊκή κοιλότητα δεν είναι συχνή.
- *Αποστήματα και συρίγγια.* Είναι από τις πιο συχνές επιπλοκές της ΝΚ και πολλές φορές ιδιαίτερα δύσκολα στην αντιμετώπισή τους. Τα συρίγγια συνήθως είναι εντεροδερματικά ή εντεροεντερικά. Σε περίπτωση επικοινωνίας με την ουροδόχο κύστη προκαλούν ουρολοιμώξεις. Αποστήματα δημιουργούνται συχνότερα κατά τη διάρκεια του εντόνου παροξυσμού της νόσου ή στη μετεγχειρητική περίοδο.
- *Τοξικό megacolon.* Παρουσιάζεται σε συχνότητα μικρότερη από ό,τι στην ελκώδη κολίτιδα και κυρίως επί προσβολής του παχέος εντέρου.

- *Νεφρικές επιπλοκές.* Ουρολοιμώξεις, υδρονέφρωση, πυελονεφρίτις αποτελούν συχνές επιπλοκές. Σημαντικό ποσοστό ασθενών (20-30%) παρουσιάζει νεφρολιθίαση, για την οποία έχουν ενοχοποιηθεί διάφορα αίτια.
- *Γαστρεντερικός καρκίνος.* Είναι γνωστό ότι ασθενείς με ΝΚ κολίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, σε μικρότερο όμως βαθμό από ασθενείς με ΕΚ. Είναι ενδιαφέρον ότι καρκίνος μπορεί να αναπτυχθεί και σε μη προσβεβλημένα τμήματα του παχέος εντέρου. Ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στο λεπτό έντερο είναι σπάνια και είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από μια απλή στένωση.

2.3. Κλινική εικόνα ΝΚ στην παιδική ηλικία

Στο 35-40% των ασθενών με ΝΚ, η νόσος εμφανίζεται πριν την ενηλικίωση. Αν και η συμπτωματολογία είναι ανάλογη με αυτή της ενηλίκου ζωής με αντίστοιχη εντόπιση της νόσου, η συχνότητα προσβολής των διαφόρων τμημάτων του εντερικού σωλήνα και αντίστοιχα της κλινικής εικόνας διαφέρει στην παιδική ηλικία. Σε παιδικές σειρές, τελική ειλεΐτιδα εμφανίζει το 30%, ειλεοκολίτιδα το 38% και αποκλειστική εντόπιση στο παχύ έντερο το 28% των περιπτώσεων. Προσβολή του πρωκτού ανευρίσκεται στο 25% των παιδιών με ΝΚ, ενώ μεμονωμένη προσβολή του ορθού περιγράφεται στο 5%. Ωστόσο, στην παιδική ηλικία, η κλινική εικόνα της νόσου συχνά επισκιάζεται από εξωεντερικές ή συστηματικές εκδηλώσεις.²⁵

Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί προοδευτικά με μη ειδικά συμπτώματα, όπως ωχρότητα, μεταβολές της διάθεσης, απώλεια βάρους ή καθυστέρηση της ανάπτυξης, με αποτέλεσμα να καθυστερεί η διάγνωσή της, ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 ετών. Άλλωστε η καθυστέρηση της ανάπτυξης και της έναρξης της ήβης αποτελούν το σημαντικότερο γνώρισμα της νόσου στην παιδική ηλικία. Στο 88% των παιδιών με ΝΚ αναφέρεται ελάττωση του ρυθμού ανάπτυξης πριν τεθεί η διάγνωση και στο 42% αυτών προϋπάρχει των εντερικών συμπτωμάτων. Η στασιμότητα της σωματικής ανάπτυξης χαρακτηρίζεται τόσο από καθυστέρηση της γραμμικής αύξησης όσο και από καθυστέρηση της οστικής ηλικίας και της έναρξης της ήβης. Η αιτιολογία της δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και θεωρείται πολυπαραγοντική. Η ανεπαρκής πρόσληψη δομικών συστατικών με την τροφή, λόγω ανορεξίας ή η αποφυγής λήψης τροφής από

το φόβο επίταξης των συμπτωμάτων, η πλημμελής απορρόφηση και οι αυξημένες απώλειες θρεπτικών ουσιών από τον φλεγμαίνοντα εντερικό βλεννογόνο, καθώς και η επίδραση των φαρμάκων, αποτελούν ορισμένες από τις πιθανολογούμενες αιτίες καθυστέρησης της ανάπτυξης στους παιδικούς οργανισμούς, που έχουν αυξημένες ανάγκες, λόγω ταχείας σωματικής ανάπτυξης. Δεν φαίνεται ωστόσο να εμπλέκονται ορμονικοί παράγοντες, δεδομένου του ότι οι τιμές της αυξητικής ορμόνης, της κορτιζόλης και της θυροξίνης είναι φυσιολογικές.^{25,26}

2.4. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της ΕΚ είναι συχνά δύσκολο έργο και αυτό οφείλεται στις πολλές ιδιαιτερότητες της νόσου ανάλογα με την έκταση, την ένταση, τον τρόπο εισβολής και τα προεξάρχοντα κατά περίπτωση συμπτώματα. Η λεπτομερής λήψη του ιστορικού, η αντικειμενική εξέταση, η προσεκτική εκτίμηση της διαδρομής της νόσου δίδουν συνήθως την κατεύθυνση, αλλά η ασφαλής διάγνωση προκύπτει από τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα.

Σε γενικές γραμμές, η διαφορική διάγνωση της ΝΚ περιλαμβάνει τις ίδιες παθήσεις, όπως η ΕΚ. Σε πολλές περιπτώσεις η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων και η βραδεία, ύπουλη διαδρομή τους, έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση. Σε παιδιά, είναι συχνό φαινόμενο η διάγνωση να τίθεται μετά από σκωληκοειδεκτομή στην οποία υποβάλλονται λόγω άλγους στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Ακόμη, πολλές φορές τα συμπτώματα αποδίδονται σε σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, πεπτικό έλκος, χολολιθίαση, εκκολπωματική νόσο του παχέος εντέρου ή και συμφύσεις μετά από εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα. Η φυματίωση του ειλεού και τυφλού μπορεί να δημιουργήσει ιδιαίτερες διαγνωστικές δυσκολίες. Σε περίπτωση παρουσίας μάζας στο δεξιό λαγόνιο βόθρο, θα πρέπει να αποκλεισθούν ο καρκίνος του τυφλού, απόστημα σκωληκοειδούς απόφυσης, γυναικολογική νόσος (όγκοι ή κύστες ωοθηκών), αμοιβάδωμα. Η τελική διάγνωση θα γίνει μετά από συνεκτίμηση του ιστορικού, των κλινικών σημείων, των εργαστηριακών, ακτινολογικών, ενδοσκοπικών και ιστολογικών ευρημάτων. Η διαφορική διάγνωση από άλλες, παρασιτικές, ιογενείς ή μικροβιακές κολίτιδες (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* κ.λπ.) συνήθως δεν είναι δύσκολη και βασίζεται στα ευρήματα της καλλιέργειας κοπράνων.

Σεξουαλικά μεταδιδόμενοι νόσοι μπορεί επίσης να εκδηλώνονται με παρόμοια συμπτωματολογία (AIDS, γονοκοκκική πρωκτίτιδα). Άλλες παθήσεις από τις οποίες θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση είναι: ισχαιμική κολίτιδα, εκκολπωματίτιδα, μετακτινική κολίτιδα, μικροσκοπική και κολλαγονική κολίτιδα, ευερέθιστο έντερο, καρκίνος παχύ εντέρου.^{27,28}

2.5. Αντιμετώπιση^{29,30}

Οι πάσχοντες από ΕΚ και ΝΚ, πρέπει να γνωρίζουν ότι δεν υπάρχει πλήρης και διαβίου θεραπεία, έτσι θα συνυπάρχουν με την νόσο τους σε όλη τους την ζωή. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν πολύ ήπια νόσο με αραιές εξάρσεις, ενώ άλλοι υποφέρουν από πολύ σοβαρά και συχνά επεισόδια, μερικά από τα οποία χρειάζονται νοσοκομειακή αντιμετώπιση ή και χειρουργική. Δυστυχώς δεν μπορούμε να προδιαγράψουμε το μέλλον καθενός αρρώστου ξεχωριστά, μολονότι είναι γνωστό ότι περίπου οι μισοί άρρωστοι διάγουν τόσο ήπια νόσο, που δεν θα χρειαστούν ούτε μια φορά να πάρουν κορτικοειδή στη ζωή τους.

Η συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση της ΕΚ και της ΝΚ επιτυγχάνεται:

- α)** με χορήγηση μιας ή συνδυασμού περισσότερων της μιας, φαρμακευτικών ουσιών,
- β)** με συμπτωματική φαρμακευτική υποστήριξη,
- γ)** με ψυχιατρική υποστήριξη και τέλος,
- δ)** με κατάλληλη από του στόματος ή παρεντερικά, διατροφική υποστήριξη.

Η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΝΕ αφορά κυρίως στους ασθενείς εκείνους στους οποίους η έντονη συντηρητική αγωγή απέτυχε ή ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές και σημεία οξείας κοιλίας (εντερική διάτρηση ή απόφραξη, τοξικό megacolon κλπ). Τέλος ο καρκίνος του παχέος ή λεπτού εντέρου, αποτελεί μία ακόμη ένδειξη χειρουργικής επεμβάσεως. Στη διάρκεια των τελευταίων ετών τονίζεται όλως ιδιαιτέρως ο ρόλος και η σημασία της ιατρικής ομάδας που αντιμετωπίζει τον ασθενή με ΙΦΝΕ, δηλαδή του γαστρεντερολόγου, του χειρουργού (κατά προτίμηση χειρουργού του πεπτικού) και του ψυχιάτρου. Οι αποφάσεις για τους θεραπευτικούς χειρισμούς και (ακόμη περισσότερο) για τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να λαμβάνονται και με την σύμφωνη γνώμη του χειρουργού της ομάδας και μετά από

επαρκή και άρτια επιστημονική τεκμηρίωση. Είναι αυτονόητο ότι ο ασθενής θα πρέπει πάντα να είναι ενήμερος και να υπάρχει η συγκατάθεσή του για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

2.6. Φαρμακευτική θεραπεία

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΕΚ και ΝΚ επιτυγχάνεται με την χρήση των ίδιων φαρμακευτικών παραγόντων, αν και τα δύο νοσήματα φαίνεται να αποτελούν διαφορετικές κλινικές οντότητες με πολλές ομοιότητες, αλλά και διαφορές μεταξύ τους. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει τέσσερις μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων: αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά και φάρμακα της συμπτωματικής αντιμετώπισης. Τελευταία γίνεται μεγάλη προσπάθεια ανεύρεσης νέων φαρμακευτικών προϊόντων, πολλά από τα οποία έχουν δοθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΕΚ και της ΝΚ είναι:

- **Αντιφλεγμονώδη:** (Κορτικοστεροειδή, Σουλφασαλαζίνη, ανάλογα σουλφασαλαζίνης).
- **Αντιβιοτικά:** (Tobramycin, Ciprofloxacin, Μετρονιδαζόλη, Ορνιδαζόλη).
- **Ανοσοκατασταλτικά–Ανοσοτροποποιητικά:**(Αζαθειοπρίνη, 6/μερκαπτοπουρίνη, κυκλοσπορίνη, Infliximab /remicade, Adalimumab/ Humira).
- **Φάρμακα συμπτωματικής αντιμετώπισης:** (Αντιδιαρροϊκά, σπασμολυτικά, αναλγητικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ, χολεστυραμίνη /χορηγούνται με προσοχή).

Με βάση διάφορες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, η βαρύτητα της προσβολής χαρακτηρίζεται ως ήπια, μέτρια ή βαριά. Ο διαχωρισμός αυτός έχει μεγάλη σημασία αφού ο τρόπος θεραπείας και η δοσολογία των φαρμάκων καθορίζεται από την βαρύτητα της προσβολής. Οι άρρωστοι με ήπια μορφή της νόσου παρουσιάζουν διάρροια (κενώσεις λιγότερες από 5 το 24ωρο) με πρόσμιξη αίματος και βλέννας. Τα κόπρανα είναι φυσιολογικά ή ημισχηματισμένα. Υπάρχει τεινεσμός και κοιλιακά άλγη. Οι άρρωστοι με μέτριας βαρύτητας νόσο έχουν συχνές διαρροϊκές κενώσεις που είναι

σχεδόν πάντα αιματηρές. Ο πόνος στην κοιλιά και η ευαισθησία υπάρχουν αλλά δεν είναι πολύ έντονοι. Η βαριά προσβολή χαρακτηρίζεται από πολλές αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις, αναιμία, πτώση της πίεσεως, απώλεια βάρους, διατροφικά ελλείμματα και κοιλιακό πόνο. Στους περισσότερους ασθενείς ΕΚ η νόσος αντιμετωπίζεται με την χορήγηση φαρμάκων από του στόματος ή παρεντερικά για διάστημα μερικών εβδομάδων. Μετά την επίτευξη ύφεσης των συμπτωμάτων της νόσου ενδείκνυται η επ' αόριστον (συνήθως εφ' όρου ζωής) χορήγηση μεσαλαζίνης (Salofalk, Asacol) από του στόματος για την αποφυγή της υποτροπής της νόσου.

Τα φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι τα ακόλουθα:

- Κορτιζόνη δηλαδή Πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στην οξεία φάση για τον έλεγχο της φλεγμονής. Χρησιμοποιούνται υπό μορφή δισκίων, υποκλυσμών ή ενδοφλέβιων ενέσεων. Οι βαριές προσβολές χρειάζονται νοσηλεία στο νοσοκομείο. Η κυκλοσπορίνη είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται σε βαριές περιπτώσεις στις οποίες απέτυχε η χορήγηση κορτιζόνης. Υπάρχει ένα είδος κορτιζόνης (butezonide, budocol, budenofalk) το οποίο αδρανοποιείται ταχύτατα και επομένως έχει πολύ λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με τα άλλα είδη κορτιζόνης.
- Μεσαλαζίνη, η οποία χορηγείται τόσο στην οξεία προσβολή, όσο και ως θεραπεία συντηρήσεως. Χορηγείται από του στόματος καθώς και υπό μορφή υποκλυσμών και υποθέτων.
- Αζαθειοπρίνη. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με χρόνια ενεργό νόσο, που απαιτεί για την αντιμετώπισή της συνεχή χορήγηση κορτιζόνης για μακρό διάστημα.

Η θεραπεία της ΝΚ παρουσιάζει σημαντικές δυσχέρειες στον καθορισμό μιας συγκεκριμένης θεραπευτικής στρατηγικής, λόγω του πολύπλοκου των κλινικών του εκδηλώσεων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση της ίδιας περιπτώσεως από διαφορετικούς ιατρούς, πράγμα που επαληθεύεται στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι θεραπευτικές προσπάθειες αποβλέπουν κατά πρώτο λόγο στην συμπτωματική ανακούφιση του αρρώστου και κατά δεύτερο λόγο στην αποκατάσταση των διαταραγμένων εργαστηριακών εξετάσεων και την διατήρηση της ύφεσης.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη ΝΚ είναι:

- Κορτιζόνη
- Αζαθειοπρίνη
- Μεσαλαζίνη
- Αντιβιοτικά (Flagyl, ciproxin, Betiral) για τον έλεγχο των λοιμώξεων
- Infliximab (Remicade)
- Adalimumab/ Humira)
- Ειδικές (εντερικές) δίαιτες.

2.7. Χειρουργική αντιμετώπιση

Υπάρχουν ορισμένες απόλυτες ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης. Στην ΕΚ, σε όλες τις περιπτώσεις, η χειρουργική επέμβαση που διενεργείται είναι η ολική κολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Αυτό σημαίνει ότι ενώνεται το λεπτό έντερο με τον πρωκτό. Οι περιπτώσεις όπου γίνεται μόνιμη ειλεοστομία (παρά φύση έδρα) είναι πλέον σπάνιες. Ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση σε τοξικό megacolon, δηλαδή σε οξεία προσβολή που δεν αντιμετωπίζεται με συντηρητικά μέσα και κινδυνεύει άμεσα η ζωή του ασθενή, σε χρόνια νόσο που δεν υφίσταται με φαρμακευτική αγωγή ή χρειάζεται συνεχώς λήψη μεγάλων δόσεων κορτιζόνης και στις περιπτώσεις ανάπτυξης καρκίνου. Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1970, η θνητότητα της επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης της βαριάς ελκώδους κολίτιδας ήταν σημαντική (ποσοστό 20%), ενώ σήμερα δεν υπερβαίνει το 2%. Η εντυπωσιακή αυτή μεταβολή κατά τα τελευταία χρόνια οφείλεται κυρίως στη θέσπιση σαφών κριτηρίων διακοπής της συντηρητικής αντιμετώπισης της βαριάς νόσου, υπέρ της έγκαιρης χειρουργικής αντιμετώπισης.

Στη ΝΚ, όταν η εγχείρηση είναι αναπόφευκτη, γενικός κανόνας είναι να αφαιρεθεί όσο το δυνατόν λιγότερο-μικρότερο τμήμα εντέρου. Ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση σε απόστημα, πρωκτική νόσο (ραγάδα), στένωση, συρίγγιο.²⁹⁻³²

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

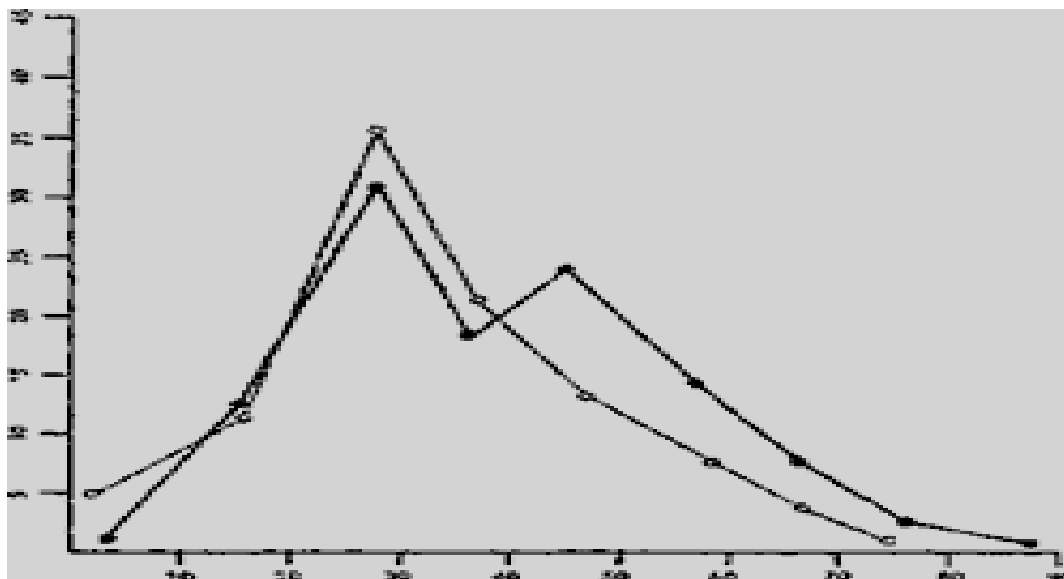
Η επιδημιολογική μελέτη των ΙΦΝΕ υπηρετεί τρεις σκοπούς. Επιτρέπει την εκτίμηση του μεγέθους του προβλήματος στην κοινωνία, των μεταβολών της συχνότητας της νόσου και των συσχετίσεων με συγκεκριμένους παράγοντες του περιβάλλοντος και μπορεί να αποκαλύψει στοιχεία για την αιτιολογία της ΕΚ και της ΝΚ που είναι άγνωστα προς το παρόν.

Η συχνότητα της ΕΚ και της ΝΚ διαφέρει στις διάφορες περιοχές του πλανήτη. Η επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται μεταξύ 4-14 νέων περιπτώσεων/100.000 πληθυσμού κάθε χρόνο και της ΝΚ από 1-10/ 100.000πληθυσμού. Και οι δύο παθήσεις είναι συχνότερες στους λευκούς παρά στους μαύρους και ιδιαίτέρως συχνές στους Εβραίους.^{33,34}

3.1. Παράγοντες που επιδρούν στην επίπτωση και τον επιπολασμό της ΙΦΝΕ³⁴⁻³⁸

3.1.1. Ηλικία και φύλο

Τόσο η ΕΚ όσο και η ΝΚ προσβάλλουν κυρίως άτομα νεαρής ηλικίας και των δύο φύλων. Από ανάλυση επιδημιολογιών μελετών προκύπτει ότι ενώ παλαιότερα η ΙΦΝΕ ήταν συχνότερη στις γυναίκες, τελευταίως συμβαίνει το αντίθετο. Η μεταβολή αυτή αποδίδεται στην αύξηση του ποσοστού των καπνιστριών. Στις μελέτες που έχουν γίνει στον ελληνικό πληθυσμό παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα προσβολής των ανδρών και στις δύο νόσους (**Σχήμα 1**).³⁹



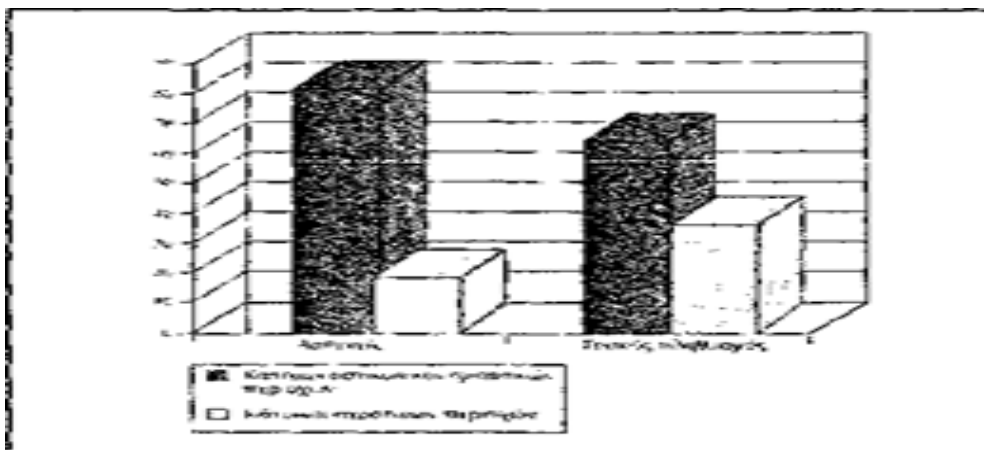
Σχήμα 1: Γραφική παράσταση της ηλικίας εισβολής της ελκώδους κολίτιδας στους 100 άνδρες και τις 95 γυναίκες³⁹

Η ΙΦΝΕ προσβάλλει το ίδιο και τα δύο φύλα. Στις γυναίκες με ΕΚ παρατηρήθηκε ότι κατά την εγκυμοσύνη ή μετά τον τοκετό υπάρχει έξαρση της νόσου σε ποσοστό 30% όταν η νόσος βρισκόταν σε ύφεση και περίπου 60% όταν ήταν σε αυτές εν ενεργεία πριν την εγκυμοσύνη. Αυτόματη αποβολή του εμβρύου επέρχεται σε 10% περίπου των γυναικών που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα.^{36,39}

3.1.2. Οικονομικό - κοινωνικό επίπεδο

Τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης στη συχνότητα των ΙΦΝΕ αλληλοσυγκρούονται. Στην Ελλάδα φαίνεται ότι η ΕΚ είναι συχνότερη στα οικονομικώς ισχυρότερα και μορφωτικούς ανώτερα στρώματα του πληθυσμού. Σε ό,τι αφορά τον τόπο διαμονής, διαπιστώνεται ότι η νόσος προσβάλλει συχνότερα τους κατοίκους των πόλεων, παρά τον αγροτικό πληθυσμό. Σε παλαιότερη μελέτη από την Ελλάδα, το 81% των πασχόντων που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν κάτοικοι αστικής ή ημιαστικής περιοχής (το αντίστοιχο ποσοστό του γενικού πληθυσμού ήταν 64%).^{39,40}

Στην Κρήτη, επιβεβαιώθηκε ότι η νόσος προσβάλλει κυρίως τους κατοίκους αστικών κέντρων και άτομα με υψηλό μορφωτικό επίπεδο, (**Σχήμα 2**).³⁹ Στη μελέτη της Ηπείρου (1991) διαπιστώθηκε επίσης η προτίμηση της νόσου για τους κατοίκους των αστικών κέντρων.⁴⁰



Σχήμα 2: Τόπος διαμονής των ασθενών σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, από νομό Ηρακλείου την τετραετία 1990-93³⁹

Οι κοινωνικές συνήθειες και ο τρόπος ζωής των Ελλήνων ασθενών με ΙΦΝΕ, έχουν αποτελέσει και αποτελούν πεδίο μελέτης. Οι κυριότεροι τομείς αφορούν στη διαμονή, στην εκπαίδευση, στη διατροφή και στις συνήθειες της καθημερινής ζωής. Για τη διατροφή και τις συνήθειες της καθημερινής ζωής πριν και μετά τη νόσηση δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία, ενώ για τη διαμονή και την εκπαίδευση υπάρχουν στοιχεία από μελέτες οι οποίες όμως δεν είναι επικεντρωμένες και σχεδιασμένες ειδικά για τη μελέτη των παραγόντων αυτών. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΝΕ μένει σε αστικά κέντρα (55-90%), ενώ ακολουθούν τα ημιαστικά κέντρα (9-12%) και οι αγροτικές περιοχές (1-32%). Το επίπεδο εκπαίδευσης των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι υψηλό (ανώτερη ή ανώτατη), ενώ σε μια μελέτη δεν διαπιστώθηκε ιδιαίτερη διαφορά σε σχέση με το επίπεδο μόρφωσης του γενικού πληθυσμού.⁴⁰⁻⁴³

3.1.3. Διαιτητικοί - Διατροφικοί παράγοντες

Αν και πάρα πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για τον ρόλο της δίαιτας στην ΙΦΝΕ, τα τελικά αποτελέσματα δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένα. Κάποια προβλήματα προκύπτουν από τη δυσκολία της αναλυτικής καταγραφής της δίαιτας. Σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων οι διαιτητικές συνήθειες έρχονται ως αναμνηστικές συνήθειες και όχι ως προοπτική παρακολούθηση της προ-νοσήσεως δίαιτας. Αν και έχει δειχθεί πως η παρούσα δίαιτα ενός ασθενούς μοιάζει πολύ με την δίαιτα προ της νοσήσεως, υπάρχει πάντα το πιθανό σφάλμα εσφαλμένης καταγραφής λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς

τροποποιούν συχνά από μόνοι, τη διαίτά τους μετά την έναρξη της πάθησής τους. Ο **Πίνακας 2** δείχνει τις τροφές και την πιθανή συσχέτισή τους ή όχι με την ΕΚ και την ΝΚ.^{44,45}

Πίνακας 2. Τροφές και η πιθανή συσχέτισή τους ή όχι με την ΕΚ και τη ΝΚ³⁹⁻⁴³

Διαιτητικός παράγων	Νόσος Crohn	Ελκώδης κολίτιδα
Ευαισθησία στο γάλα δεδομένα*	Ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή
Θηλασμός	Ασταθή δεδομένα	Ασταθή δεδομένα**
Υψηλή κατανάλωση κίνδυνος επεξεργασμένης ζάχαρης	Αυξημένος κίνδυνος?	Μη αυξημένος
Χαμηλή κατανάλωση κίνδυνος? φρούτων και λαχανικών	Αυξημένος κίνδυνος?	Αυξημένος
Φυτικές ίνες	Ασταθή δεδομένα	Ασταθή δεδομένα
Δημητριακά	Ασταθή δεδομένα	Ασταθή δεδομένα
Fast food	Ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα
Λιπαρά οξέα	Ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα
Καφές	Ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα
Αλκοόλ κίνδυνος	Μη αυξημένος κίνδυνος	Μη αυξημένος
Αλλεργία σε τροφές	Ασθενή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα
Προσθετικά ή συντηρητικά τροφών	Ανεπαρκή δεδομένα	Ασταθή δεδομένα
Οδοντόκρεμα	Χωρίς επίδραση	Χωρίς επίδραση
Νερό καθαρό	Ανεπαρκή δεδομένα	Ανεπαρκή δεδομένα

*Ανεπαρκή δεδομένα = Μικρός αριθμός μελετών

**Ασταθή δεδομένα = Αντικρουόμενες μελέτες

3.2. Ποιότητα ζωής ασθενών με ΙΦΝΕ

Είναι γνωστό ότι οι χρόνιες νόσοι δημιουργούν προβλήματα στην καθημερινή ζωή του πάσχοντος, επηρεάζοντας την οικογενειακή του κατάσταση, τη συναισθηματική και κοινωνική του ζωή και πολλές άλλες παραμέτρους τις καθημερινότητας. Η επίδραση αυτή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως:

- παράγοντες ανεξάρτητοι της βαρύτητας της νόσου και της ποιότητας των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας, αλλά σχετικοί με την προσωπικότητα του ασθενούς (ηλικία, φύλο, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, στάση απέναντι στην νόσο)
- παράγοντες που σχετίζονται άμεσα με τη νόσο (βαρύτητα νόσου, συχνότητα υποτροπών, φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία) και τέλος
- η θεραπεία που εφαρμόζεται, η περίθαλψη που χορηγείται, και η επίδρασή τους στην ζωή του ασθενούς.

Οι ΙΦΝΕ χαρακτηρίζονται από εξάρσεις και υφέσεις κατά τη διαδρομή τους, των οποίων η επίδραση στην ζωή των ασθενών είναι άμεση. Η παραδοσιακή εκτίμηση της βαρύτητας των ΙΦΝΕ δεν συμπεριλαμβάνει την άποψη του ασθενούς για την νόσο του και την συνολική επίδραση της νόσου στην υγεία του. Είναι προφανές ότι η γενικότερη κατάσταση της υγείας του ασθενούς δεν καθορίζεται μόνο από τη βαρύτητα και την ενεργότητα της νόσου που μετρώνται παραδοσιακά κατά την κλινική εκτίμηση της πάθησης, αλλά επίσης και από τους σημαντικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω, δηλαδή την ψυχολογική κατάσταση, την επαγγελματική, κοινωνική και ερωτική ζωή, πολιτιστικές και άλλες ιδεολογίες, και κυρίως τις επιπλοκές και παρενέργειες της θεραπείας. Μια περίθαλψη η οποία είναι αποκλειστικά προσανατολισμένη στην κλινική μόνο πλευρά της νόσου και δεν λαμβάνει υπόψη της τους παράγοντες αυτούς είναι εκ των πραγμάτων μια ελλιπής περίθαλψη.^{46,47}

3.3. Διεθνή Δεδομένα

Υποστηρίζεται από πολλούς ότι οι ΙΦΝΕ είναι σπανιότερες στη Νότια Ευρώπη παρά στις βόρειες χώρες . Μελέτη των τάσεων της επιπτώσεως των ΙΦΝΕ εντός μιας συγκεκριμένης γεωγραφικής περιοχής, είναι χρήσιμη για την εκτίμηση των

περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου. Η επίπτωση της ΕΚ έχει αυξηθεί σε ορισμένες χώρες, όπως η Ιρλανδία, ενώ παραμένει σταθερή σε άλλες, όπως η Βρετανία και η Δανία. Στη Σουηδία παρατηρήθηκε μια σταθερή τάση ανόδου από το 1963 μέχρι το 1987. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν σταθερή αύξηση της επίπτωσης της ΝΚ. Στη Δανία παρατηρήθηκε εξαπλασιασμός της επίπτωσης της ΝΚ από το 1962 έως το 1987, ενώ η επίπτωση της ΕΚ παραμένει σταθερή.^{5,10}

Σε ευρωπαϊκή μελέτη στην οποία μετείχαν 20 κέντρα μεταξύ των οποίων και οι Γαστρεντερολογικές Κλινικές των Πανεπιστημίων Κρήτης και Ιωαννίνων, τα κυριότερα ευρήματα ήταν η πολύ χαμηλή συχνότητα της ΝΚ στη νότιο Πορτογαλία και στην περιοχή των Ιωαννίνων. Η διαφορά συχνότητας της ΕΚ μεταξύ Βορείου και Νοτίου Ευρώπης ήταν μικρότερη από την αναμενόμενη, γεγονός που φαίνεται ότι αντανακλά η πρόσφατη αύξηση της συχνότητας των ΙΦΝΕ στη Νότιο Ευρώπη και η σταθεροποίησή της στις χώρες της Βορείου Ευρώπης.⁴⁸

Περιοχές με υψηλή επίπτωση της ΕΚ και της ΝΚ είναι η Αγγλία, η Βόρεια Ευρώπη, οι ΗΠΑ και η Αυστραλία. Στις βιομηχανοποιημένες χώρες της δύσης η επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται από 3-15 νέες περιπτώσεις / 100.000 κατοίκους το χρόνο και ο επιπολασμός από 50-80 περιπτώσεις /100.000 πληθυσμού το χρόνο αντίστοιχα, ενώ η ΝΚ κυμαίνεται γύρω στις 5 νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού το χρόνο και ο επιπολασμός φτάνει στις 50 περιπτώσεις/ 100.000 πληθυσμού αντίστοιχα.⁴⁹

Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 1.000.000 άτομα πάσχουν από ΕΚ ή ΝΚ. Ειδικότερα, η συχνότητα της ΕΚ υπολογίζεται σε 6/100.000 κατοίκους ανά έτος, ενώ η ΝΚ σε 2/100.000 κατοίκους με αυξητικές τάσεις. Θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΙΦΝΕ είναι δυνατόν να υπάρχει στο 17% των ασθενών.⁵⁰

Επίσης έχει βρεθεί ότι μετανάστες από χώρες με χαμηλή επίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου, όταν βρεθούν σε χώρες με υψηλή επίπτωση, υπόκεινται στους ίδιους κινδύνους με εκείνους που υπάρχουν στις χώρες αυτές, εφόσον ακολουθούν τον ίδιο τρόπο ζωής και διατροφής. Επίσης είναι γνωστή η συσχέτιση αδενώματος-καρκινώματος στη ΝΚ και την ΕΚ. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με καρκίνο παχύ εντέρου κινδυνεύουν 3 φορές περισσότερο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.⁵¹

3.4. Ελληνικά Δεδομένα

Συστηματικές προσπάθειες επιδημιολογικής μελέτης και καταγραφής ξεκίνησαν το 1977 και εντάθηκαν την τελευταία δεκαπενταετία. Όλες οι μελέτες, εκτός από δύο, είναι αναδρομικές και το χρονικό εύρος μελέτης δεν ξεπερνά στις περισσότερες τη δεκαετία. Από τις πιο μακροχρόνιες σε διάρκεια μελέτες είναι αυτές που πραγματοποιήθηκαν σε Κρήτη, Αθήνα και Ήπειρο, η τελευταία με τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια των 19 ετών (1981-1999) (Πίνακας 3).^{40-43,52-54}

Πίνακας 3: Επιδημιολογικές μελέτες μεγαλύτερη σε διάρκεια για την ΙΦΝΕ (Κρήτη, Αθήνα, Ήπειρο) στην Ελλάδα^{40-43,52-60}

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ	ΠΕΡΙΟΧΗ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΕΤΟΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ
Μανούσος	Κρήτη	Ηράκλειο	1996	1990-1994	Προοπτική	Δημοσίευση
Κουλεντάκη	Κρήτη	Κρήτη	1999	Άγνωστη	Αναδρομική	Δημοσίευση
Τσιάνος	Ιωάννινα	Ιωάννινα	1994	1982-1991	Αναδρομική	Δημοσίευση
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	Αθήνα	1998	1978-1993	Αναδρομική	Δημοσίευση
Εμμανουήλ	Αθήνα	Αθήνα	1998	1977-1983	Αναδρομική	Δημοσίευση
Ζευγολάτης	Αθήνα	Αθήνα	1969	Άγνωστη	Αναδρομική	Περίληψη
Μοσχούτης	Αθήνα	Αθήνα	1969	Άγνωστη	Αναδρομική	Περίληψη
Μανούσος	Αθήνα	Αθήνα	1989	1977-1983	Αναδρομική	Δημοσίευση
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	Αθήνα	1988	1977-1985	Αναδρομική	Περίληψη
Μανούσος	Κρήτη	Ηράκλειο	1992	1990-1991	Αναδρομική	Περίληψη
Μασσαλάς	Ιωάννινα	Ιωάννινα	1991	1983-1990	Αναδρομική	Περίληψη
Μανούσος	Κρήτη	Ηράκλειο	1991	1990-1991	Αναδρομική	Περίληψη
Νταλέκος	Ιωάννινα	Ιωάννινα	1994	1982-1991	Αναδρομική	Περίληψη
Κητής	Θεσσαλονίκη	Θεσσαλονίκη	1994	1987-1993	Αναδρομική	Περίληψη
Λαδάς	Κεντρική Ελλάδα	Κεντρική Ελλάδα	1995	1990-1994	Προοπτική	Περίληψη
Τσιάνος	Ιωάννινα	ΒΔ Ελλάδα	1987	1981-1987	Αναδρομική	Περίληψη
Τσιάνος	Ιωάννινα	ΒΔ Ελλάδα	1999	1981-1987	Αναδρομική	Περίληψη
Τσιάνος	Ιωάννινα	ΒΔ Ελλάδα	1999	1981-1987	Προοπτική	Δημοσίευση

Επιδημιολογικές μελέτες στην Ελλάδα έχουν δείξει ότι η επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται από 4-11 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους το χρόνο (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 4: Αριθμός ασθενών στις επιδημιολογικές μελέτες της ΙΦΝΕ(ΕΚ, ΝΚ, ΑΚ) στην Ελλάδα, μεγαλύτερη σε διάρκεια για την (Κρήτη, Αθήνα, Ήπειρο) ^{40-43,52-60}

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ	ΕΤΟΣ	ΕΚ	ΝΚ	ΑΚ	ΣΥΝΟΛΟ
Μανούσος	Κρήτη	1996	0	37	0	37
Κουλεντάκη	Κρήτη	1999	412	0	0	412
Τσιάνος	Ιωάννινα	1994	61	5	0	66
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	1998	413	0	0	413
Εμμανουήλ	Αθήνα	1998	205	0	0	205
Ζευγολάτης	Αθήνα	1969	181	0	0	181
Μοσχούτης	Αθήνα	1969	84	0	0	84
Μανούσος	Αθήνα	1989	217	0	0	217
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	1988	0	129	0	129
Μανούσος	Κρήτη	1992	61	27	9	97
Μασσαλάς	Ιωάννινα	1991	114	0	0	114
Μανούσος	Κρήτη	1991	72	19	0	91
Νταλέκος	Ιωάννινα	1994	77	8	0	85
Κητής	Θεσσαλονίκη	1994	101	52	6	159
Λαδάς	Κεντρική Ελλάδα	1995	0	2	0	2
Τσιάνος	Ιωάννινα	1987	31	0	0	31
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	334	43	23	400
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	358	47	25	430

3.5. Επιπολασμός της ΕΚ

Ο επιπολασμός της ΕΚ ποικίλλει σύμφωνα με τις μελέτες των διαφόρων κέντρων. Οι αριθμοί που έχουν δημοσιευθεί και ανακοινωθεί κατά καιρούς κυμαίνονται από 21/105 κατοίκους μέχρι και 75/105 κατοίκους (Πίνακας 5).^{39-43,52-60}

Πίνακας 5. Επιπολασμός της ΕΚ στην Ελλάδα ανά συγγραφέα σε απόλυτους αριθμούς ασθενών (αριστερή στήλη) και ανά 10⁵ κατοίκους (δεξιά στήλη)

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΕΚ	ΕΠΙΠΟΛ.ΕΚ
Κουλεντάκη	1999	412	75
Μανούσος	1992	61	23,6
Μασσαλάς	1991	114	43,5
Μανούσος	1991	72	28
Νταλέκος	1994	77	49
Τσιάνος	1987	31	21
Τσιάνος	1999	334	69
Τσιάνος	1999	358	70

Οι δυσκολίες εκτίμησης του πραγματικού επιπολασμού της ΕΚ οφείλονται σε διάφορους λόγους και οι αριθμοί που αναφέρθηκαν είναι από μελέτες νοσοκομειακού και γενικού πληθυσμού, στη συντριπτική τους πλειονότητα αναδρομικές, και προέρχονται κυρίως από «κλειστές» γεωγραφικά και ιατρικά περιοχές (Ηπειρο, Κρήτη). Υπάρχει η γενική αίσθηση πως ο επιπολασμός της ΕΚ αυξάνει με την πάροδο των ετών λόγω της καλύτερης καταγραφής, της ιδιαίτερα χαμηλής θνητότητας αλλά και της διατήρησης στη ζωή της πλειονότητας της 1ης γενιάς ασθενών που διαγνώστηκαν από τη δεκαετία του '60 και μετέπειτα.^{40-42,52-55}

3.6. Επιπολασμός της ΝΚ

Ο επιπολασμός της ΝΚ αναφέρεται στις διάφορες μελέτες από 5,1-10,5/105 κατοίκους και προέρχεται από μελέτες κλειστών περιοχών (Πίνακας 6). Τα προβλήματα της μελέτης του επιπολασμού της ΝΚ είναι τα ίδια με αυτά της ΕΚ με το επιπρόσθετο γεγονός του μικρότερου αριθμού ασθενών με ΝΚ σε επίπεδο τέτοιο που η προσθήκη ή η απώλεια 1 ασθενούς να μεταβάλλει κατά σημαντικό βαθμό το συνολικό τελικό ποσοστό.

Πίνακας 6. Επιπολασμός της ΝΚ στην Ελλάδα ανά συγγραφέα σε απόλυτους αριθμούς ασθενών (αριστερή στήλη) και ανά 10⁵ κατοίκους^{39-43,52-60}

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	NC	ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ NC
Μανούσος	1991	19	7,3
Μανούσος	1992	27	10,5
Νταλέκος	1994	8	5,1
Τσιάνος	1999	41	8,9
Τσιάνος	1999	47	9

3.7. Επιπολασμός της ΑΚ

Είναι δύσκολη η παρουσίαση ποσοστών επιπολασμού για την ΑΚ. Εκτός από τις δυσκολίες που αναφέρθηκαν για την ΕΚ και τη ΝΚ προστίθεται το γεγονός πως η διάγνωση της ΑΚ απαιτεί γαστρεντερολογική και παθολογοανατομική εμπειρία και μακρόχρονη αναμονή καθώς σημαντικό ποσοστό της ΑΚ μεταπίπτει στην πορεία του χρόνου στη διαγνωστική κατηγορία της ΝΚ ή της ΕΚ. Η μοναδική αναδρομική μελέτη 17 ετών με 484 ασθενείς παρουσιάζει επιπολασμό ΑΚ κολίτιδας 4,8/105 κατοίκους, ποσοστό σχεδόν μισό από τον επιπολασμό της ΝΚ για την ίδια περιοχή.

3.8. Επίπτωση της ΕΚ

Η ετήσια επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται από 4- 11,2/105 κατοίκους στις διάφορες μελέτες (**Πίνακας 7**). Οι αντιπροσωπευτικότερος ίσως αριθμός που υποστηρίζεται από τις περισσότερες μελέτες είναι γύρω στο 5/105 κατοίκους και προέρχεται από τις κλειστές περιοχές μελέτης (ΒΔ Ελλάδα, Κρήτη).

Πίνακας 7: Επίπτωση της ΕΚ στην Ελλάδα ανά 10^5 κατοίκους ^{39-43,52-60}

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΕΚ
Μανούσος	1996	8,9
Τσιάνος	1994	4
Μανούσος	1992	5,4
Μανούσος	1991	5,4
Νταλέκος	1994	4,5
Λαδάς	1995	11,2
Τσιάνος	1999	4,2
Τσιάνος	1999	4,3

3.9. Επίπτωση της ΝΚ

Η ετήσια επίπτωση της ΝΚ κυμαίνεται από 0, 3-3/105 κατοίκους με εντυπωσιακή διαφορά μεταξύ Ιωαννίνων και Κρήτης όπου σε 7 μελέτες (**Πίνακας 8**) η Κρήτη ή το Ηράκλειο φαίνεται να έχουν 4πλάσια ποσοστά (από 2-3/105 κατοίκους) σε σχέση με τα Ιωάννινα αλλά και ολόκληρη τη ΒΔ και Κεντρική Ελλάδα (0,3-0,55/105 κατοίκους). Είναι μια διαφορά η οποία έχει επισημανθεί εδώ και πολλά χρόνια από τους καθηγητές Τσιάνο και Μανούσο και χρειάζεται προσεκτική μελέτη και παρακολούθηση τα επόμενα χρόνια. ^{40-42,52-55}

Πίνακας 8: Επίπτωση της ΝΚ στην Ελλάδα ανά 105 κατοίκους^{39-43,52-60}

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΝΚ
Μανούσος	1996	3
Τσιάνος	1994	0.3
Μανούσος	1992	2,5
Μανούσος	1991	1.9
Νταλέκος	1994	0.43
Τσιάνος	1999	0.3
Τσιάνος	1999	0.55

3.10. Επίπτωση της ΑΚ

Είναι μια ιδιαίτερα δύσκολη επιδημιολογική παράμετρος που πραγματικά προβληματίζει εάν θα πρέπει να προσμετράτε με τον ετήσιο ή τον επταετή ή δεκαετή χαρακτήρα καθώς η διάγνωση της ΑΚ είναι ιδιαίτερα επισφαλής κατά την έναρξη.

Οι δύο μελέτες που καταγράφουν την ετήσια επίπτωση της ΑΚ δίνουν το ποσοστό 0,4/105 για την περιοχή του Ηρακλείου¹⁶ και 0,29/105 για τη Βορειοδυτική Ελλάδα²⁴ (Πίνακα 9). Χρειάζεται όμως ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των αριθμητικών αυτών δεδομένων.^{40-42,52-60}

Πίνακας 9: Επίπτωση της ΑΚ στην Ελλάδα ανά 10⁵ κατοίκους^{39-43,52-60}

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΑΚ
Μανούσος	1992	0,4
Τσιάνος	1999	0,2
Τσιάνος	1999	0,3

3.11. Η αναλογία ΕΚ:ΝΚ

Η αναλογία ΕΚ:ΝΚ, χωρίς να είναι μια ευρέως αποδεκτή επιδημιολογική παράμετρος, μας δείχνει το χάσμα και τις διαχρονικές μεταβολές που υφίσταται όσον αφορά κυρίως ο επιπολασμός των δυο νόσων.

Η αναλογία ΕΚ:ΝΚ έχει κυμανθεί από σχεδόν 2:1 έως 12:1 σε διάφορες μελέτες (Πίνακας 10). Η διαχρονική παρακολούθηση της αναλογίας ΕΚ:ΝΚ στο Ηράκλειο και στη Βορειοδυτική Ελλάδα δείχνει σαφή μείωση του χάσματος μεταξύ των δύο παθήσεων το οποίο στην περιοχή της Κρήτης φαίνεται να σταθεροποιείται στο 3.8 :1 ενώ στη Βορειοδυτική Ελλάδα στο 8:1 υπέρ της ΕΚ.^{40-42,52-60}

Πίνακας 10. Η αναλογία ΕΚ/ΝΚ στην Ελλάδα^{39-43,52-60}

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ	ΕΤΟΣ	ΕΚ/NC
Κουλεντάκη	Κρήτη	1999	12.0/1
Μανούσος	Κρήτη	1992	2.25/1
Μανούσος	Κρήτη	1991	3.8/1
Νταλέκος	Ιωάννινα	1994	10.0/1
Κητής	Θεσσαλονίκη	1994	1.9/1
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	8.0/1
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	8.0/1

3.12. Η αναλογία φύλων στην ΙΦΝΕ

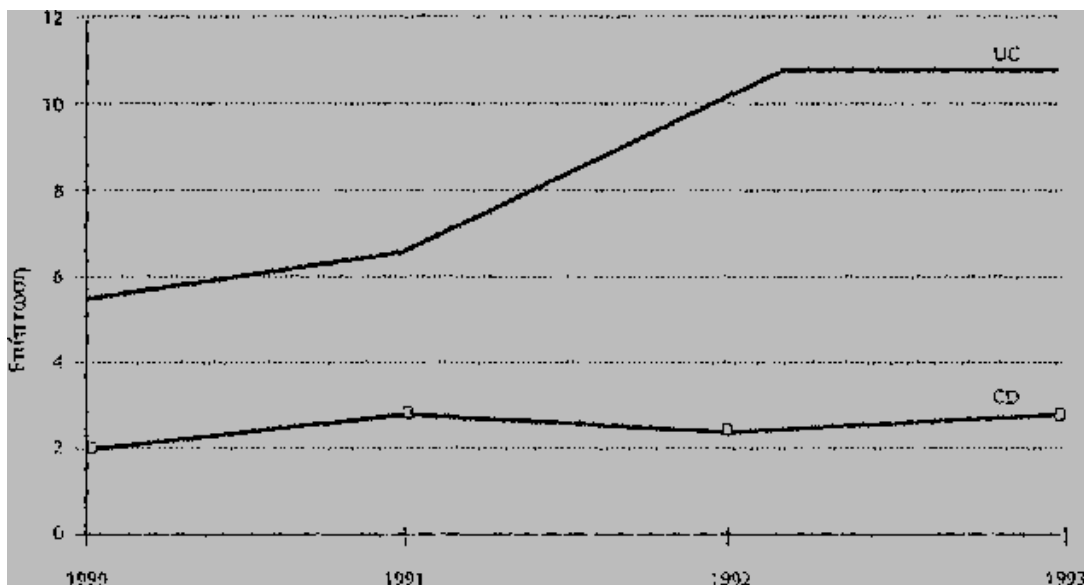
Η αναλογία φύλων στην ΙΦΝΕ είναι στις περισσότερες υπάρχουσες μελέτες υπέρ των ανδρών (Πίνακας 11). Σε δύο μελέτες η αναλογία των δύο φύλων ήταν η ίδια ενώ σε μια μελέτη οι γυναίκες υπερείχαν ελαφρά των ανδρών. Γενικά θα μπορούσαμε να πούμε πως η αναλογία των φύλων στην ΙΦΝΕ κυμαίνεται από 1:1 μέχρι 2,4:1

(επικρατέστερη η τιμή από 1,2-1,6:1) με υπεροχή των ανδρών. Οι αναλογίες αυτές τηρούνται τόσο για την ΕΚ όσο και για τη ΝC και την ΑΚ και φαίνεται πως παραμένουν σταθερές την τελευταία 20ετία.⁵²⁻⁵⁶

Πίνακας 11: Η αναλογία ανδρών-γυναικών με ΙΦΝΕ στην Ελλάδα^{39-43,52-60}

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ	ΕΤΟΣ	Α/Θ
Μανούσος	Κρήτη	1996	2.4/1
Κουλεντάκη	Κρήτη	1999	1.25/1
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	1998	1.14/1
Ζευγολάτης	Αθήνα	1969	1.0/1
Μοσχούτης	Αθήνα	1969	1.0/1
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	1988	1.6/1
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	2.0/1
Κατσάνος	Ιωάννινα	1999	2.0/1

Προοπτική μελέτη στη χώρα μας δείχνει ότι στον σταθερό πληθυσμό του νομού Ηρακλείου Κρήτης (263.000 κάτοικοι) στην πενταετία 1990-1994, η μέση ετήσια επίπτωση της ΕΚ ήταν 8,9 περιστατικά /100.000 πληθυσμού, η σχέση ανδρών - γυναικών ήταν 1,8:1, η πλειονότητα των ασθενών ήταν τέως καπνιστές και το 1/3 δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Κληρονομικό ιστορικό ΙΦΝΕ υπήρχε σε 8,9% των ασθενών (Σχήμα 1).^{39-43,52-60}



Σχήμα 1: Επίπτωση ΕΚ και ΝΚ στο νομό Ηρακλείου την τετραετία 1990-94^{39-43,52-60}

Σχετικά με τη ΝΚ, η μέση ετήσια επίπτωση ήταν 3 περιπτώσεις /100.000 πληθυσμού, η σχέση ανδρών - γυναικών 2,4:1. Η νόσος ήταν συχνότερη στους καπνιστές, στις αστικές περιοχές και σε άτομα με υψηλό μορφωτικό επίπεδο (Manousos 1996β). Στην αναδρομική μελέτη της Ηπείρου (Τσιάνος 1994) διαπιστώθηκε τάση αύξησης της συχνότητας της ΕΚ στο επίπεδο 4,8 νέων περιπτώσεων ετησίως ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ η επίπτωση της ΝΚ ήταν εξαιρετικά χαμηλή (το 1/12 της επίπτωσης της ΕΚ). Οι αριθμοί αυτοί για την ΕΚ βρίσκονται στο επίπεδο που παρατηρείται στους πληθυσμούς της Βορείου Ευρώπης. Η επίπτωση όμως της ΝΚ στην Ελλάδα φαίνεται ότι είναι μάλλον χαμηλότερη από τις χώρες της Βορείου Ευρώπης.^{40-42,52-56}

Από τις επιδημιολογικές μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα στην ΕΚ και στη ΝΚ, έχουν προκύψει πληροφορίες μεγάλου πρακτικού ενδιαφέροντος, λ.χ. η σχέση του καπνίσματος με τις νόσους αυτές (**Πίνακας 12**). Εξάλλου, η γενικώς παρατηρούμενη αύξηση της ΝΚ, υπαινίσσεται την ύπαρξη αγνώστων περιβαλλοντικοί αιτιολογικών παραγόντων. Η επιδημιολογία των ΙΦΝΕ στο μέλλον πρέπει να επικεντρωθεί στη μελέτη πληθυσμών με πολύ μεγάλη και πολύ μικρή συχνότητα των νόσων αυτών, που προσφέρεται περισσότερο για την αναζήτηση αιτιολογικών παραγόντων στο περιβάλλον.^{40-42,52-56}

Στο νομό Ιωαννίνων, στη διάρκεια 12 ετών (Ιούνιος 1982-31 Δεκεμβρίου 1993), πραγματοποιήθηκε επιδημιολογική μελέτη με σκοπό τον προσδιορισμό των διαφόρων επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της ΙΦΝΕ. Υπολογίστηκε η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΙΦΝΕ, καθώς και η ειδική κατά φύλο και ηλικία επίπτωση, η επίπτωση ανάλογα με τη χωροταξική κατανομή, η παρουσία δυσκοιλιότητας στην έναρξη της νόσου, η έκταση και η βαρύτητά της κατά την προσβολή, η συχνότητα εξωεντερικών εκδηλώσεων και η πορεία της ΙΦΝΕ στο παραπάνω χρονικό διάστημα. Ο επιπολασμός της ΕΚ ήταν 4,9/10 κατοίκους και της ΝΚ 5,1/10 κατοίκους. Η επίπτωση της ΕΚ ήταν χαμηλότερη στα πρώτα 3 έτη της μελέτης και ήταν λίγο υψηλότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών με ΕΚ είχε πανκολίτιδα, ενώ περίπου το ένα τέταρτο είχε μόνο ορθοπρωκτίτιδα. Βαριά ή μέτρια ΕΚ είχε το 63,6% των ασθενών. Σε αστική περιοχή κατοικούσε το 70% των ασθενών με ΕΚ, ενώ εξωεντερικές εκδηλώσεις καταγράφηκαν στο 10,3%. Οκτώ ασθενείς (11,8%) είχαν βαριά πορεία και 4 (50%) υπέστησαν κολεκτομή. Δυσκοιλιότητα βρέθηκε στο 19,5% των ασθενών με ΕΚ και συσχετιζόνταν με ηπιότερη, μικρότερης έκτασης νόσο, καθώς και με ήπια ή μέτρια πορεία. Η επίπτωση της ΝΚ ήταν το ένα δέκατο της ΕΚ. Το εύρημα αυτό αντιτίθεται στα έως τώρα ισχύοντα δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία η επίπτωση της ΝΚ δεν είναι μικρότερη από το ένα τρίτο της επίπτωσης της ΕΚ.^{40-42,52-60}

Νεότερη επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ήπειρο (νομοί Ιωαννίνων, Άρτας, Πρέβεζας και Θεσπρωτίας) και τα σε 2 από τα Ιόνια νησιά (Κέρκυρα και Λευκάδα) και αφορά χρονικό διάστημα 6 ετών, από το 1992 έως και το 1997, δείχνει ότι όλα τα νομαρχιακά διαμερίσματα έχουν αύξηση της επίπτωσης των ΙΦΝΕ, εκτός από το νομό Πρεβέζης, ο οποίος έχει ένα σταθερό πρότυπο. Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης υπολογίστηκαν στο νομό Ιωαννίνων, από 5,55/105 έως 8,94/105 και στην Κέρκυρα, από 2,69/105 έως 10,55/105. Σε ολόκληρη την περιοχή της Ηπείρου το χάσμα μεταξύ της προσβολής ασθενών από ΕΚ και ΝΚ μικραίνει κάθε χρόνο, ως συνέπεια της αυξανόμενης εμφάνισης νέων περιπτώσεων ασθενών με ΝΚ.^{40,54-57}

Πίνακας 12. Συγκεντρωτικός πίνακας Ελληνικών μελετών^{39-43,52-60}

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ	ΕΤΟΣ	ΕΚ	ΝΚ	ΑΚ	ΣΥΝΟΛΟ
Μανούσος	Κρήτη	1996	0	37	0	37
Κουλεντάκη	Κρήτη	1999	412	0	0	412
Τσιάνος	Ιωάννινα	1994	61	5	0	66
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	1998	413	0	0	413
Εμμανουήλ	Αθήνα	1998	205	0	0	205
Ζευγολάτης	Αθήνα	1969	181	0	0	181
Μοσχούτης	Αθήνα	1969	84	0	0	84
Μανούσος	Αθήνα	1989	217	0	0	217
Τριανταφυλλίδης	Αθήνα	1988	0	129	0	129
Μανούσος	Κρήτη	1992	61	27	9	97
Μασσαλός	Ιωάννινα	1991	114	0	0	114
Μανούσος	Κρήτη	1991	72	19	0	91
Νταλέκος	Ιωάννινα	1994	77	8	0	85
Κητής	Θεσσαλονίκη	1994	101	52	6	159
Λαδάς	Κεντρική Ελλάδα	1995	0	2	0	2
Τσιάνος	Ιωάννινα	1987	31	0	0	31
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	334	43	23	400
Τσιάνος	Ιωάννινα	1999	358	47	25	430

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ και η μελέτη της επίπτωσης και του επιπολασμού της ΕΚ, ΝΚ και ΑΚ σε ασθενείς που παρακολουθούνται στα Γαστρεντερολογικά Ιατρεία της ΝΔ Ελλάδας για τη χρονική περίοδο 1981-2013.

2. Μεθοδολογία

Η επιδημιολογική μελέτη διεξήχθη στην Ήπειρο η οποία αποτελεί μια από τις 13 περιφέρειες της Ελλάδας την Αιτωλοακαρνανία και στα δύο γειτνιάζοντα νησιά του Ιονίου πελάγους την Κέρκυρα και τη Λευκάδα. Η περιοχή της Ηπείρου καλύπτει έκταση 9.203 km² και ο πληθυσμός της ανέρχεται σε 336.856 κατοίκους, σύμφωνα με την απογραφή του 2011. Η Κέρκυρα εκτείνεται σε 592 km² με 104.371 κατοίκους και η Λευκάδα εκτείνεται επίσης 325 km² και έχει 25.720 κατοίκους. Ο πληθυσμός της υπό μελέτης περιοχής αφορά γηγενή πληθυσμό, ηλικίας 1-89 ετών και χαρακτηρίζεται από αστικές και αγροτικές περιοχές, φέροντας έτσι όλα εκείνα τα πολιτισμικά χαρακτηριστικά και την κουλτούρα της κάθε περιοχής.

Η μελέτη διεξήχθη σε δύο χρονικά διαστήματα, 1982-2002 και 2003-2015 και αφορούσε στη διάγνωση των ασθενών με IBD στην υπό μελέτη περιοχή. Ο αντίστοιχος πληθυσμός αναφοράς (με βάση τις αντίστοιχες απογραφές) της Βορειοδυτικής Ελλάδας την πρώτη χρονική περίοδο ήταν 339.728 άτομα και τη δεύτερη 336.856 άτομα.

Στη μελέτη καταγράφηκαν όλοι οι ασθενείς που προσήλθαν για εξέταση και τέθηκε η διάγνωση IBD (ελκώδης κολίτιδα ή νόσος του Crohn) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, το Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Χατζηκώστα» και σε όλους τους συνεργαζόμενους γαστρεντερολόγους της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία, ο τόπος καταγωγής και ο τόπος μόνιμης κατοικίας, η νόσος και η εντόπισή της, τα συνολικά έτη της νόσου από την πρώτη διάγνωση, η θνητότητα καθώς και η επίπτωση καρκίνου.

3. Στατιστική ανάλυση

Ο επιπολασμός υπολογίστηκε για να υπογραμμίσει τον αριθμό των ΙΦΝΕ. Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ ορίστηκε ως ο αριθμός των περιπτώσεων ανά 100.000 κατοίκους. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ συνοψίστηκε χρησιμοποιώντας ποσοστά επίπτωσης, που ορίζονται ως ο αριθμός των νέων περιπτώσεων σε έναν πληθυσμό. Εκτιμήθηκε η επίπτωση ανά 100.000 κατοίκους με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%.

Ο πληθυσμός αναφοράς υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ετήσιους εκτιμώμενους αριθμούς που προέκυψαν από την απογραφή του 1991 και του 2011. Τα στοιχεία χωρίστηκαν σε 2 απογραφές: (1) 1982 έως 2002, (2) 2003 έως 2015. Όλοι οι αριθμοί υπολογίστηκαν για κάθε 100.000 κατοίκους ανά φύλο, ηλικιακές ομάδες και απογραφή. Τα αποτελέσματα διεξήχθησαν με τη χρήση του excel και του στατιστικού προγράμματος SPSS 25.

4. Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης που αφορούσαν και τα δύο χρονικά διαστήματα διαφοροποιήθηκαν αρχικά σε σχέση με τον αριθμό των διαγνωσθέντων ατόμων με ΙΦΝΕ (Πίνακες 1,2).

Το χρονικό διάστημα 1982-2002 διερευνήθηκαν 339.728 άτομα εκ των οποίων 49% (n=166.830) άνδρες και 51% (n=172.898) γυναίκες. Συνολικά διαγνώστηκε με τη νόσο το 0,13% (n=466) του υπό μελέτη πληθυσμού, εκ των οποίων το 62% (n=290) ήταν άνδρες και το 38% (n=176) γυναίκες. Από το συνολικό πληθυσμό ΝΚ παρουσίασε το 0,023% (n=79), ΕΚ το 0,10% (n=370) και ΑΚ το 0,005% (n=17). Οι άνδρες εμφάνισαν επίσης μεγαλύτερη συχνότητα τόσο στη ΝΚ (59,4%) όσο και στην ΕΚ (62,6%).

Το χρονικό διάστημα 2003-2015 διερευνήθηκαν 336.856 άτομα εκ των οποίων 49% (n=165.775) άνδρες και 51% (n=171.081) γυναίκες. Συνολικά διαγνώστηκε με τη νόσο το 0,1% (n=373) του υπό μελέτη πληθυσμού, εκ των οποίων το 64% (n=240) ήταν άνδρες και το 36% (n=133) γυναίκες. Οι άνδρες εμφάνισαν επίσης μεγαλύτερη συχνότητα τόσο στη ΝΚ (66%) όσο και στην ΕΚ(66%).

Πίνακας 1. Διάγνωση ΙΦΝΕ 1982-2002

	Background population			Crohn's disease			Ulcerative colitis			IBDU			total patients		
years	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female
0-4	16098	7823	8875	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-09	13455	6210	7245	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-14	16990	8030	8960	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19	16031	7852	8179	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	20017	9754	10263	0	0	0	1	1	0	3	2	1	4	3	1
25-29	19888	9785	10103	1	0	0	10	7	2	0	0	0	11	9	2
30-34	22131	10911	11220	9	5	4	6	4	2	0	0	0	15	9	6
35-39	21424	10493	10931	5	4	1	18	12	6	0	0	0	23	16	7
40-44	21117	10263	10854	9	7	2	22	14	8	1	1	0	32	22	10
45-49	22889	11158	11731	15	9	6	30	13	17	1	0	0	46	22	24
50-54	22506	10974	11532	7	5	2	28	13	15	2	1	1	37	19	18
55-59	22697	11185	11512	8	4	4	33	21	12	2	2	0	43	27	16
60-64	19231	9423	9808	7	5	2	46	30	16	3	1	2	56	36	20
65-69	21794	10213	11581	8	3	5	39	29	10	1	0	1	48	33	15
70-74	19131	9021	10110	1	0	1	34	23	11	1	0	1	37	24	13
75-79	18399	8236	10163	3	1	2	31	19	12	1	1	0	35	21	14
80-84	11213	4824	6389	4	2	2	35	23	12	1	0	1	40	25	15
85-89	7418	2852	4566	2	2	0	33	18	15	1	1	0	36	21	15
90-94	3110	979	2131	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
95-99	2740	712	2028	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0
100-104	505	121	384	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0
105-109	15	4	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
110 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SUME - TOTAL	339.728	166.830	172.898	79	47	32	370	231	139	17	10	7	466	290	176

Πίνακας 2. Διάγνωση ΙΦΝΕ 2003-2015

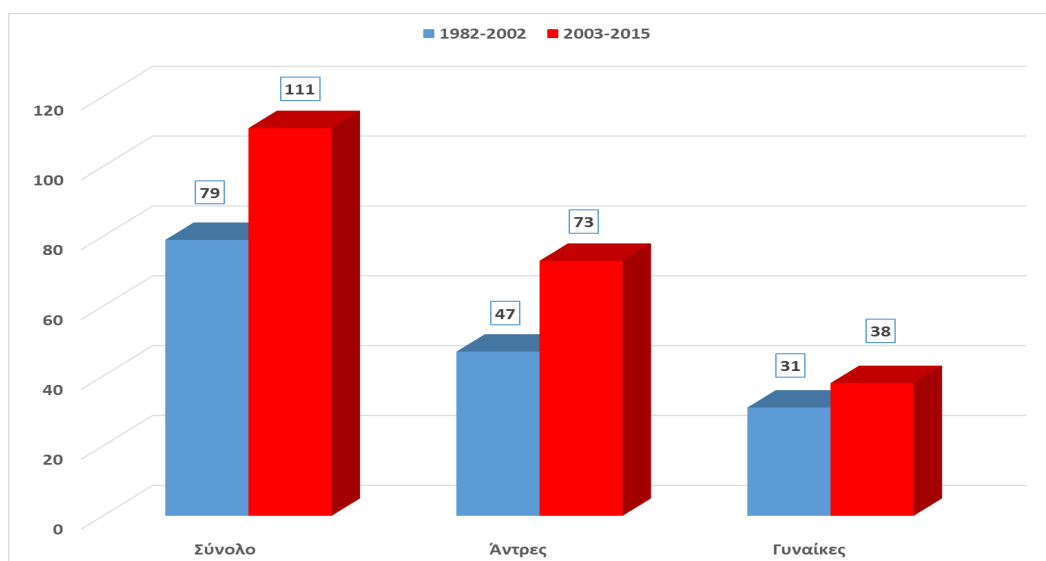
	Background population			Crohn's disease			Ulcerative colitis			IBDU			total patients	
years	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female		
0-4	15200	7055	8145	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
05-09	14303	6851	7452	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
10-14	17120	8357	8763	0	0	0	0	0	0	1	0	1		
15-19	15881	7562	8319	1	1	0	1	1	0	0	0	0		
20-24	19206	9347	9859	7	5	2	6	3	3	1	0	1		
25-29	20579	10131	10448	10	6	4	19	12	7	1	0	1		
30-34	21807	10271	11536	13	11	2	24	13	11	1	1	0		
35-39	22698	11095	11603	15	11	4	21	20	1	1	1	0		
40-44	24851	14054	10797	12	8	4	26	14	12	2	0	2		
45-49	19105	9108	9997	12	4	8	18	7	11	1	0	1		
50-54	24030	11784	12246	7	2	5	20	12	8	0	0	0		
55-59	21073	10286	10787	6	4	2	17	14	3	1	0	1		
60-64	19730	9600	10130	9	7	2	24	19	5	0	0	0		
65-69	20195	9579	11616	6	6	0	16	15	1	2	1	1		
70-74	15200	7132	8068	7	3	4	19	14	5	1	0	1		
75-79	16241	7853	8388	4	3	1	15	8	7	0	0	0		
80-84	13200	6158	7042	1	1	0	10	6	4	0	0	0		
85-89	8640	3868	4772	0	0	0	8	3	5	2	0	2		
90-94	5100	2086	3064	1	1	0	3	2	1	0	0	0		
95-99	2438	952	14860	0	0	0	1	1	0	0	0	0		
100-104	249	55	194	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
105-109	10	2	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
110 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
SUME-TOTAL	336.856	165.775	171.081	111	73	62	248	164	84	14	3	11	373	240 133

4.1. Νόσος Crohn's (NK)

Για την πρώτη χρονική περίοδο (1982-2002) καταγράφηκαν 79 ασθενείς με NK (47 άνδρες vs 31 γυναίκες) και για την δεύτερη χρονική (2003-2015) περίοδο 111 ασθενείς (73 άνδρες vs 38 γυναίκες) (Πίνακας 3, Γράφημα 1).

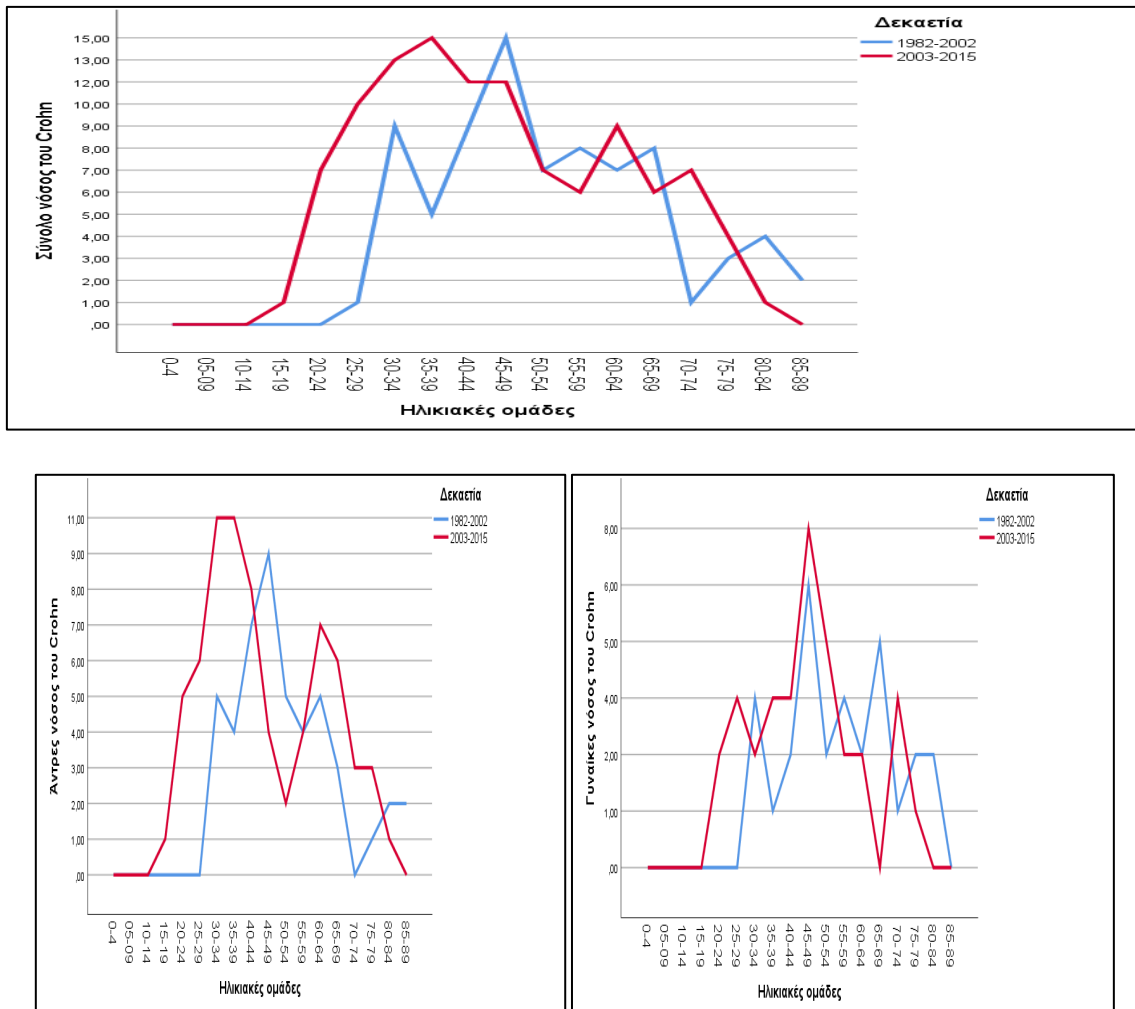
Πίνακας 3. Συνολικός αριθμός ασθενών

Ασθενείς	1982-2002	2003-2015
Σύνολο	79	111
Άντρες	47	73
Γυναίκες	31	38



Γράφημα 1. Συνολικός αριθμός ασθενών

Στο **Γράφημα 2** φαίνεται η ηλικιακή κατανομή του δείγματος για τις δύο χρονικές περιόδους.



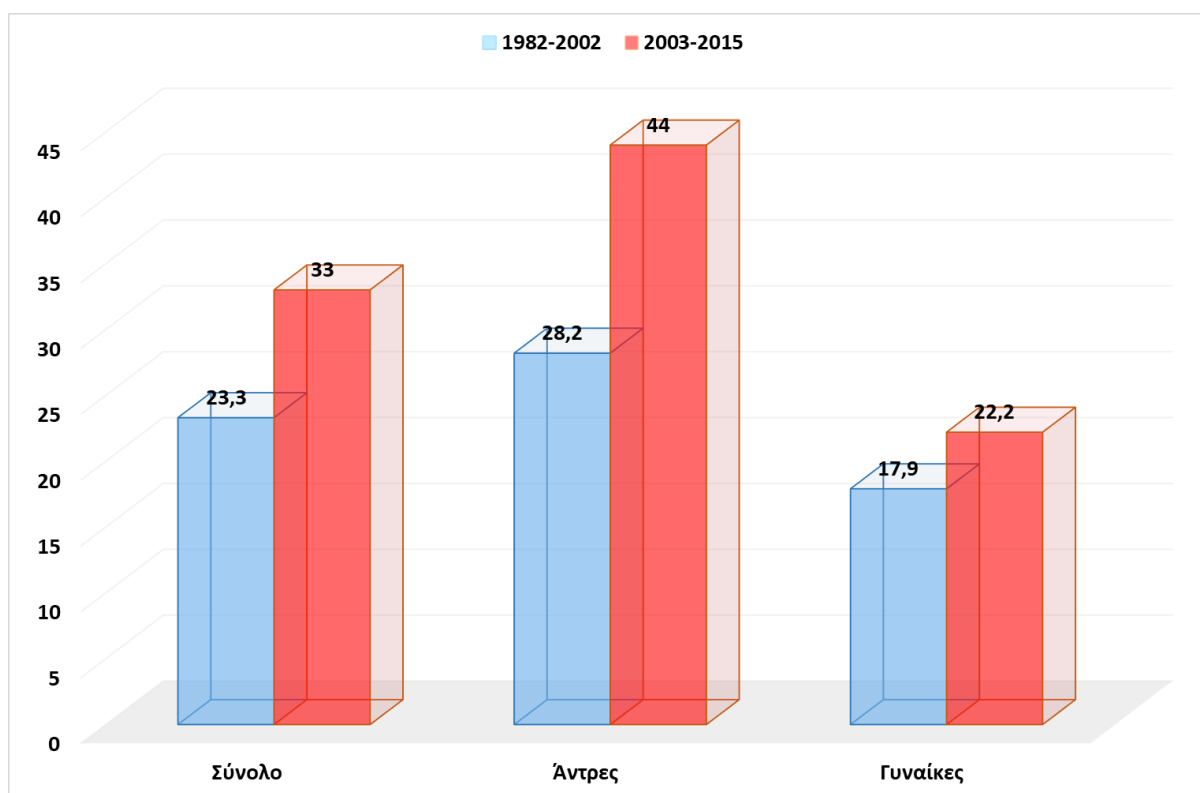
Γράφημα 2. ΝΚ/Σύνολο ανά ηλικιακή ομάδα/ δεκαετία και φύλο

Επιπολασμός

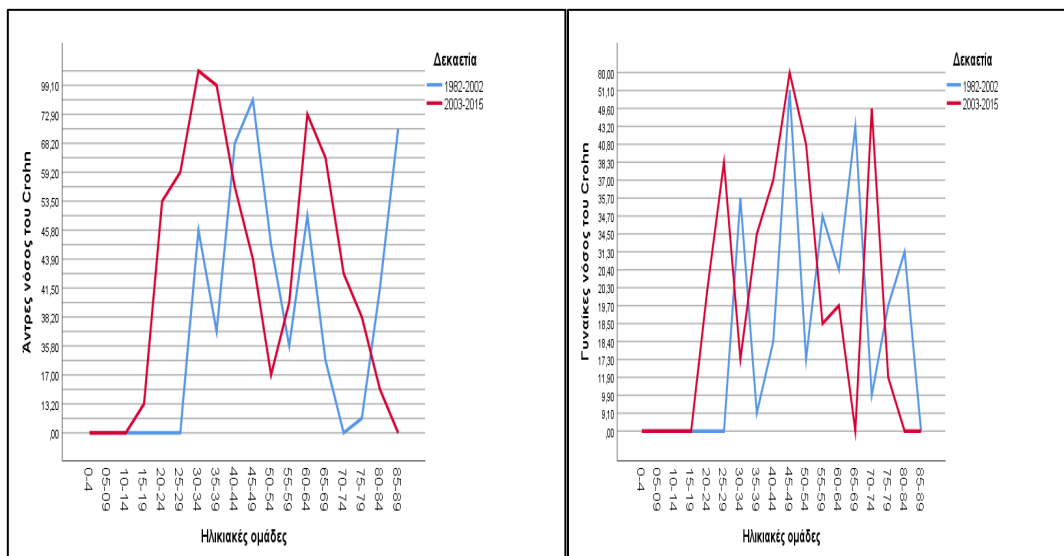
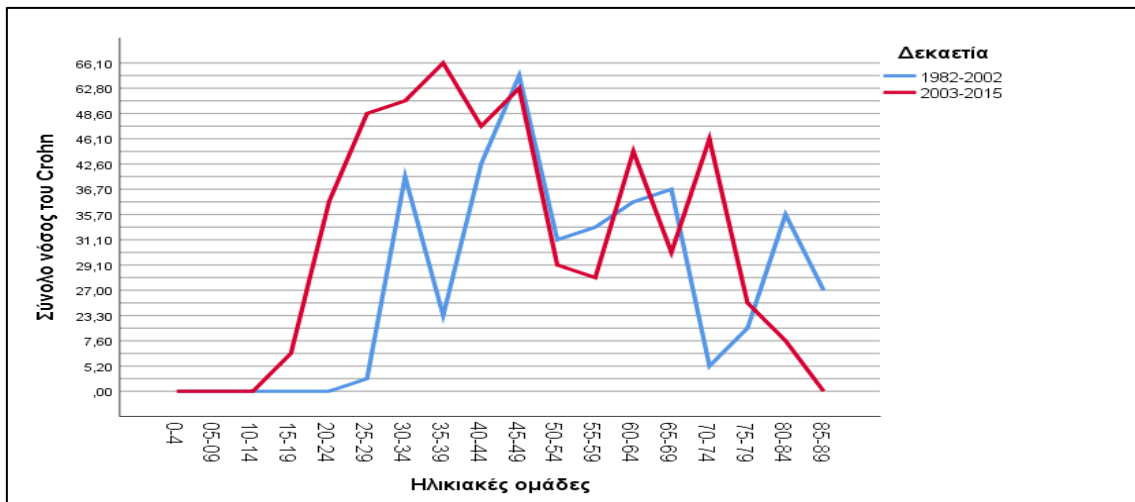
Ο επιπολασμός των ασθενών ανά 100.000 πληθυσμού και η αντιστοιχία με βάση τον πληθυσμό απογραφής / 10^5 , ήταν συνολικά 23,3% (28,2% άνδρες vs 17,9% γυναίκες) για την πρώτη χρονική περίοδο και 33% (44% άνδρες vs 22,2% γυναίκες) για τη δεύτερη χρονική περίοδο (**Πίνακας 4, Γράφημα 3**).

Πίνακας 4. Επιπολασμός ΝΚ για κάθε 100.000 κατοίκους

Ασθενείς	1982-2002	2003-2015
Σύνολο	23,3	33,0
Άντρες	28,2	44,0
Γυναίκες	17,9	22,2

**Γράφημα 3. Επιπολασμός ΝΚ για κάθε 100.000 κατοίκους**

Η ηλικιακή κατανομή και στις δύο χρονικές περιόδους φαίνεται στο **Γράφημα 4**, ενώ ο επιπολασμός ανά ηλικιακή ομάδα, για κάθε 100.000 κατοίκους στον **Πίνακα 5**.

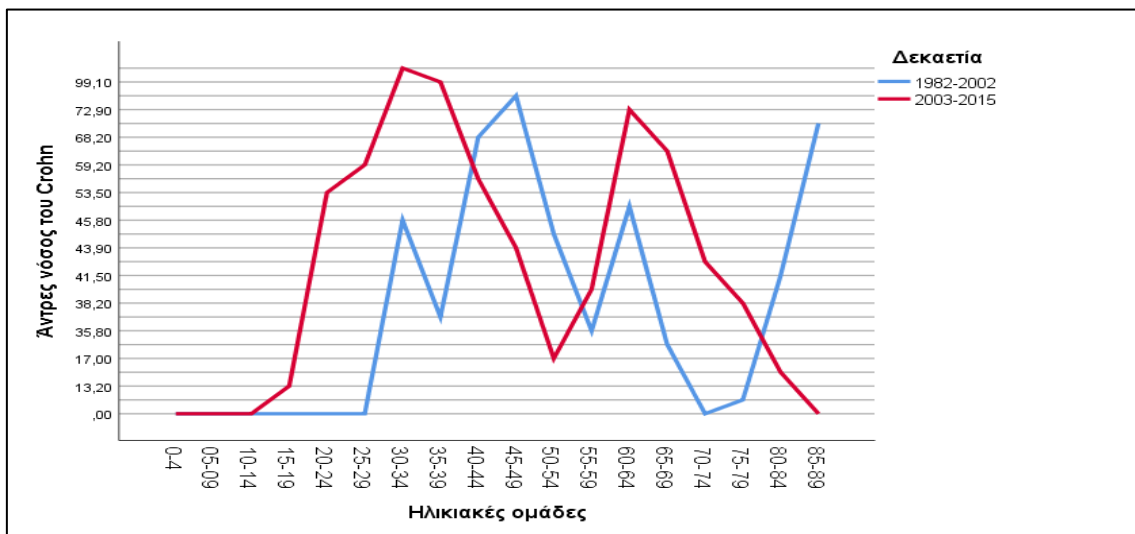


Γράφημα 4. Επιπολασμός NK/Σύνολο ανά ηλικιακή ομάδα, ανά δεκαετία και φύλο

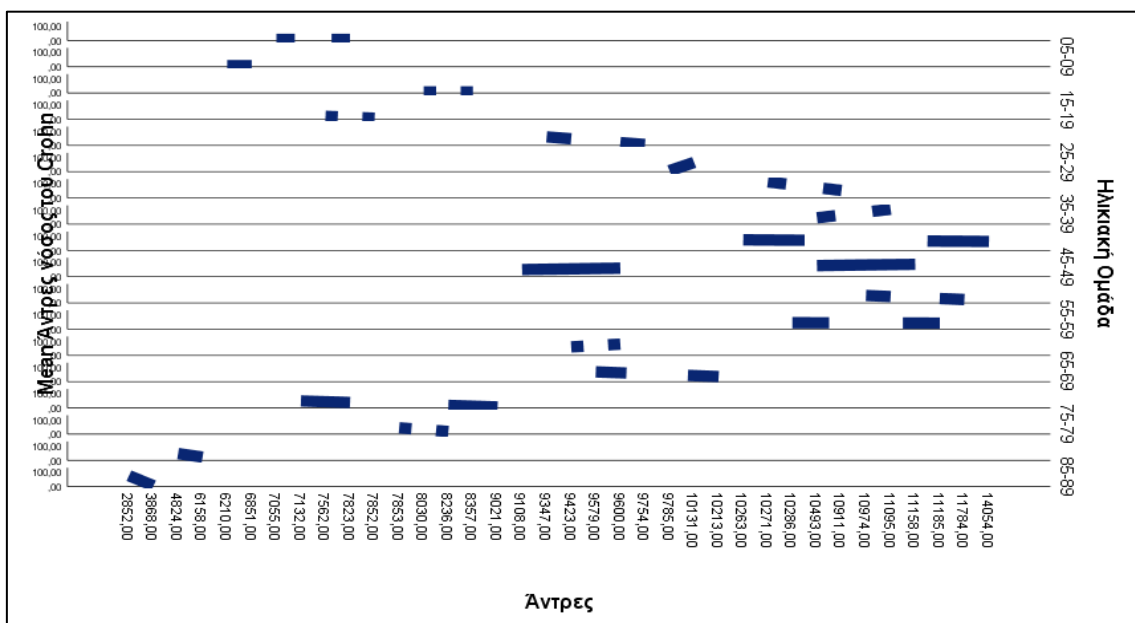
Πίνακας 5. Επιπολασμός ανά ηλικιακή ομάδα, για κάθε 100.000 κατοίκους

	1982-2002			2003-2015		
Ηλικιακή ομάδα	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες
0-4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
05-09	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10-14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15-19	0,0	0,0	0,0	6,3	13,2	0,0
20-24	0,0	0,0	0,0	36,4	53,5	20,3
25-29	5,0	0,0	0,0	48,6	59,2	38,3
30-34	40,7	0,0	0,0	59,6	107,1	17,3
35-39	23,3	0,0	0,0	66,1	99,1	34,5
40-44	42,6	0,1	0,0	48,3	56,9	37,0
45-49	65,5	0,1	0,1	62,8	43,9	80,0
50-54	31,1	0,0	0,0	29,1	17,0	40,8
55-59	35,2	0,0	0,0	28,5	38,9	18,5
60-64	36,4	0,1	0,0	45,6	72,9	19,7
65-69	36,7	0,0	0,0	29,7	62,6	0,0
70-74	5,2	0,0	0,0	46,1	42,1	49,6
75-79	16,3	0,0	0,0	24,6	38,2	11,9
80-84	35,7	0,0	0,0	7,6	16,2	0,0
85-89	27,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
90-94	0,0	0,0	0,0	19,6	47,9	0,0
95-99	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
100-104	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
105-109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
110 +	0,0	0,0	0,0			

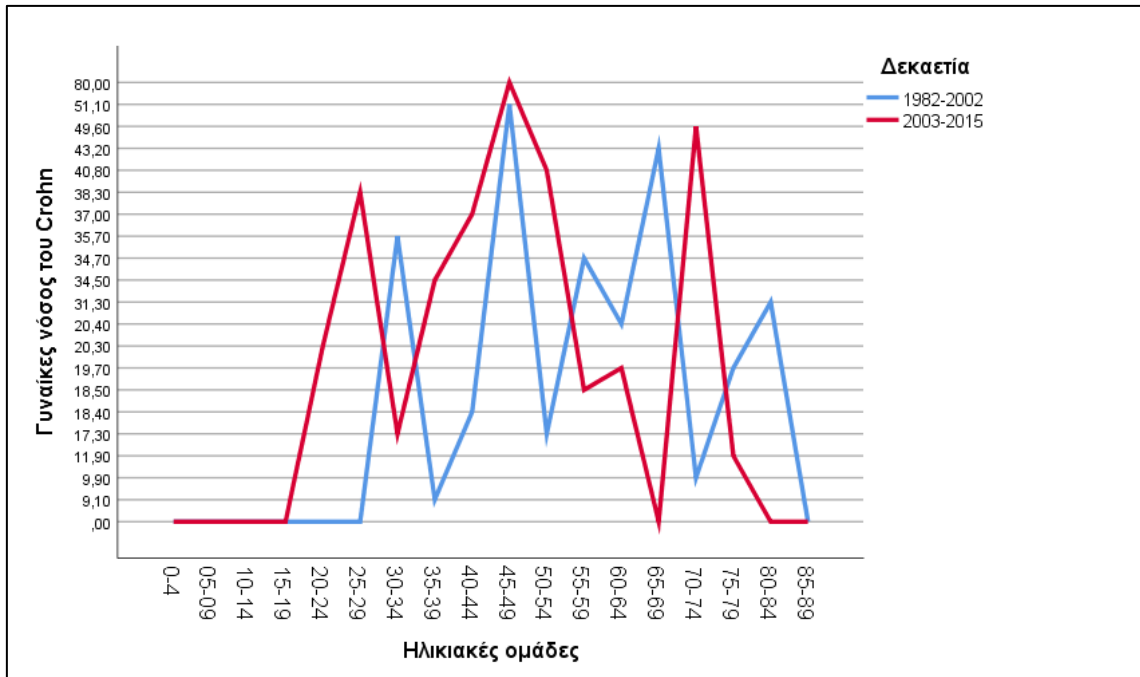
Ο επιπολασμός των ασθενών ανά 100.000 πληθυσμού και η αντιστοιχία με βάση τον πληθυσμό απογραφής $/10^5$, ήταν συνολικά 23,3% (28,2% άνδρες vs 17,9% γυναίκες), για την πρώτη χρονική περίοδο και 33% (44% άνδρες vs 22,2% γυναίκες) για τη δεύτερη (5, 5^α, 6, 6^α), ενώ η ηλικιακή κατανομή και στις δύο χρονικές περιόδους φαίνεται στα **Γραφήματα 7, 8**.



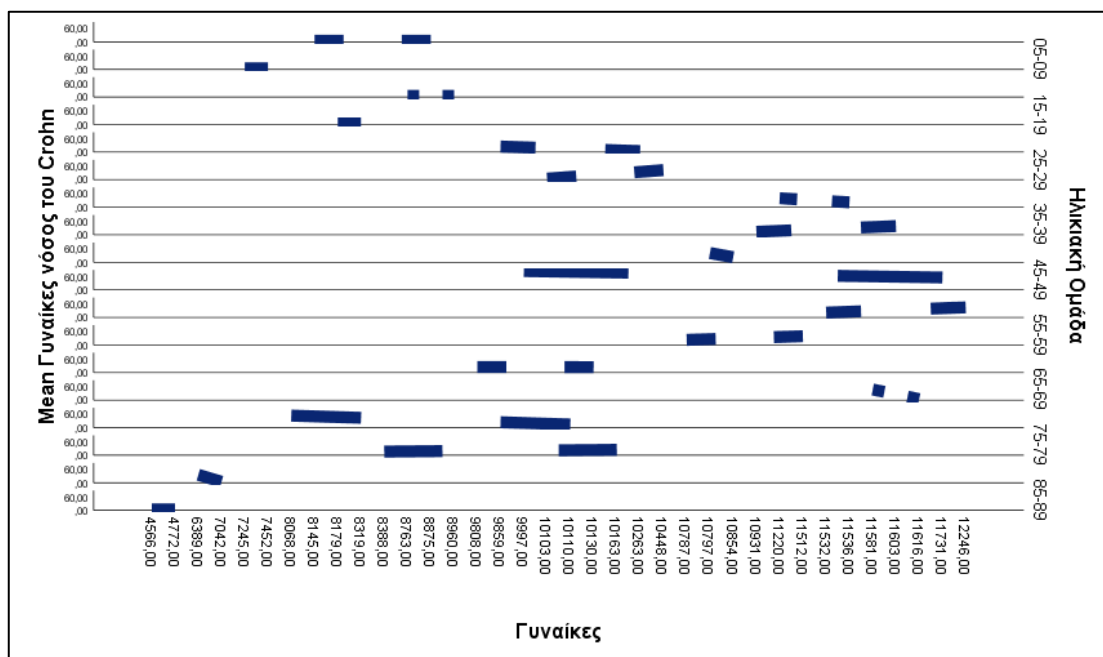
Γράφημα 5. Επιπολασμός NK/ Αντρες/ ηλικιακή ομάδα/δεκαετία



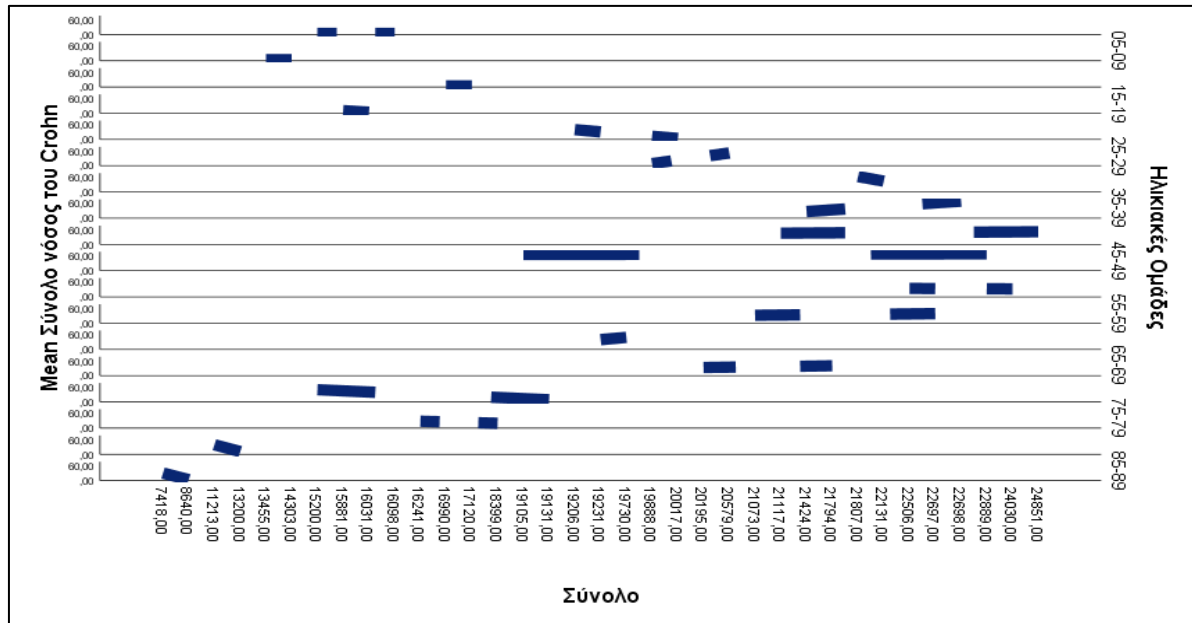
Γράφημα 5α. Επιπολασμός NK/ Αντρες /ηλικιακή ομάδα/δεκαετία



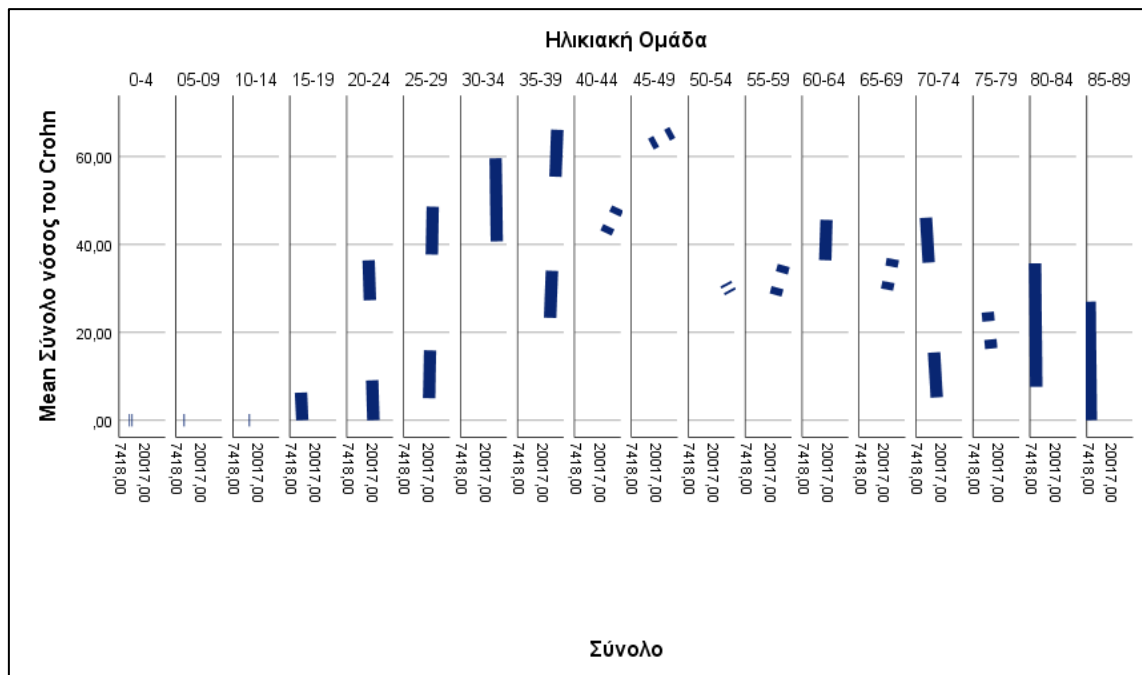
Γράφημα 6. Επιπολασμός ΝΚ/Γυναίκες /ηλικιακή ομάδα/δεκαετία



Γράφημα 6α. Επιπολασμός ΝΚ/Γυναίκες/ ηλικιακή ομάδα/ δεκαετία



Γράφημα 7. Επιπολασμός NK/ σύνολο /ηλικιακή ομάδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό



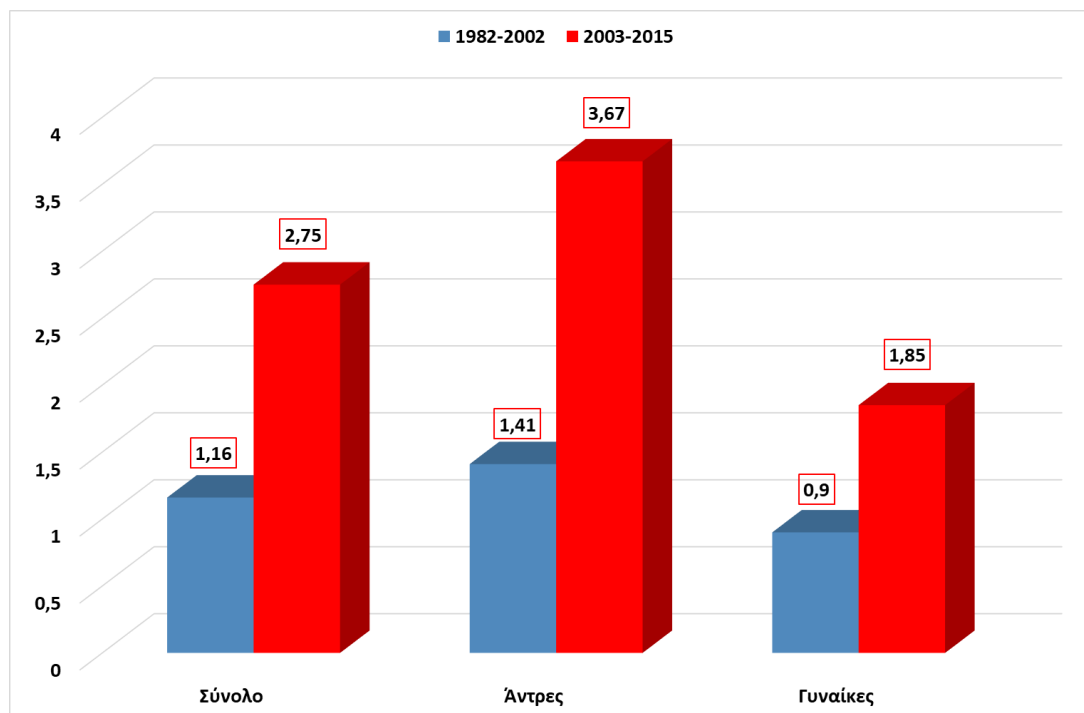
Γράφημα 8. Επιπολασμός NK/ σύνολο /ηλικιακή ομάδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό

Επίπτωση ΝΚ

Η συνολική επίπτωση της ΝΚ ήταν (mean:1,16/100.000 κατοίκους) (1,41 άνδρες vs 0,90 γυναίκες) για την πρώτη χρονική περίοδο (1982-2002) και (mean:2,75) (3,67 άνδρες vs 1,85 γυναίκες) για τη δεύτερη (2003-2015), (Πίνακας 6, Γράφημα 9).

Πίνακας 6. Επίπτωση ΝΚ για κάθε 100.000 κατοίκους

Ασθενείς	1982-2002 Μέση τιμή (95% Δ.Ε.)	2003-2015 Μέση τιμή (95% Δ.Ε.)
Σύνολο	1,16 (0,62 - 1,60)	2,75 (1,53 - 3,46)
Άντρες	1,41 (0,75 - 2,15)	3,67 (1,96 - 4,71)
Γυναίκες	0,90 (0,39 - 1,23)	1,85 (0,77 - 2,64)

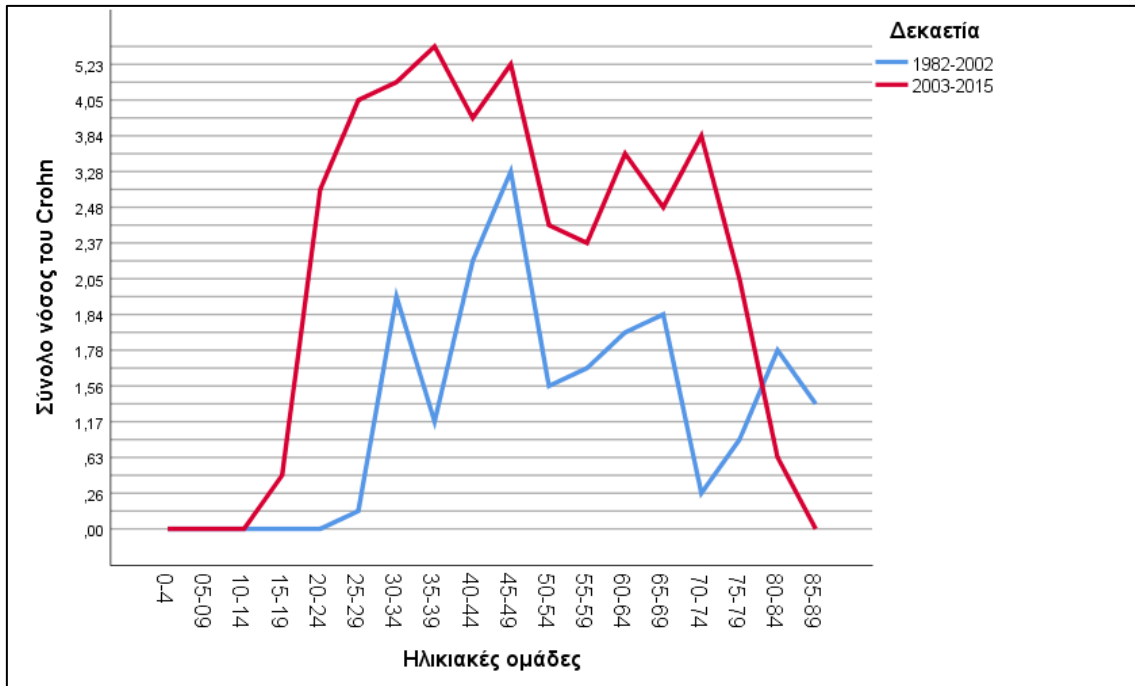


Γράφημα 9. Επίπτωση ΝΚ /100.000 κατοίκους

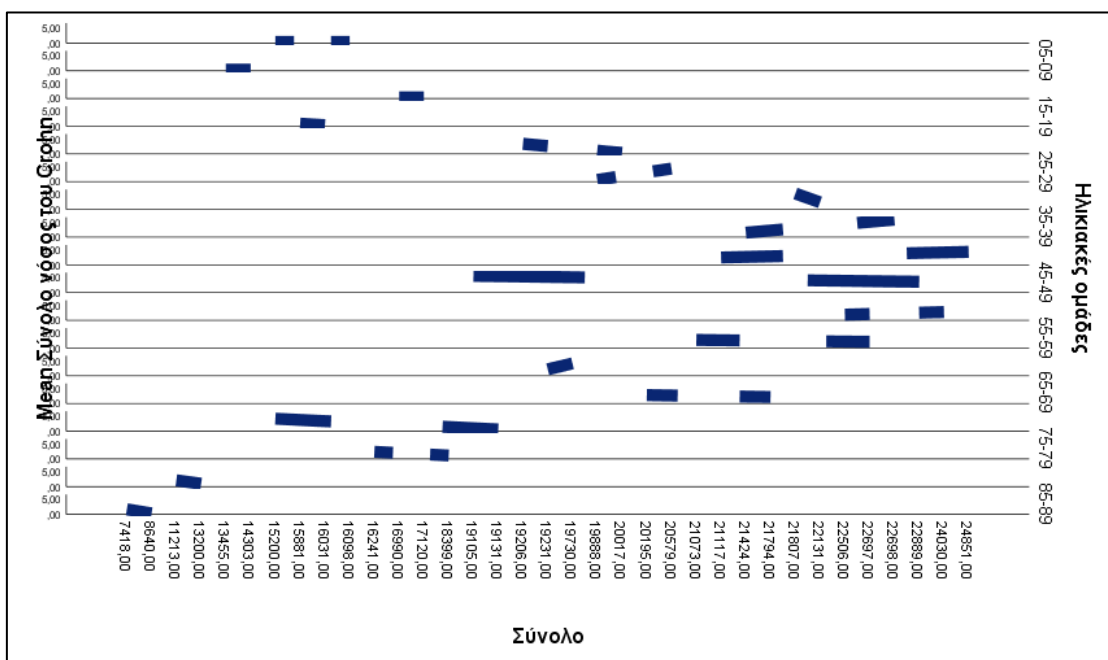
Η επίπτωση της ΝΚ ανά ηλικιακή ομάδα/ 100.000 κατοίκους, δείχνει μια σημαντική αύξηση στις ηλικιακές ομάδες άνω των 30 ετών, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (Πίνακας 7, Γραφήματα 10, 10α, 11, 11^α, 12, 12α)

Πίνακας 7. Επίπτωση ανά ηλικιακή ομάδα για κάθε 100.000 κατοίκους

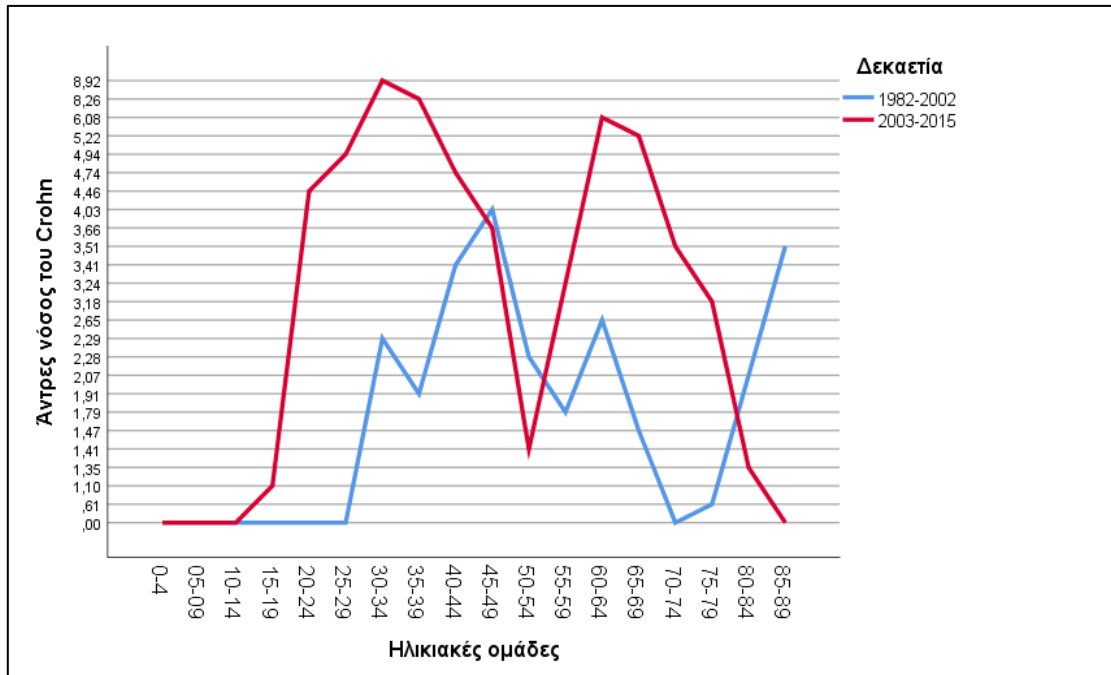
	1982-2002			2003-2015		
Ηλικιακή ομάδα	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες
0-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
05-09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00	0,00	0,52	1,10	0,00
20-24	0,00	0,00	0,00	3,04	4,46	1,69
25-29	0,25	0,00	0,00	4,05	4,94	3,19
30-34	2,03	2,29	1,78	4,97	8,92	1,44
35-39	1,17	1,91	0,46	5,51	8,26	2,87
40-44	2,13	3,41	0,92	4,02	4,74	3,09
45-49	3,28	4,03	2,56	5,23	3,66	6,67
50-54	1,56	2,28	0,87	2,43	1,41	3,40
55-59	1,76	1,79	1,74	2,37	3,24	1,55
60-64	1,82	2,65	1,02	3,80	6,08	1,65
65-69	1,84	1,47	2,16	2,48	5,22	0,00
70-74	0,26	0,00	0,49	3,84	3,51	4,13
75-79	0,82	0,61	0,98	2,05	3,18	0,99
80-84	1,78	2,07	1,57	0,63	1,35	0,00
85-89	1,35	3,51	0,00	0,00	0,00	0,00
90-94	0,00	0,00	0,00	1,63	3,99	0,00
95-99	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
100-104	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
105-109	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
110 +	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00



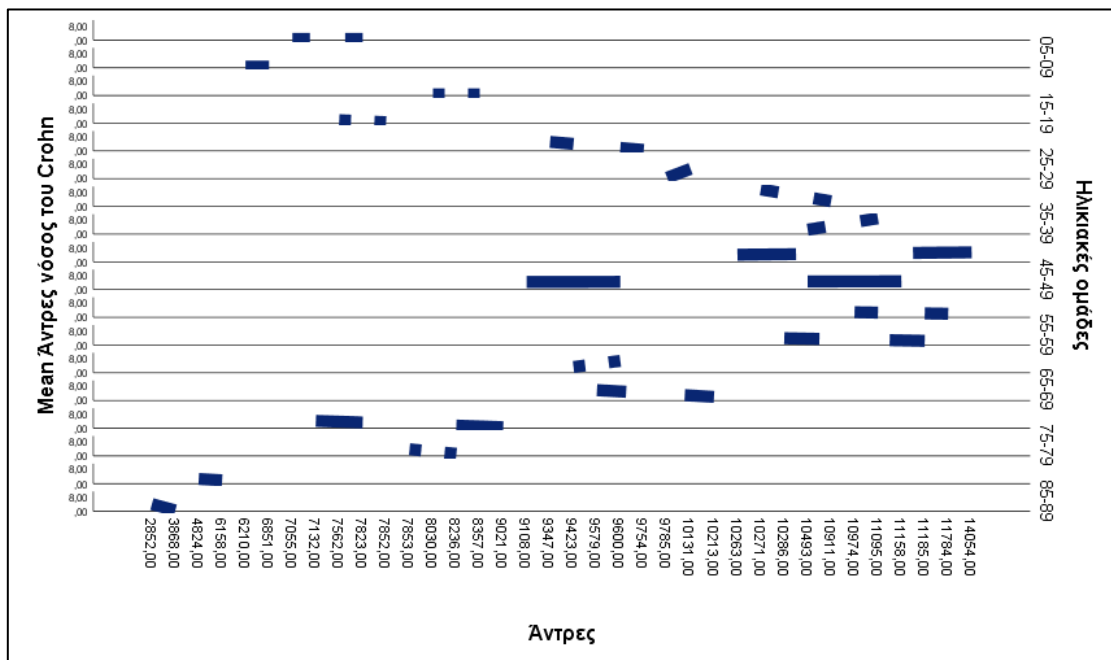
Γράφημα 10. Επίπτωση ΝΚ/Σύνολο ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία



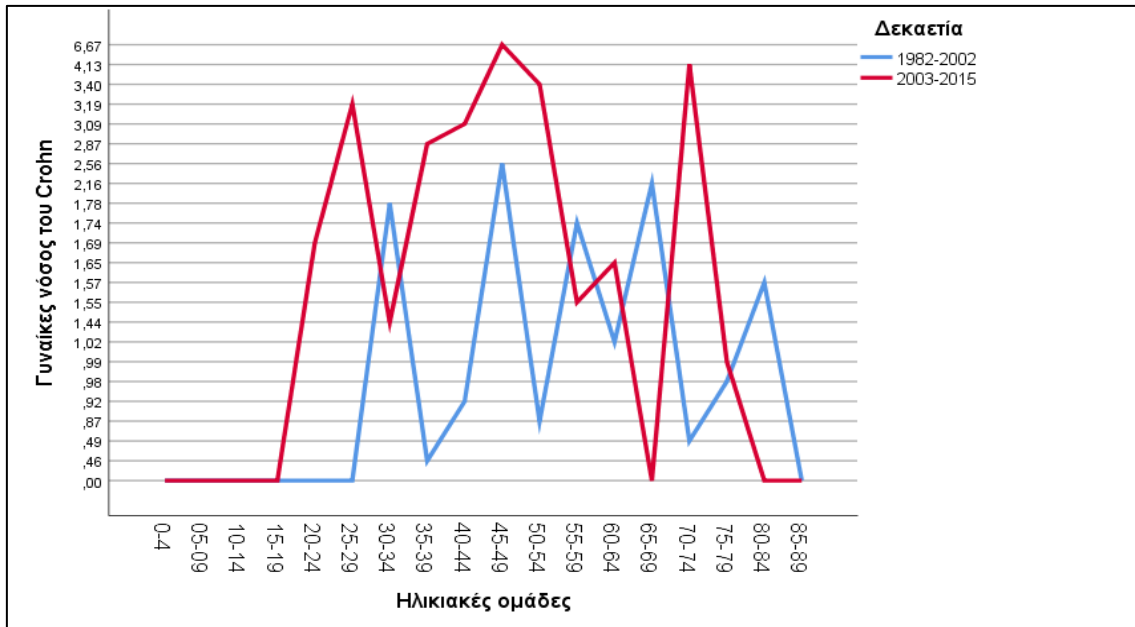
Γράφημα 10α. Επίπτωση ΝΚ/Σύνολο ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία



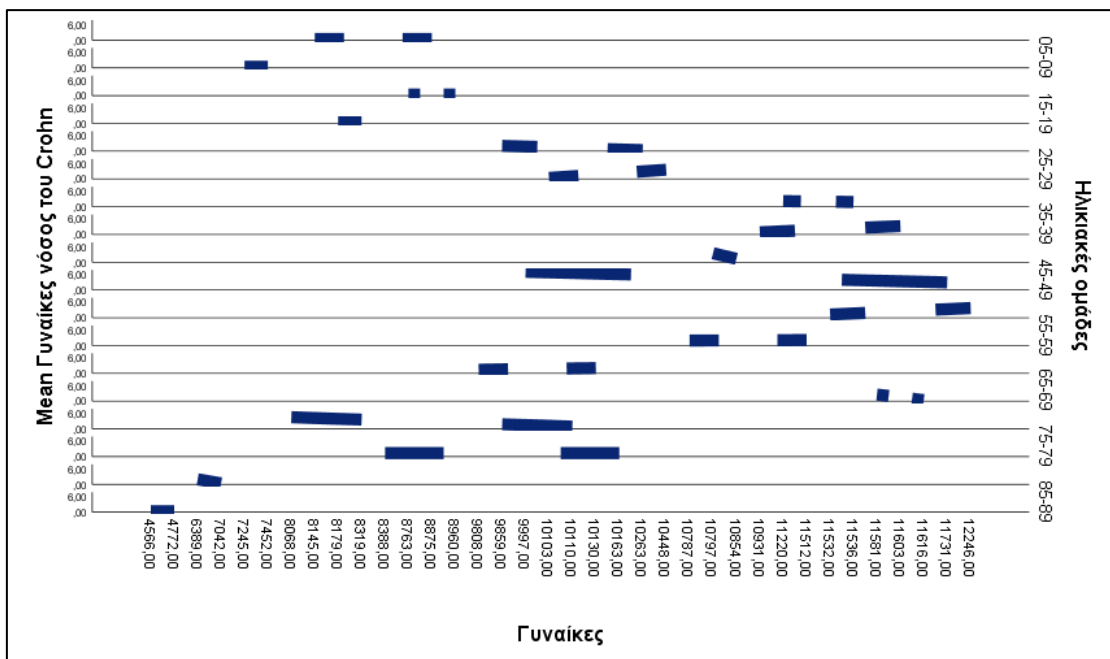
Γράφημα 11. Επίπτωση ΝΚ/Αντρες ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία



Γράφημα 11α. Επίπτωση ΝΚ/Αντρες ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία



Γράφημα 12. Επίπτωση ΝΚ/Γυναίκες ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία



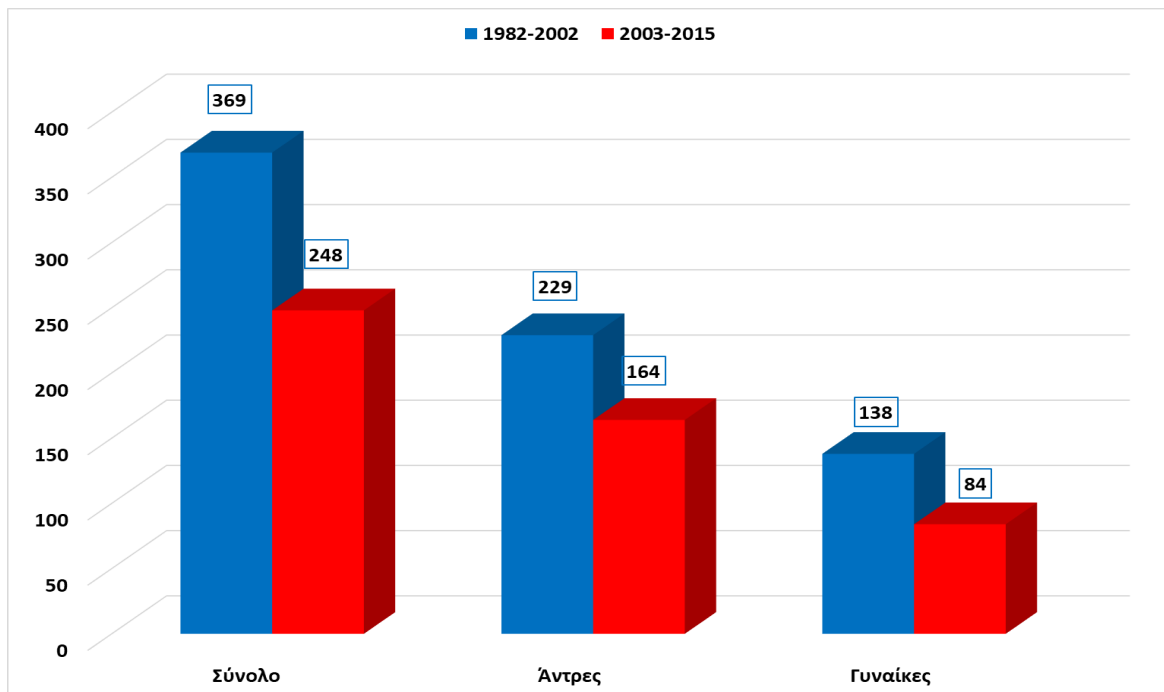
Γράφημα 12α. Επίπτωση ΝΚ/Γυναίκες ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία

4.2.Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)

Ο συνολικός αριθμός ασθενών με ΕΚ ήταν (n=369) για την πρώτη χρονική περίοδο και (n=248) (n=229 άνδρες vs n= 138γυναίκες) για τη δεύτερη(n=169 άνδρες vs n= 84 γυναίκες) (Πίνακας 8, Γράφημα 13).

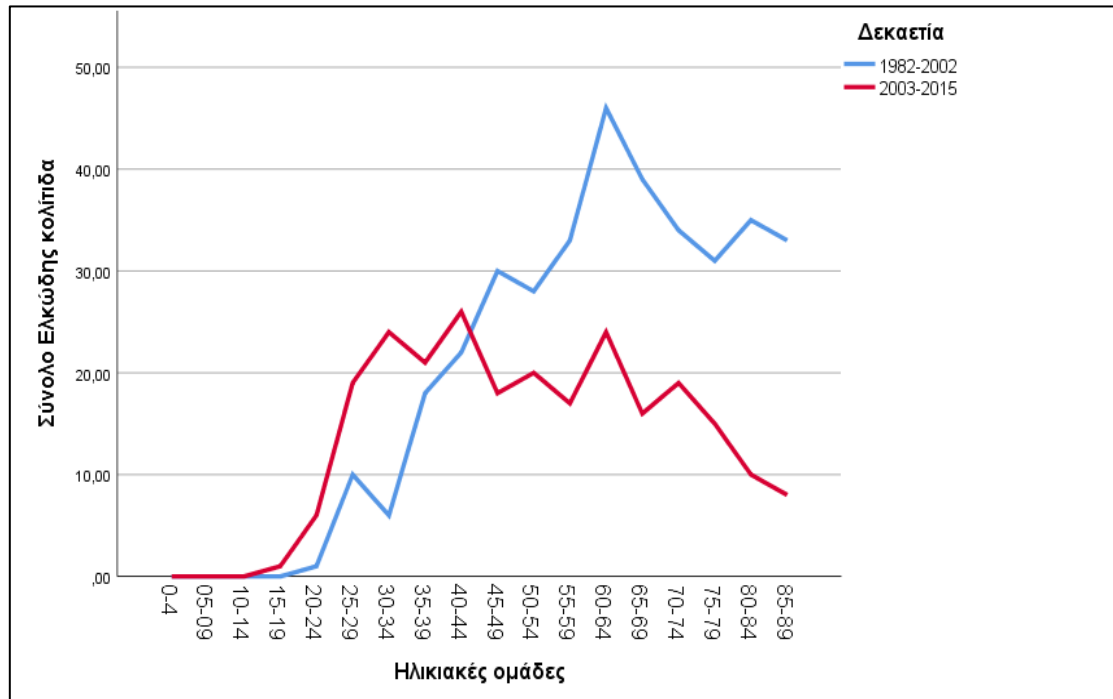
Πίνακας 8. Συνολικός αριθμός ασθενών

Ασθενείς	1982-2002	2003-2015
Σύνολο	369	248
Άντρες	229	164
Γυναίκες	138	84

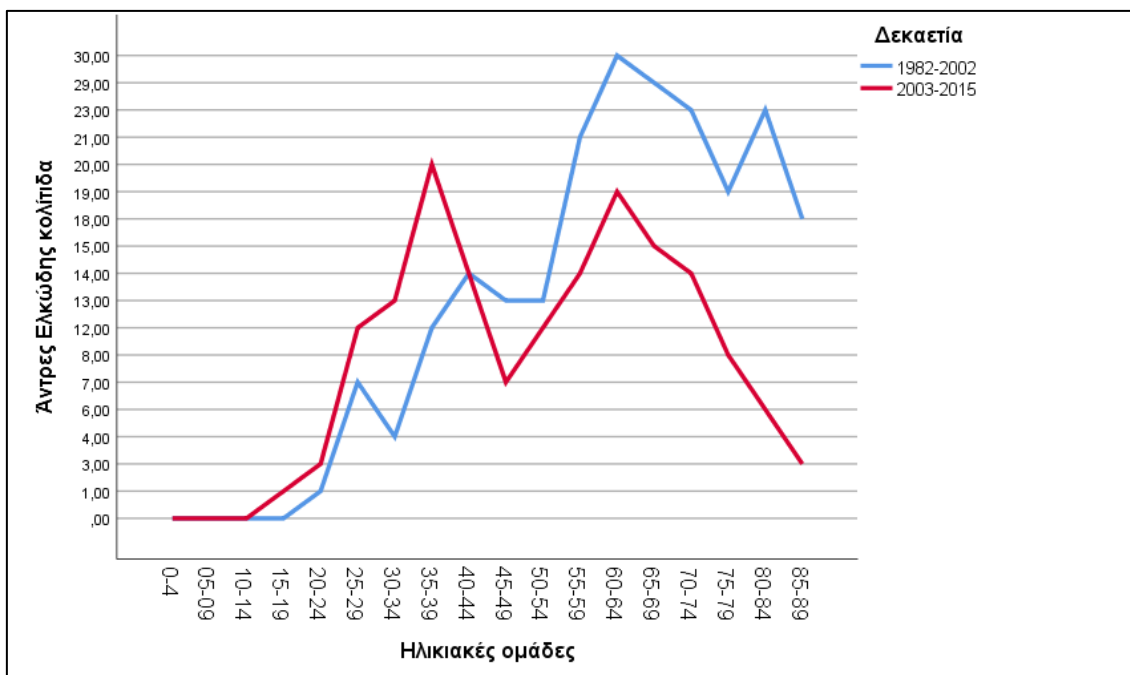


Γράφημα 13. Συνολικός αριθμός ασθενών

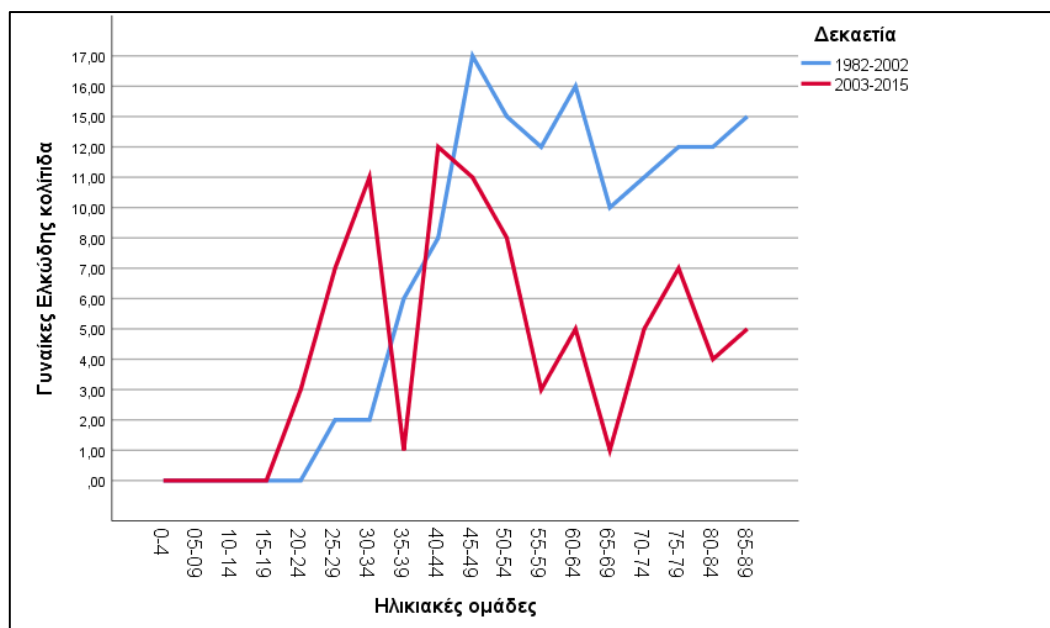
Η ηλικιακή κατανομή κατά τις δύο χρονικές περιόδους περιγράφεται στο **Γράφημα 14** και δείχνει πως η ΕΚ κατά την πιο πρόσφατη χρονική περίοδο εμφανίζεται σε άτομα μικρότερης ηλικίας, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες (**Γραφήματα 15, 16**).



Γράφημα 14. ΕΚ/ Σύνολο /ηλικιακή ομάδα/ δεκαετία



Γράφημα 15. ΕΚ/Αντρες/ηλικιακή ομάδα /δεκαετία



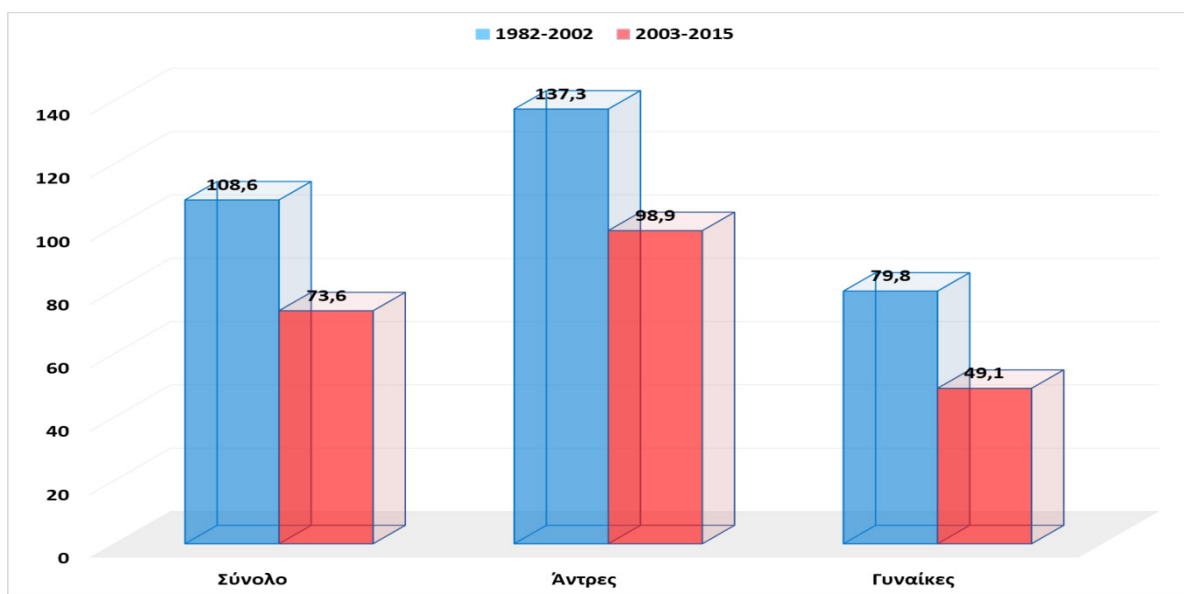
Γράφημα 16.ΕΚ/Γυναίκες ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία

Επιπολασμός ΕΚ

Ο επιπολασμός της ΕΚ/100.000 ανά ηλικιακή ομάδα κατά τις δύο χρονικές περιόδους μείωση του επιπολασμού της UC σε μεγαλύτερες ηλικίες κατά το ποιο πρόσφατο χρονικό διάστημα (Πίνακας 9, Γράφημα 17).

Πίνακας 9. Επιπολασμός ΕΚ/ 100.000 κατοίκους

Ασθενείς	1982-2002	2003-2015
Σύνολο	108,6	73,6
Άντρες	137,3	98,9
Γυναίκες	79,8	49,1

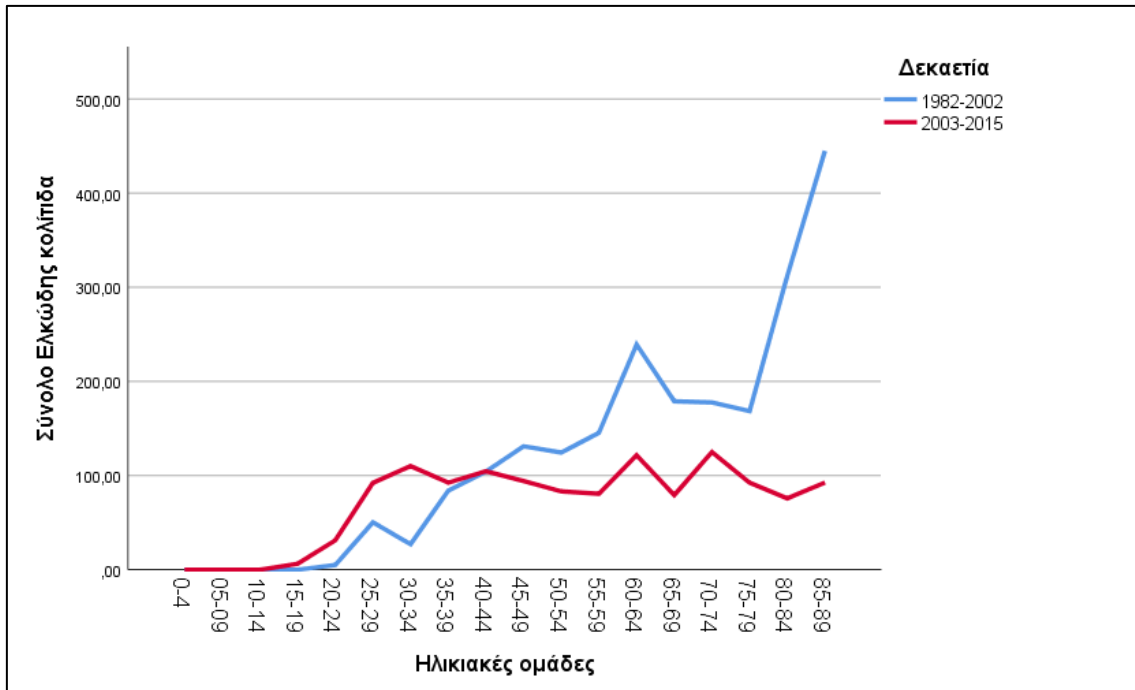


Γράφημα 17. Επιπολασμός ΕΚ/ 100.000 κατοίκους

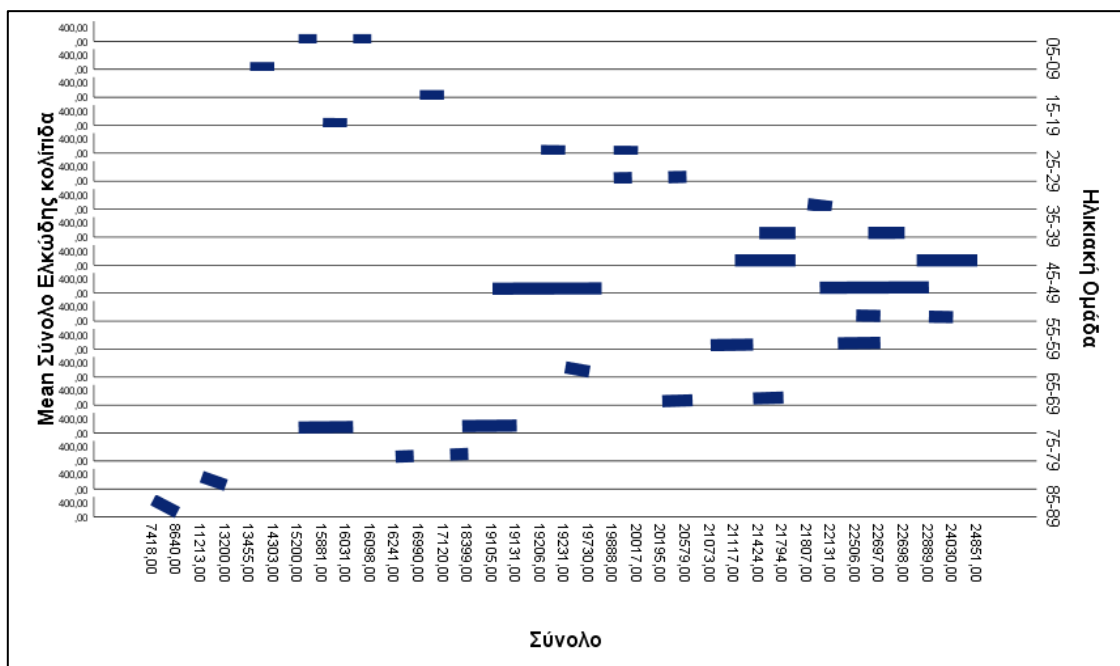
Ο επιπολασμός δείχνει σημαντική αύξηση σε νεότερες ηλικίες άνω των 20 ετών, ενώ δείχνει να μειώνεται σημαντικά σε ηλικίες άνω των 40 ετών (**Πίνακας 10, Γράφημα 18, 18α**).

Πίνακας 10. Επιπολασμός ΕΚ/ ηλικιακή ομάδα για 100.000 κατοίκους

	1982-2002			2003-2015		
Ηλικιακή ομάδα	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες
0-4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
05-09	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10-14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15-19	0,0	0,0	0,0	6,3	13,2	0,0
20-24	5,0	10,3	0,0	31,2	32,1	30,4
25-29	50,3	71,5	19,8	92,3	118,4	67,0
30-34	27,1	36,7	17,8	110,1	126,6	95,4
35-39	84,0	114,4	54,9	92,5	180,3	8,6
40-44	104,2	136,4	73,7	104,6	99,6	111,1
45-49	131,1	116,5	144,9	94,2	76,9	110,0
50-54	124,4	118,5	130,1	83,2	101,8	65,3
55-59	145,4	187,8	104,2	80,7	136,1	27,8
60-64	239,2	318,4	163,1	121,6	197,9	49,4
65-69	178,9	284,0	86,3	79,2	156,6	8,6
70-74	177,7	255,0	108,8	125,0	196,3	62,0
75-79	168,5	230,7	118,1	92,4	101,9	83,5
80-84	312,1	476,8	187,8	75,8	97,4	56,8
85-89	444,9	631,1	328,5	92,6	77,6	104,8
90-94	32,2	0,0	0,0	58,8	95,9	32,6
95-99	36,5	140,4	0,0	41,0	105,0	0,0
100-104	198,0	826,4	0,0	0,0	0,0	0,0
105-109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
110 +	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

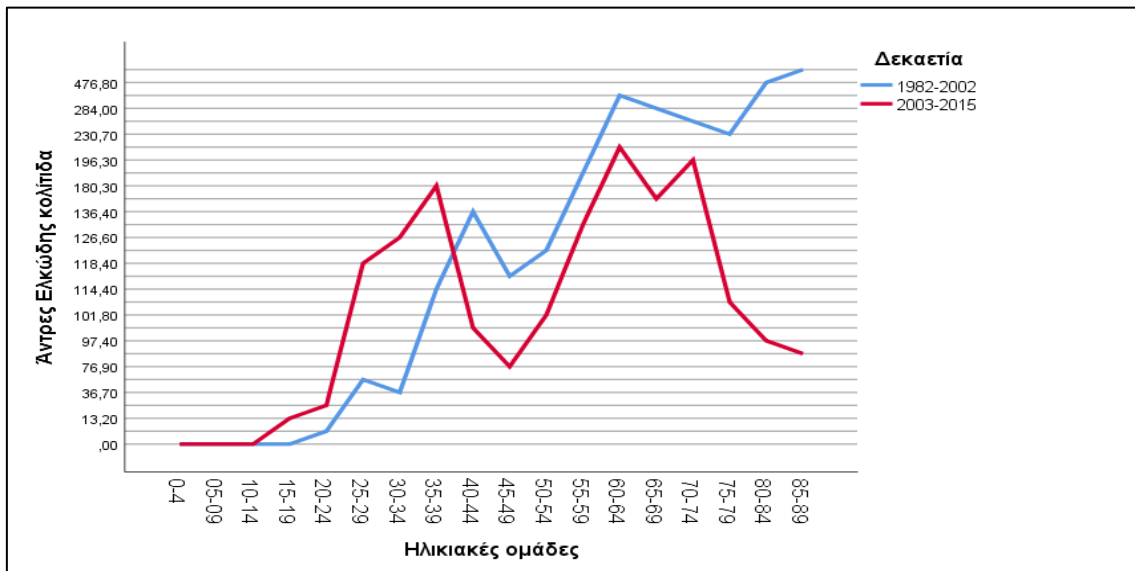


Γράφημα 18. Επιπολασμός ΕΚ/Σύνολο /ηλικιακή ομάδα /δεκαετία

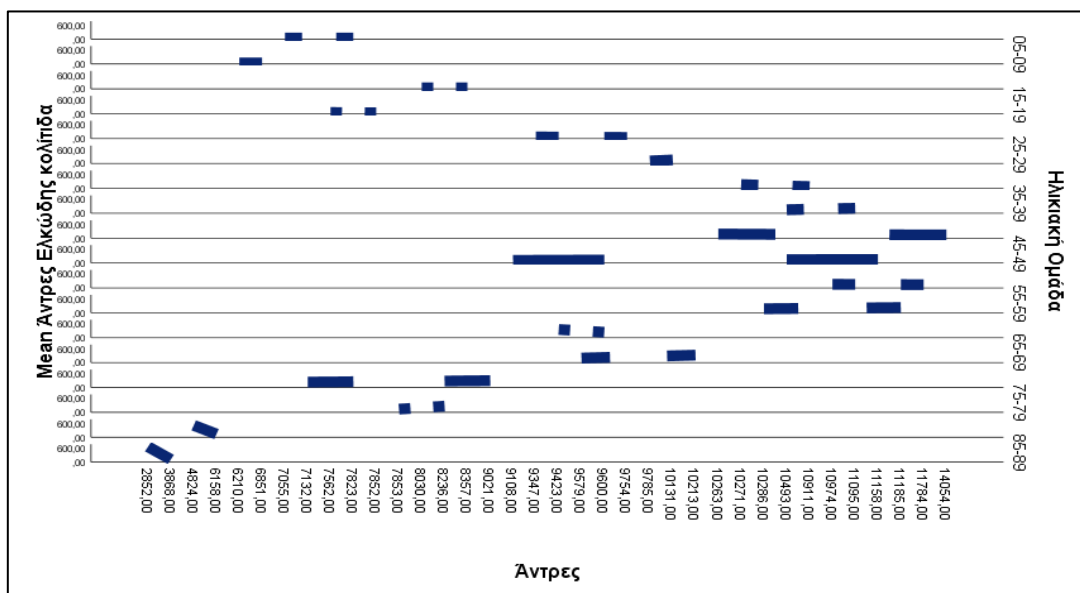


Γράφημα 18α. Επιπολασμός ΕΚ/σύνολο /ηλικιακή ομάδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό

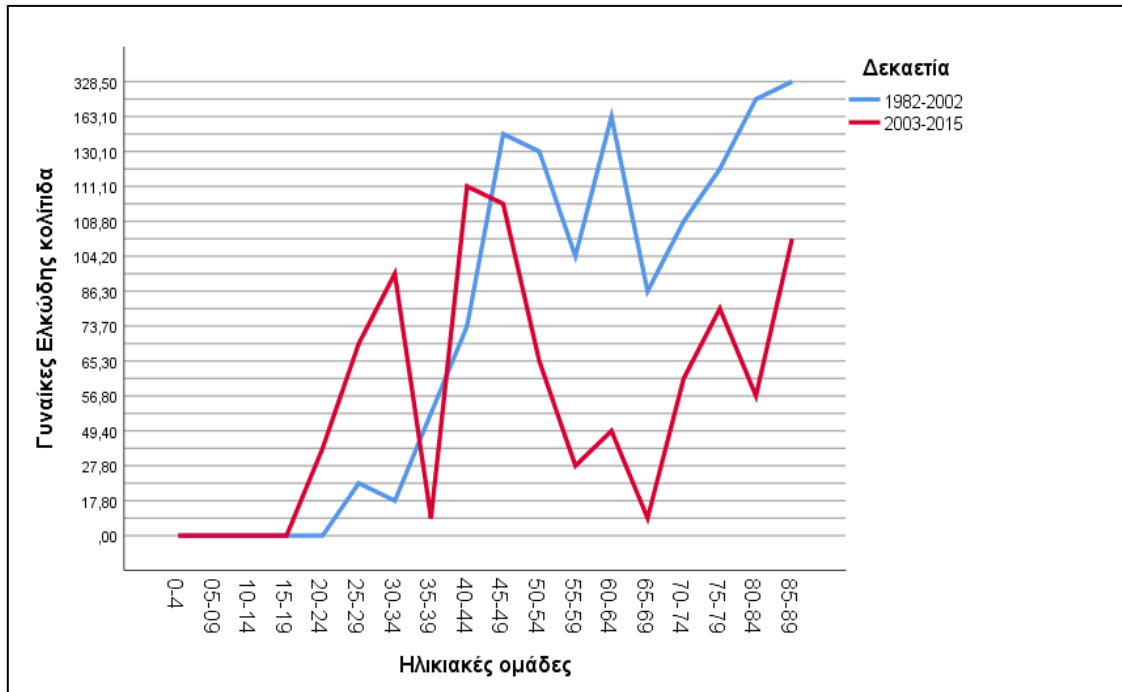
Η μείωση αυτή εμφανίζεται μεγαλύτερη μείωση στους άνδρες >των 70 ετών, σε σχέση με τις γυναίκες (Γραφήματα 19, 19α, 20, 20α).



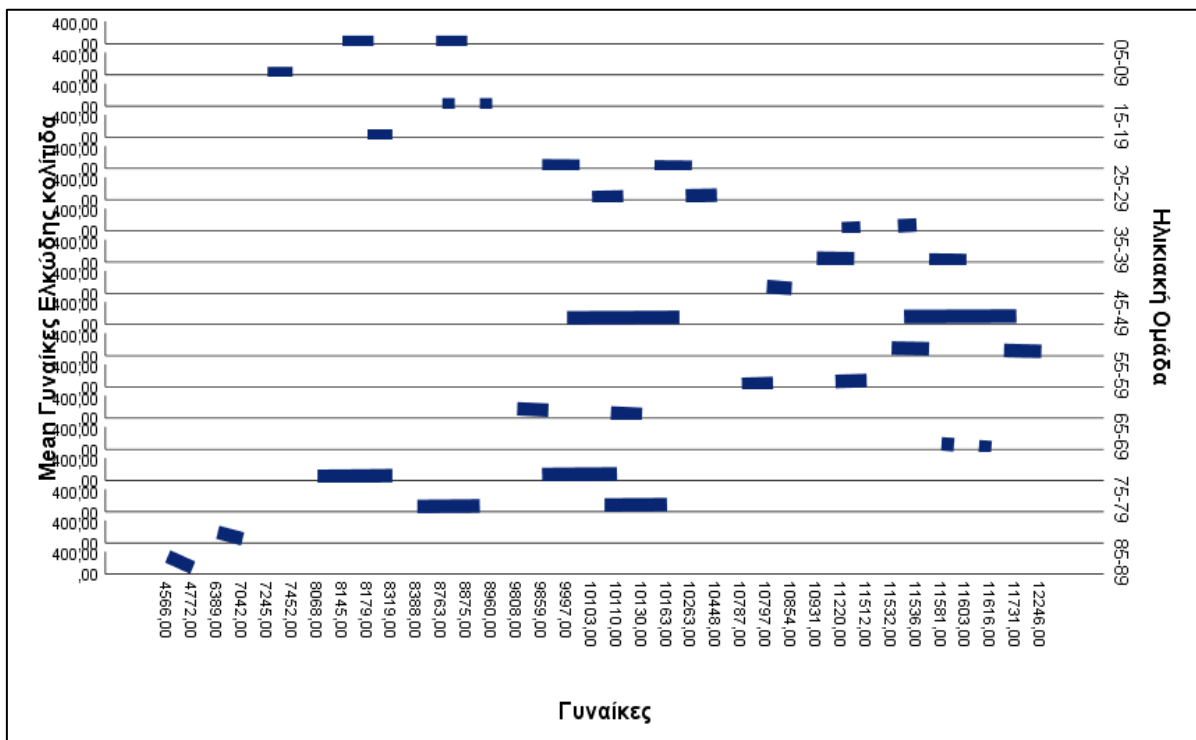
Γράφημα 19. Επιπολασμός ΕΚ/Ανδρες ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία



Γράφημα 19α. Επιπολασμός ΕΚ/άνδρες /ηλικιακή ομάδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό



Γράφημα 20. Επιπολασμός ΕΚ/Γυναίκες /ηλικιακή ομάδα/ δεκαετία



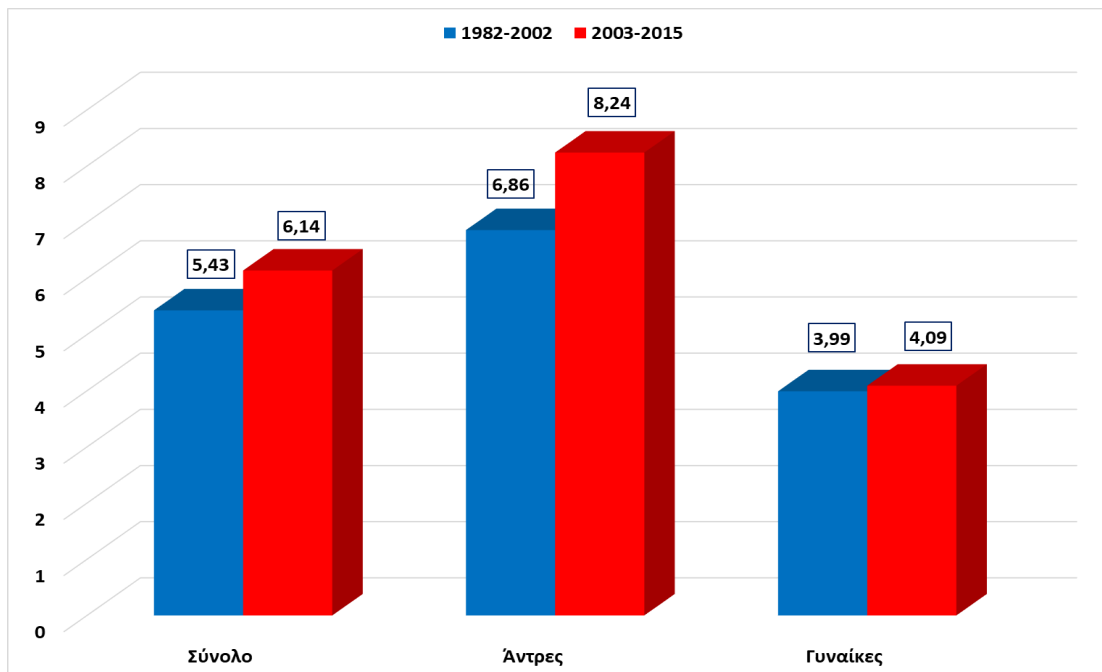
Γράφημα 20α. Επιπολασμός ΕΚ/γυναίκες ανά ηλικιακή ομάδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό

Επίπτωση ΕΚ

Η συνολική επίπτωση της ΕΚ ήταν (mean:4,43/100.000 κατοίκους) (6,86 άνδρες vs 3,99 γυναίκες) για την πρώτη χρονική περίοδο (1982-2002) και (mean:6,14) (8,24 άνδρες vs 4,09 γυναίκες) για τη δεύτερη (2003-2015) (Πίνακας 11).

Πίνακας 11. Επίπτωση Ελκώδης κολίτιδα για 100.000 κατοίκους

Ασθενείς	1982-2002 Μέση τιμή (95% Δ.Ε.)	2003-2015 Μέση τιμή (95% Δ.Ε.)
Σύνολο	5,43 (3,06 -9,12)	6,14 (4,14- 7,73)
Άντρες	6,86 (3,91 -12,69)	8,24 (5,20 -10,66)
Γυναίκες	3,99 (2,10 - 6,44)	4,09 (2,38 - 5,77)

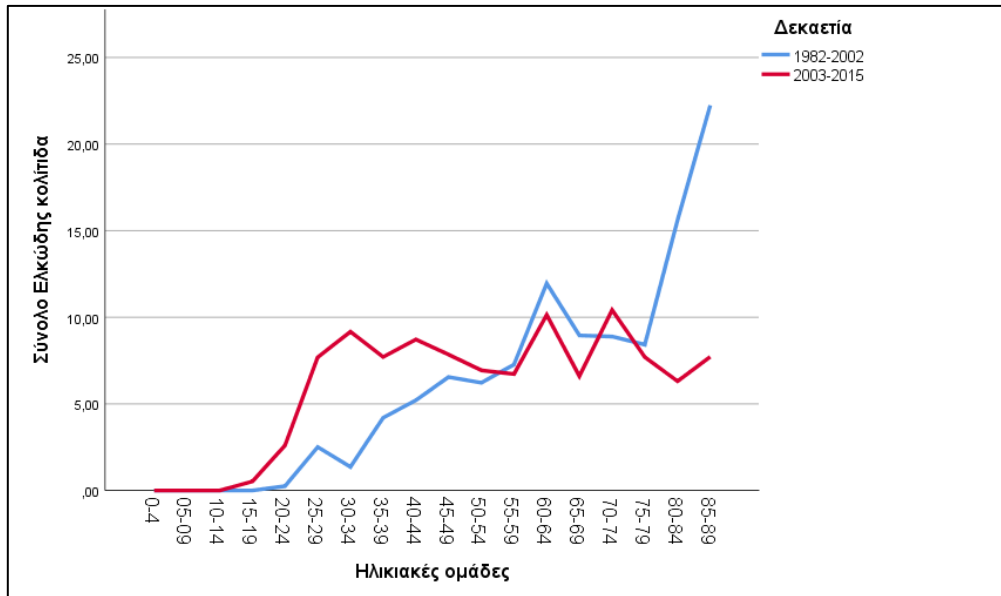


Γράφημα 21. Επίπτωση ΕΚ/ 100.000 κατοίκους

Σε ότι αφορά στην ηλικιακή κατανομή της ΕΚ, αυτή φαίνεται ότι τη δεύτερη χρονική περίοδο ξεκινά από μικρότερες ηλικίες με μια σημαντική αυξητική τάση, ενώ εμφανίζεται σημαντική μείωση μετά την ηλικία των 70 ετών κατά τη δεύτερη χρονική περίοδο της μελέτης (Πίνακας 12, Γράφημα 22).

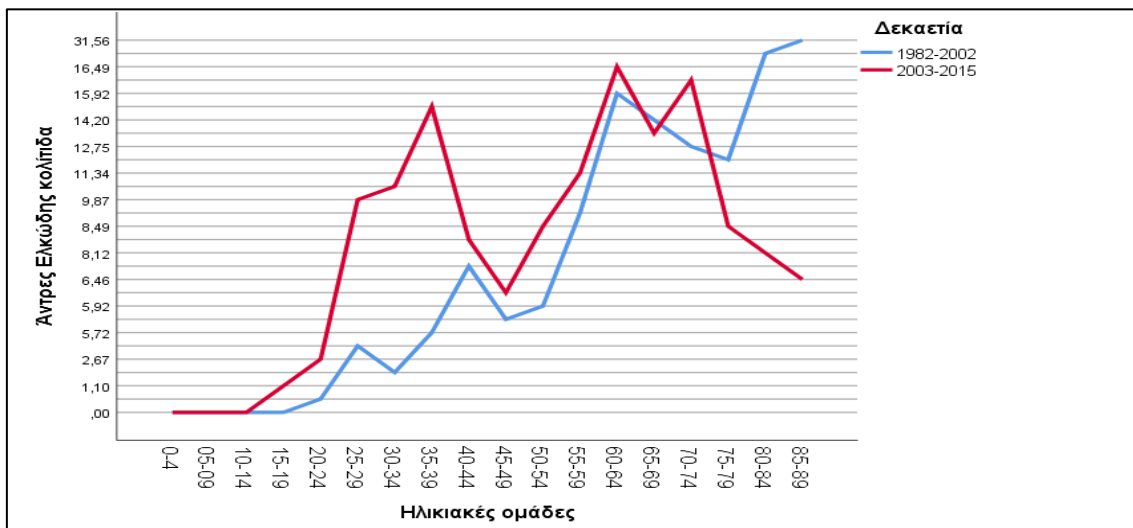
Πίνακας 12. Επίπτωση ΕΚ/ ηλικιακή ομάδα για 100.000 κατοίκους

	1982-2002			2003-2015		
Ηλικιακή ομάδα	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες
0-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
05-09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00	0,00	0,52	1,10	0,00
20-24	0,25	0,51	0,00	2,60	2,67	2,54
25-29	2,51	3,58	0,99	7,69	9,87	5,58
30-34	1,36	1,83	0,89	9,17	10,55	7,95
35-39	4,20	5,72	2,74	7,71	15,02	0,72
40-44	5,21	6,82	3,69	8,72	8,30	9,26
45-49	6,55	5,83	7,25	7,85	6,40	9,17
50-54	6,22	5,92	6,50	6,94	8,49	5,44
55-59	7,27	9,39	5,21	6,72	11,34	2,32
60-64	11,96	15,92	8,16	10,14	16,49	4,11
65-69	8,95	14,20	4,32	6,60	13,05	0,72
70-74	8,89	12,75	5,44	10,42	16,36	5,16
75-79	8,42	11,53	5,90	7,70	8,49	6,95
80-84	15,61	23,84	9,39	6,31	8,12	4,73
85-89	22,24	31,56	16,43	7,72	6,46	8,73
90-94	1,61	0,00	0,00	4,90	7,99	2,72
95-99	1,82	7,02	0,00	3,42	8,75	0,00
100-104	9,90	41,32	0,00	0,00	0,00	0,00
105-109	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
110 +	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

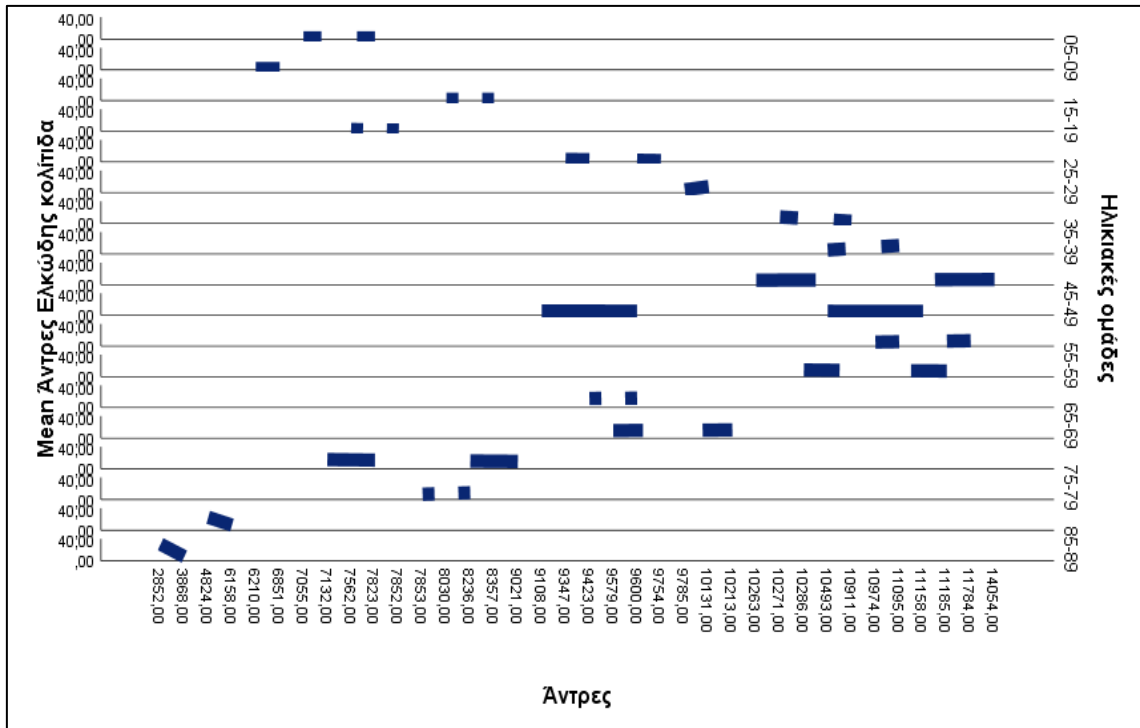


Γράφημα 22. Επίπτωση ΕΚ/Σύνολο ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία

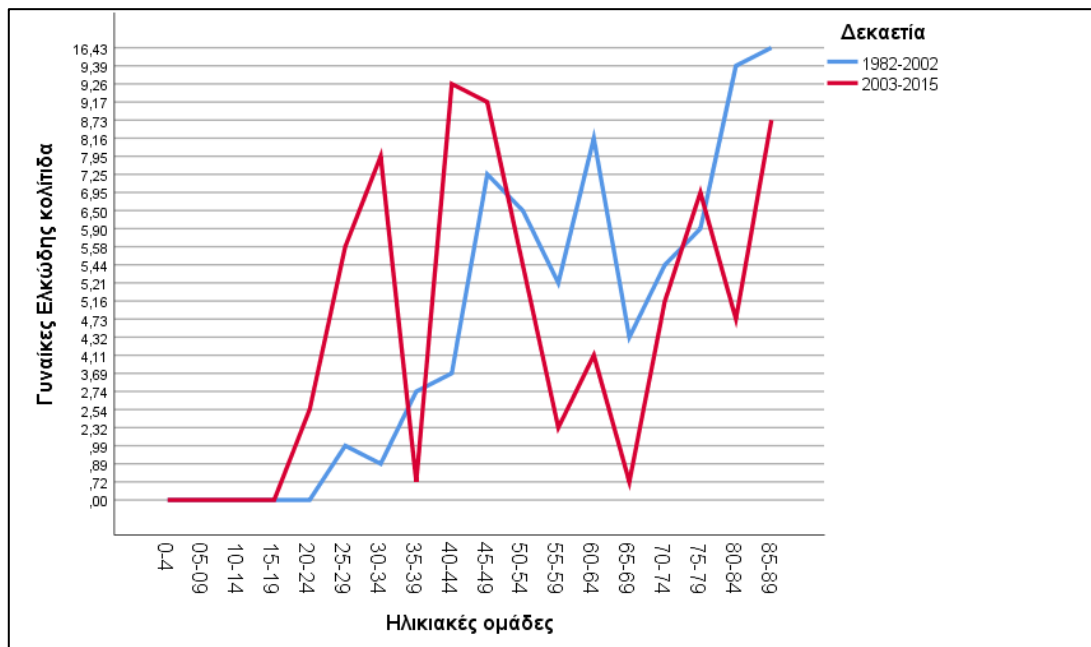
Σε ότι αφορά στο φύλο, υπάρχει μια σημαντική αύξηση στους άνδρες τη δεύτερη χρονική περίοδο ειδικά στις ηλικίες 20-40 ετών και 60-75 ετών, ενώ στις γυναίκες σημαντική είναι η μείωση τη δεύτερη χρονική περίοδο στο σύνολο και ειδικότερα στις ηλικίες από 50-60 ετών περίπου (Γραφήματα 23, 23α, 24, 24α).



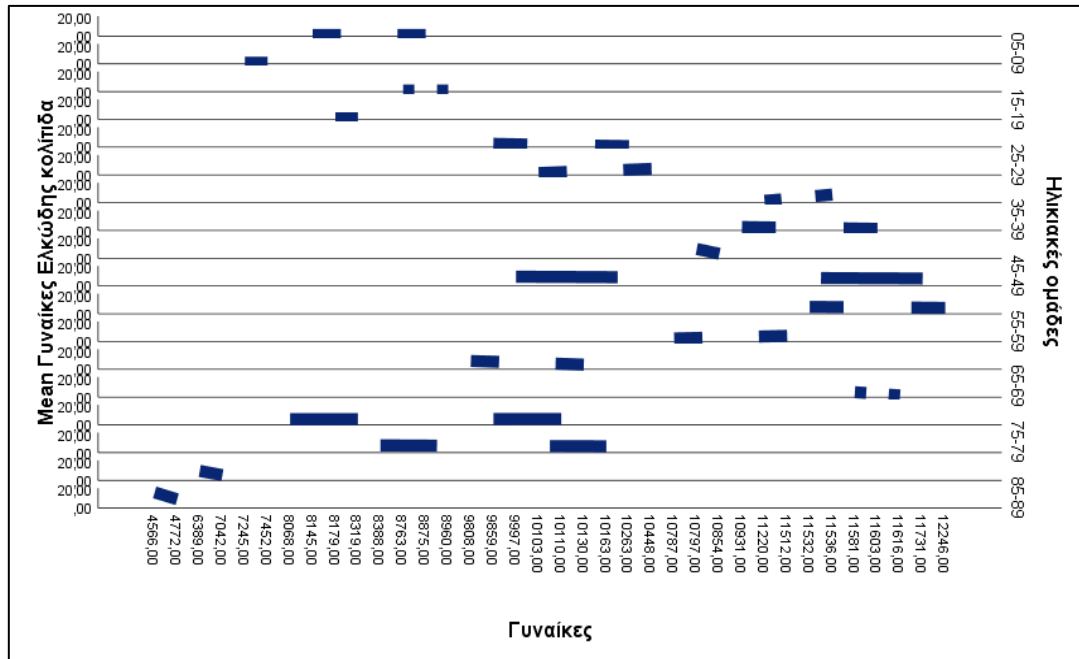
Γράφημα 23. Επίπτωση ΕΚ/Αντρες ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία



Γράφημα 23α. Επίπτωση ΕΚ/Άντρες ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία



Γράφημα 24. Επίπτωση ΕΚ/Γυναίκες ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία



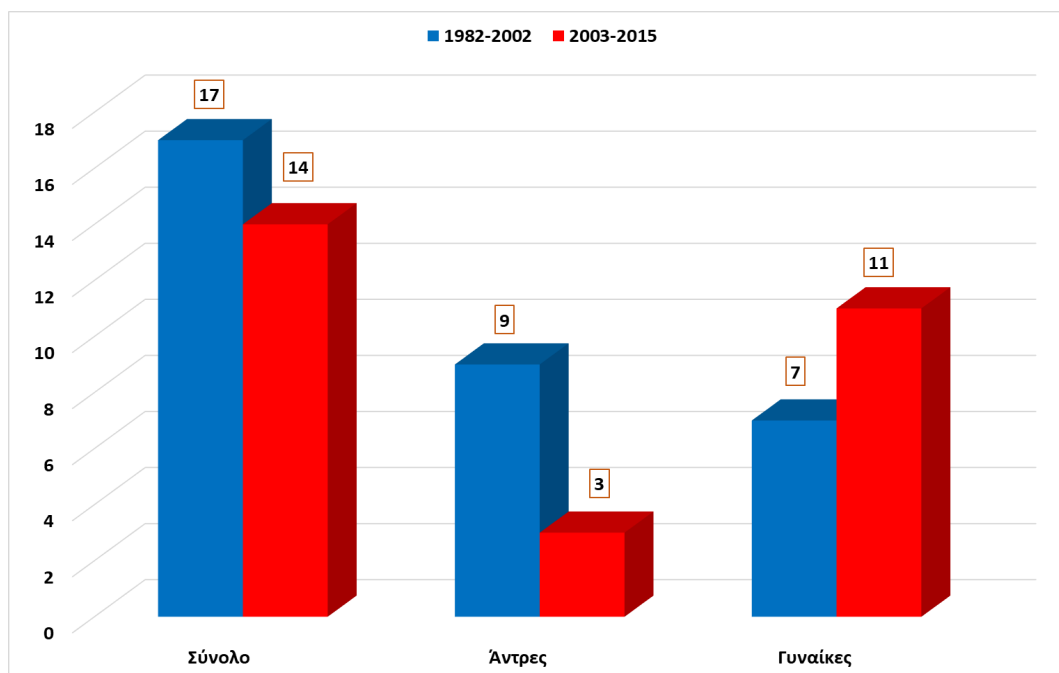
Γράφημα 24α. Επίπτωση ΕΚ/Γυναίκες ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία

4.3. Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα (ΑΚ)

Ο συνολικός αριθμός ασθενών με ΑΚ μεταξύ πρώτης και δεύτερης χρονικής περιόδου ήταν (n=17 vs n=14) (Πίνακας 13, Γράφημα 25).

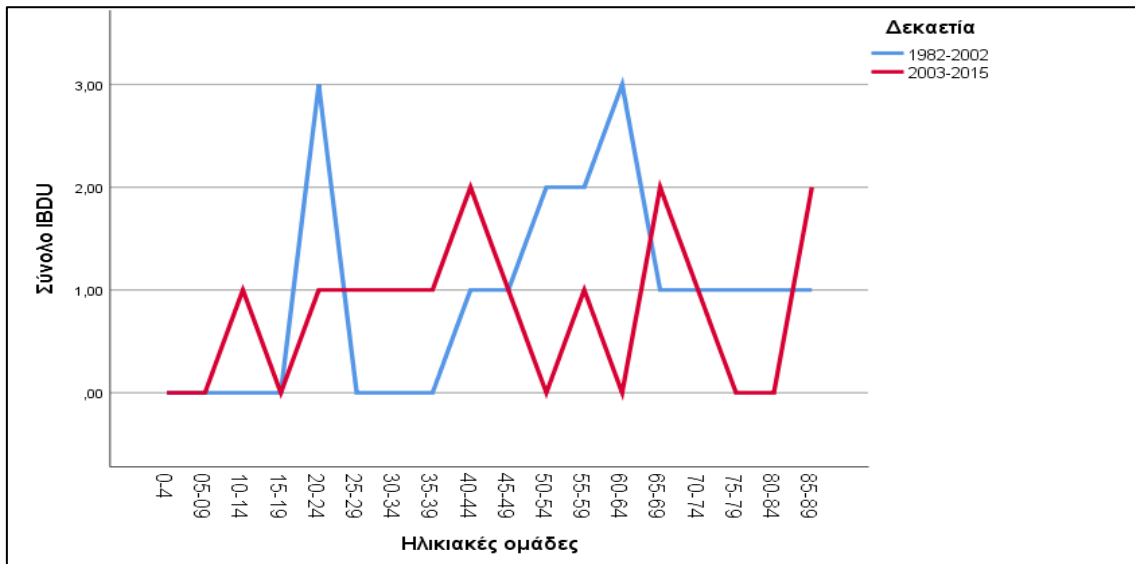
Πίνακας 13. Συνολικός αριθμός ασθενών

Ασθενείς	1982-2002	2003-2015
Σύνολο	17	14
Άντρες	9	3
Γυναίκες	7	11

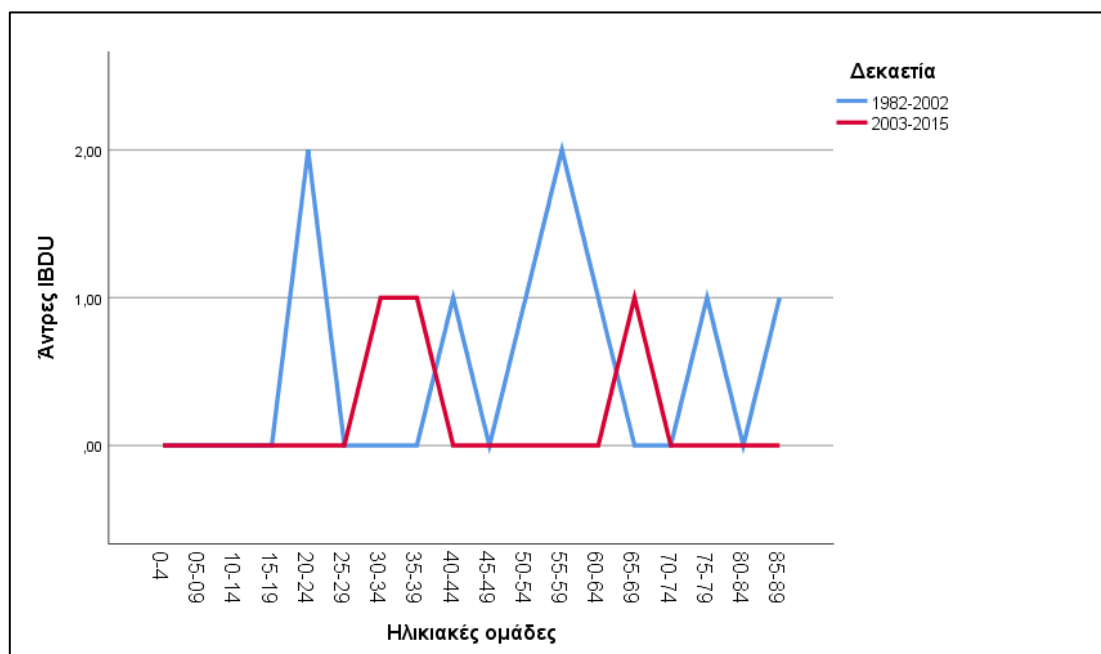


Γράφημα 25. Συνολικός αριθμός ασθενών

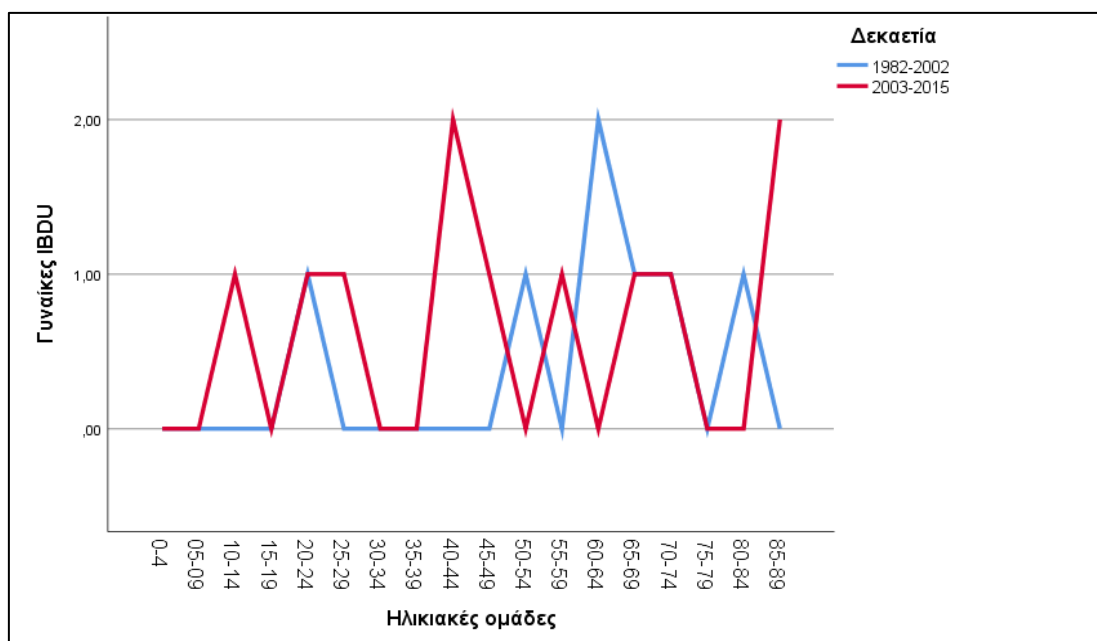
Η κατανομή μεταξύ ανδρών και γυναικών ήταν ($n=9$ vs $n=7$) κατά την πρώτη χρονική περίοδο και ($n=3$ vs $n=11$) κατά τη δεύτερη (**Γραφήματα 26, 27, 28**)



Γράφημα 26. ΑΚ/Σύνολο /ηλικιακή ομάδα /δεκαετία



Γράφημα 27. ΑΚ/Αντρες/ ηλικιακή ομάδα/δεκαετία



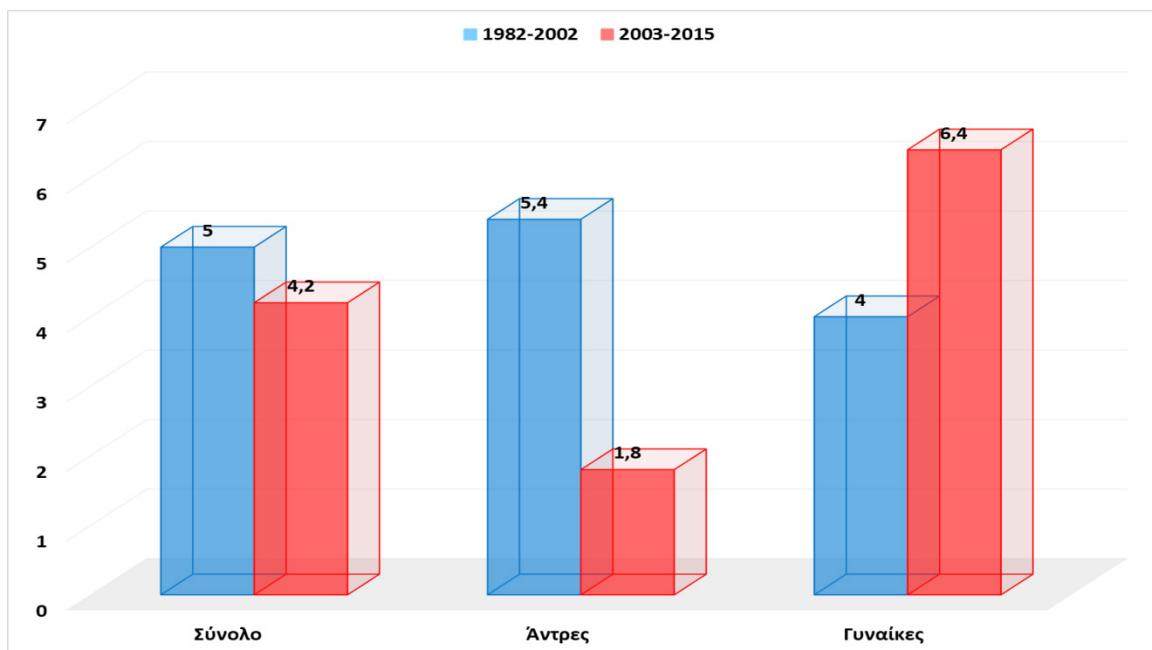
Γράφημα 28. ΑΚ/Άντρες /ηλικιακή ομάδα/ δεκαετία

Επιπολασμός ΑΚ

Ο επιπολασμός των ΑΚ περιπτώσεων/100.000 κατοίκους συνολικά για την πρώτη χρονική περίοδο φτάνει το 5,0(άνδρες 5,4 vs γυναίκες 4,0) ενώ τη δεύτερη χρονική περίοδο δείχνει μια μικρή μείωση σε 4,2 (άνδρες 1,8 vs γυναίκες 6,4) (Πίνακας 13, Γράφημα 29).

Πίνακας 13. Επιπολασμός ΑΚ / 100.000 κατοίκους

Ασθενείς	1982-2002	2003-2015
Σύνολο	5,0	4,2
Άντρες	5,4	1,8
Γυναίκες	4,0	6,4

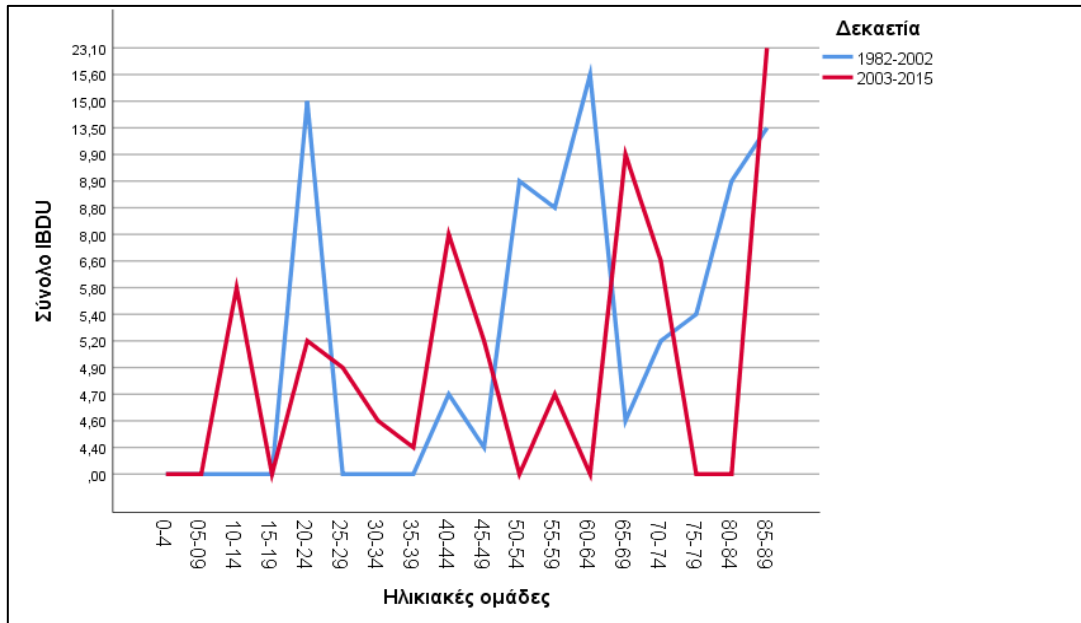


Γράφημα 29. Επιπολασμός ΑΚ/ 100.000 κατοίκους

Ο επιπολασμός της ΑΚ φαίνεται να παρουσιάζει διαφορετική διακύμανση ανάμεσα στις δύο περιόδους, αλλά οπωσδήποτε τη δεύτερη περίοδο εμφανίζεται σε χαμηλότερα ποσοστά σε μικρότερες ηλικίες και σε μεγαλύτερα ποσοστά στις ηλικίες άνω των 80 ετών (Πίνακας 13, Γράφημα 30).

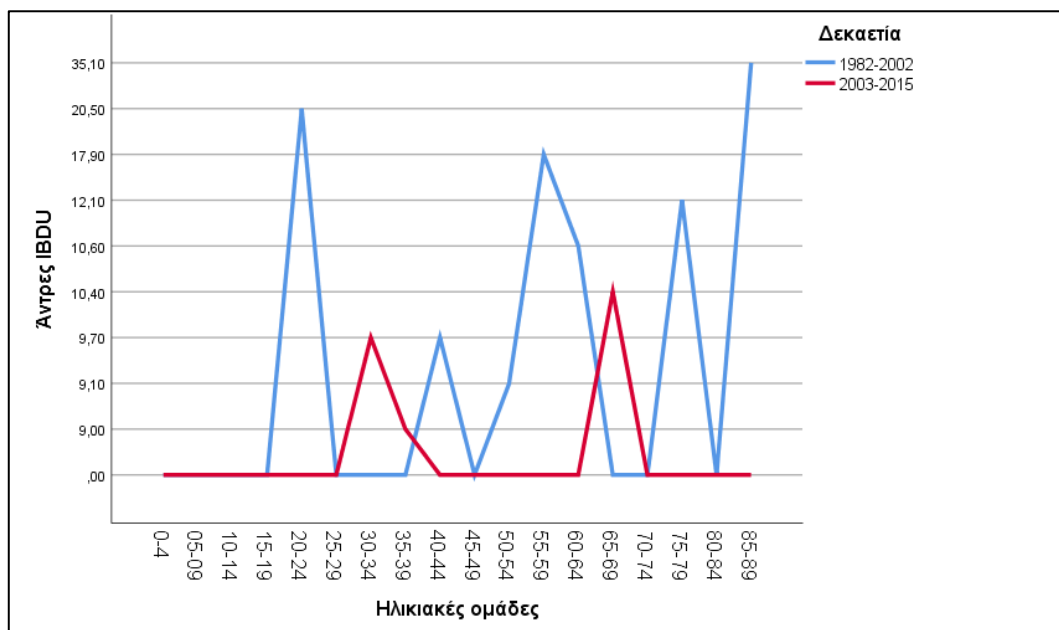
Πίνακας 13. Επιπολασμός ανά ηλικιακή ομάδα για 100.000 κατοίκους

	1982-2002			2003-2015		
Ηλικιακή ομάδα	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες
0-4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
05-09	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10-14	0,0	0,0	0,0	5,8	0,0	11,4
15-19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20-24	15,0	20,5	9,7	5,2	0,0	10,1
25-29	0,0	0,0	0,0	4,9	0,0	9,6
30-34	0,0	0,0	0,0	4,6	9,7	0,0
35-39	0,0	0,0	0,0	4,4	9,0	0,0
40-44	4,7	9,7	0,0	8,0	0,0	18,5
45-49	4,4	0,0	0,0	5,2	0,0	10,0
50-54	8,9	9,1	8,7	0,0	0,0	0,0
55-59	8,8	17,9	0,0	4,7	0,0	9,3
60-64	15,6	10,6	20,4	0,0	0,0	0,0
65-69	4,6	0,0	8,6	9,9	10,4	8,6
70-74	5,2	0,0	9,9	6,6	0,0	12,4
75-79	5,4	12,1	0,0	0,0	0,0	0,0
80-84	8,9	0,0	15,7	0,0	0,0	0,0
85-89	13,5	35,1	0,0	23,1	0,0	41,9
90-94	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
95-99	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
100-104	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
105-109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
110 +	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

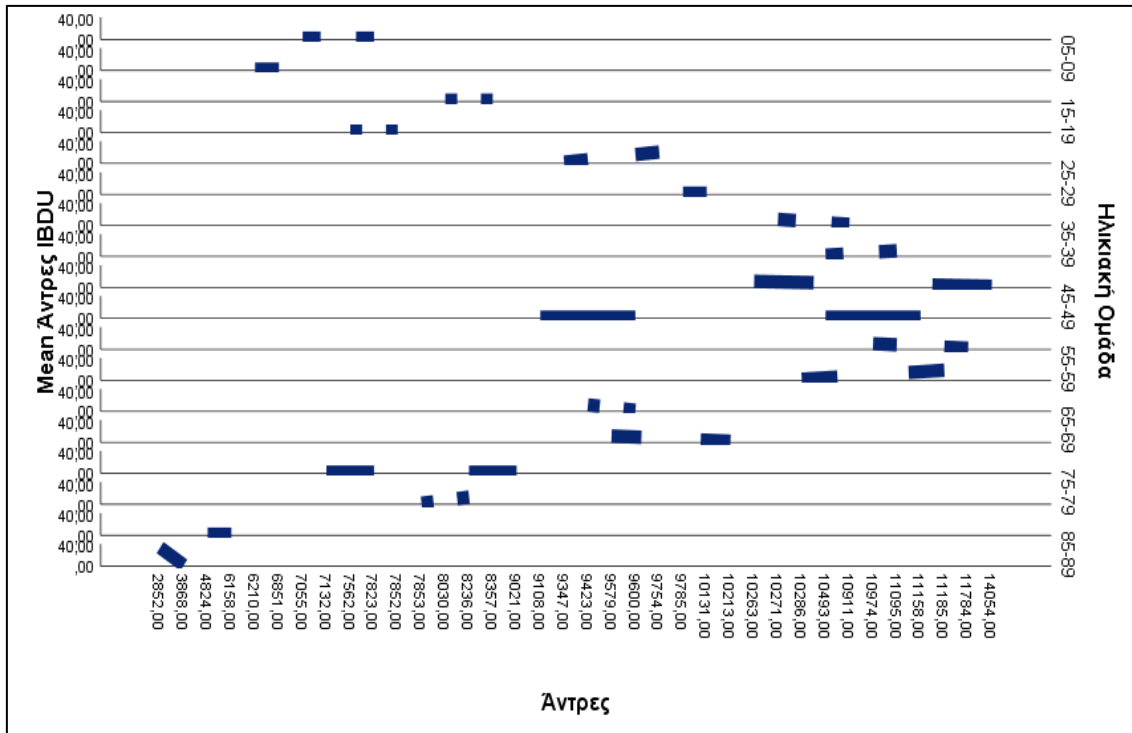


Γράφημα 30. Επιπολασμός IBDU Σύνολο ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία

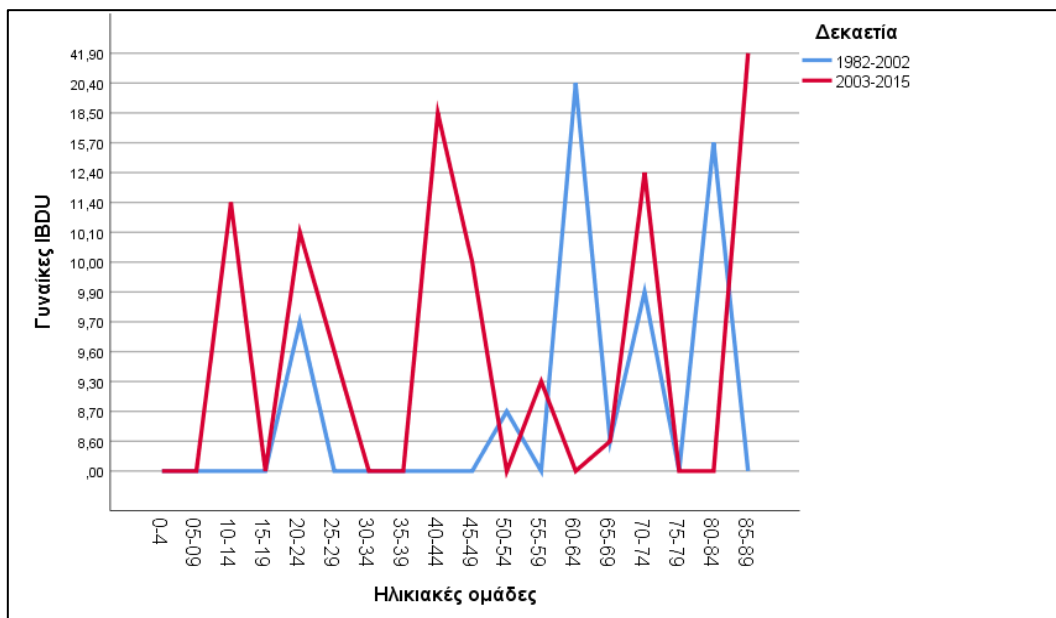
Σε ότι αφορά στη συσχέτιση με το φύλο, η ΑΚ δείχνει να εμφανίζει μειωμένα ποσοστά στους άνδρες στη δεύτερη χρονική περίοδο σε αντίθεση με τις γυναίκες (**Γραφήματα 31, 31α, 32, 32α**).



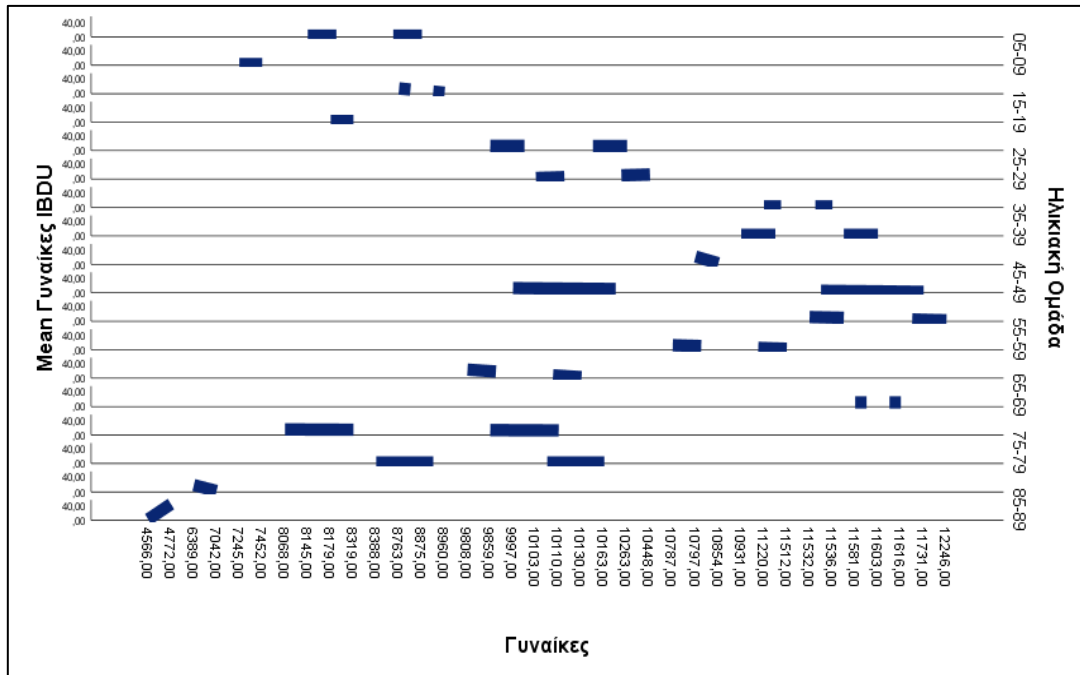
Γράφημα 31. Επιπολασμός ΑΚ /Αντρες /ηλικιακή ομάδα /δεκαετία



Γράφημα 31α. Επιπολασμός ΑΚ/Αντρες/ ηλικιακή ομάδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό



Γράφημα 32. Επιπολασμός ΑΚ/Γυναίκες/ ηλικιακή ομάδα /δεκαετία



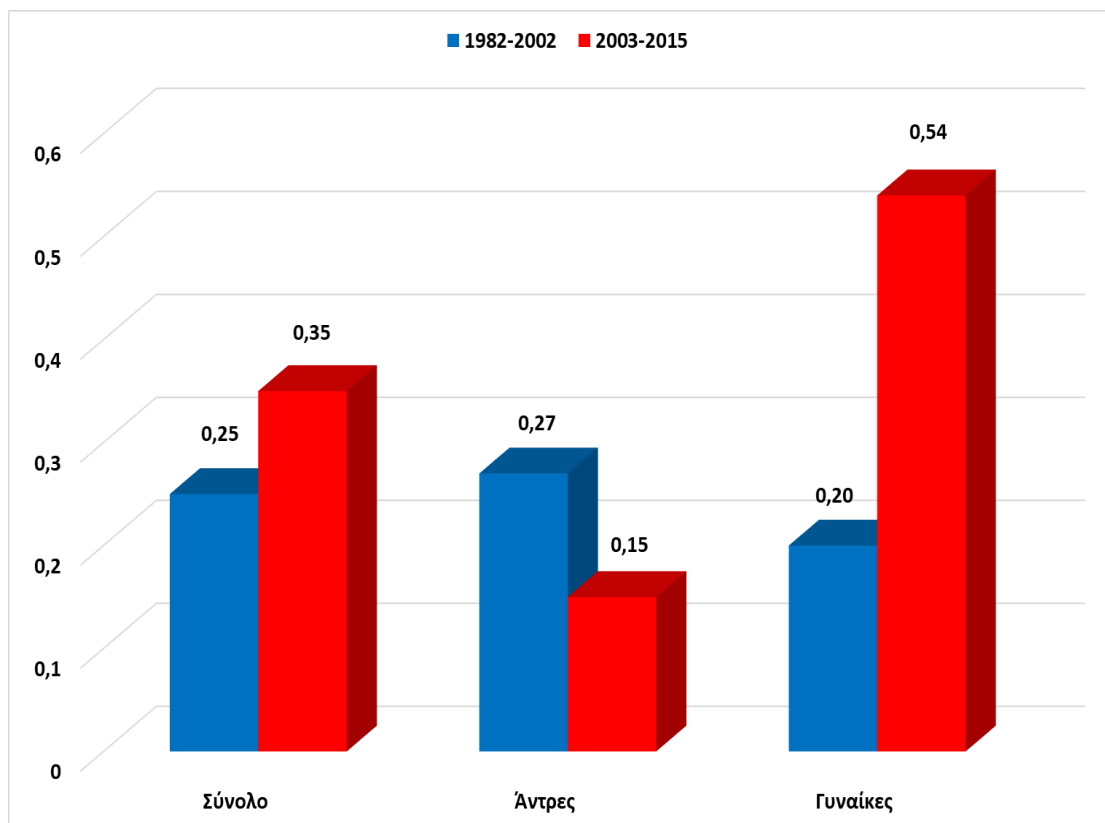
Γράφημα 32α. Επιπολασμός ΑΚ/Γυναίκες / ηλικιακή ομάδα σε σύγκριση με τον πληθυσμό

Επίπτωση ΑΚ

Η επίπτωση ΑΚ/100.000 κατοίκους εμφανίζεται στο 0,25 (0,27 άνδρες vs 0,20 γυναίκες) για την πρώτη χρονική περίοδο και 0,35(0,15 άνδρες vs 0,54 γυναίκες) για τη δεύτερη χρονική περίοδο (Πίνακας 14, Γράφημα 33).

Πίνακας 14. Επίπτωση ΑΚ/100.000 κατοίκους

Ασθενείς	1982-2002	2003-2015
Σύνολο	0,25 (0,13 -0,40)	0,35 (0,14 -0,41)
Άντρες	0,27 (0,07 - 0,57)	0,15 (-0,02 - 0,29)
Γυναίκες	0,20 (0,04 - 0,36)	0,54 (0,18 -1,04)

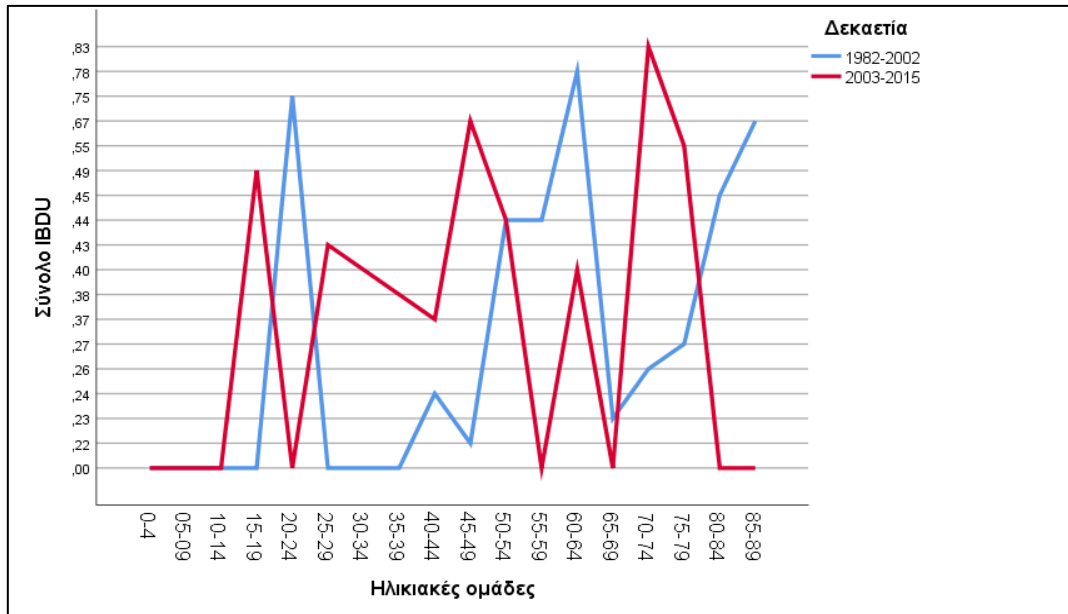


Γράφημα 33. Επίπτωση ΑΚ/ 100.000 κατοίκους

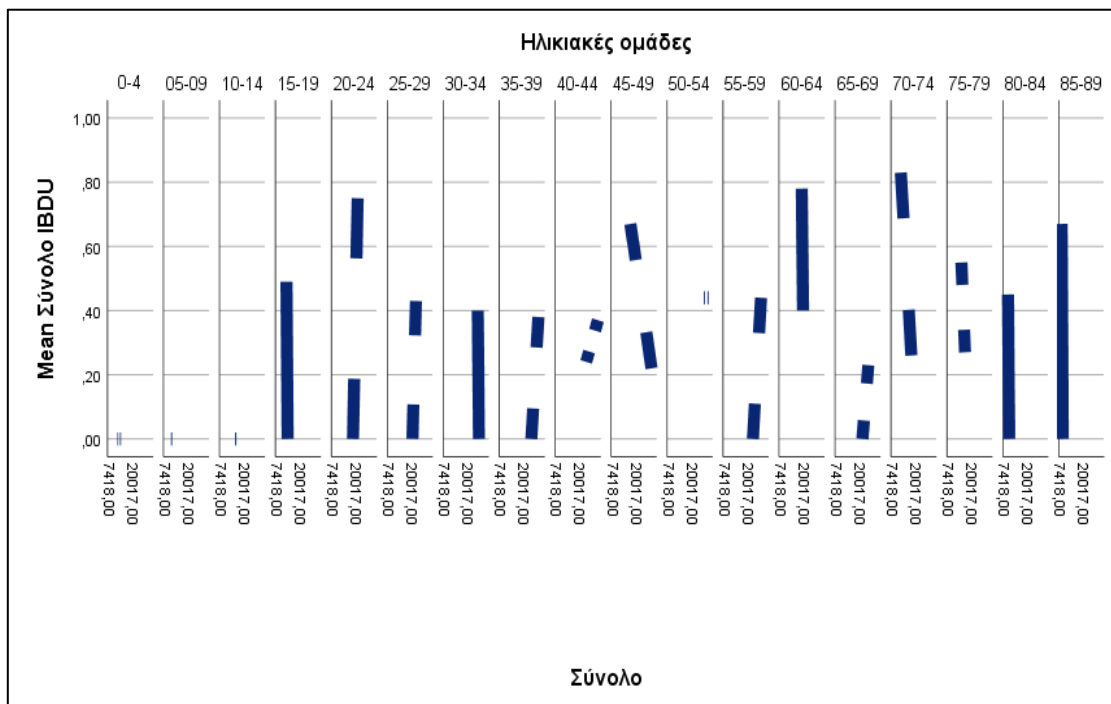
Η ηλικιακή κατανομή της επίπτωσης για τις δύο χρονικές περιόδους δείχνει σημαντική αύξηση στις ηλικιακές ομάδες 25-50 ετών και 65-80 ετών επίσης (Πίνακας 15, Γράφημα 34, 34α).

Πίνακας 15. Επίπτωση ΑΚ/ Ηλικιακή ομάδα για 100.000 κατοίκους

	1982-2002			2003-2015		
Ηλικιακή ομάδα	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες
0-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
05-09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10-14	0,00	0,00	0,00	0,49	0,00	0,95
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20-24	0,75	1,03	0,49	0,43	0,00	0,85
25-29	0,00	0,00	0,00	0,40	0,00	0,80
30-34	0,00	0,00	0,00	0,38	0,81	0,00
35-39	0,00	0,00	0,00	0,37	0,75	0,00
40-44	0,24	0,49	0,00	0,67	0,00	1,54
45-49	0,22	0,00	0,00	0,44	0,00	0,83
50-54	0,44	0,46	0,43	0,00	0,00	0,00
55-59	0,44	0,89	0,00	0,40	0,00	0,77
60-64	0,78	0,53	1,02	0,00	0,00	0,00
65-69	0,23	0,00	0,43	0,83	0,87	0,72
70-74	0,26	0,00	0,49	0,55	0,00	1,03
75-79	0,27	0,61	0,00	0,00	0,00	0,00
80-84	0,45	0,00	0,78	0,00	0,00	0,00
85-89	0,67	1,75	0,00	1,93	0,00	3,49
90-94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
95-99	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
100-104	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
105-109	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
110 +	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

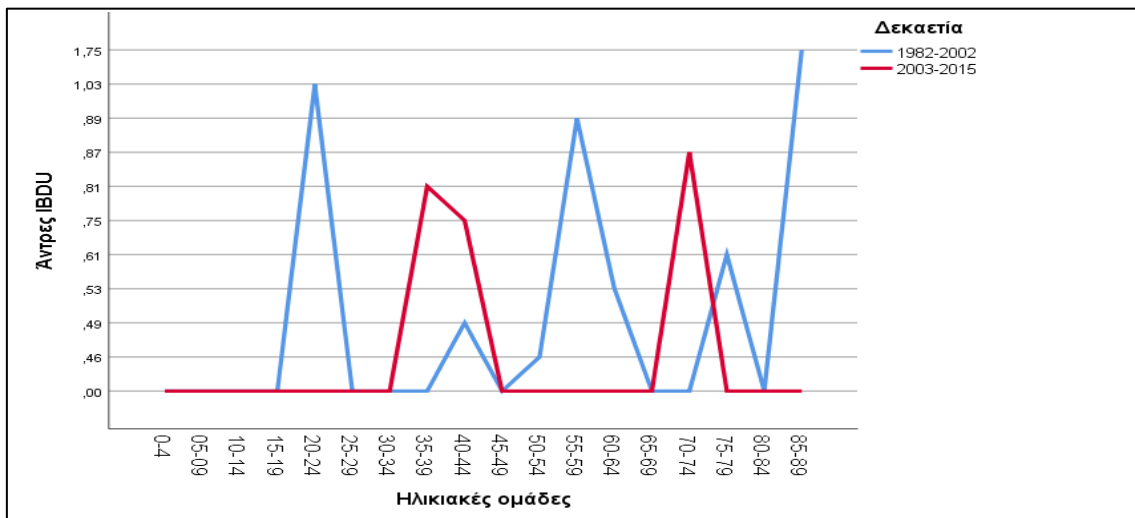


Γράφημα 34. Επίπτωση ΑΚ/ Σύνολο/ ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία

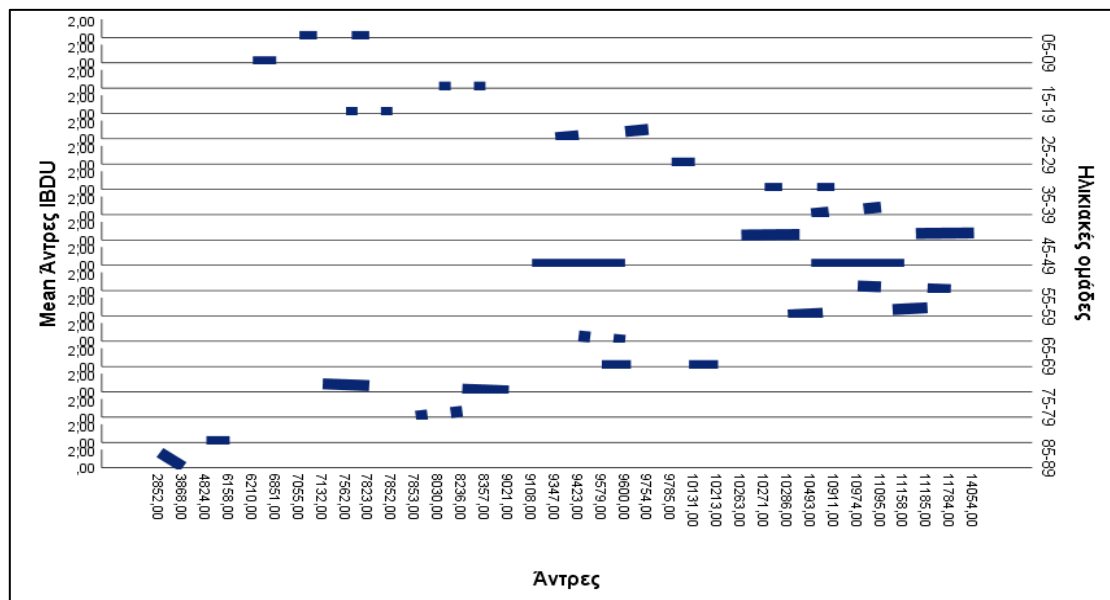


Γράφημα 34α. Επίπτωση ΑΚ/ Σύνολο/ ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία

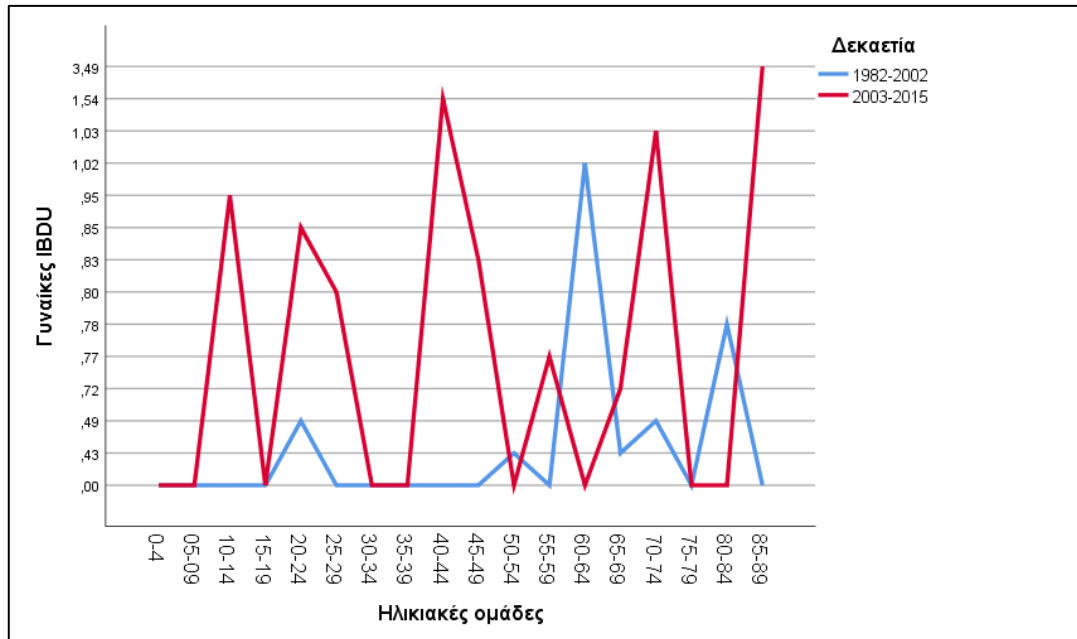
Σε ότι αφορά δε στη συσχέτιση της επίπτωσης της ΑΚ με το φύλο, οι άνδρες στη δεύτερη χρονική περίοδο εμφανίζουν αύξηση 30-45 ετών και 65-75 ετών, ενώ οι γυναίκες φαίνεται να εμφανίζουν αύξηση σχεδόν σε όλο το ηλικιακό φάσμα (Γραφήματα 35, 35α, 36, 36α).



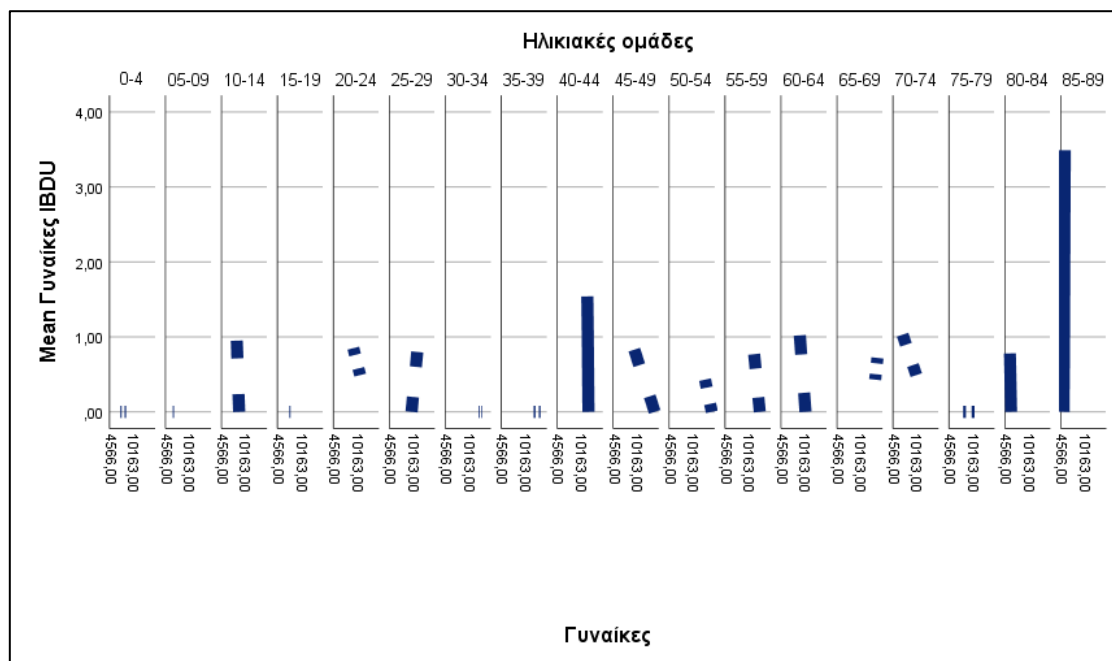
Γράφημα 35. Επίπτωση ΑΚ/Ανδρες /ηλικιακή ομάδα /δεκαετία



Γράφημα 35α. Επίπτωση ΑΚ/Ανδρες /ηλικιακή ομάδα /δεκαετία



Γράφημα 36. Επίπτωση ΑΚ/Γυναίκες /ηλικιακή ομάδα /δεκαετία



Γράφημα 36α. Επίπτωση ΑΚ/Γυναίκες /ηλικιακή ομάδα /δεκαετία

5. Συζήτηση

Η Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελεί μια χρόνια ιδιοπαθή νοσογόνο κατάσταση και εκπροσωπείται από δύο νοσήματα, τη νόσο του Crohn's και την ΕΚ. Και τα δύο νοσήματα επιφέρουν εκδηλώσεις τόσο από το έντερο όσο και από άλλα συστήματα του οργανισμού όπως είναι το δέρμα, οι αρθρώσεις, η σπονδυλική στήλη, το ήπαρ και άλλα όργανα. Και τα δύο νοσήματα εμφανίζονται συχνότερα σε νεαρότερα άτομα, κυρίως σε ηλικίες 15-40 ετών, με αποτέλεσμα αυτό να επιφέρει σωματικά και ψυχολογικά προβλήματα στη ζωή τους και να δυσχεραίνει την καθημερινότητα τους.^{10,61,62}

Ο αριθμός των ατόμων που προσβάλλονται από τα νοσήματα αυτά φαίνεται ότι βρίσκεται σε αύξηση, παγκοσμίως, γεγονός που αυξάνει την επίπτωση της νοσηρότητας.⁶³ Σχετική μελέτη πριν μια δεκαετία περίπου ανέφερε ότι 4 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλον τον κόσμο νοσούν από ΙΦΝΕ, ενώ 1.4 εκατομμύρια από αυτές τις περιπτώσεις φαίνεται να εμφανίζονται στις ΗΠΑ, με τις γυναίκες να έχουν μεγαλύτερη επίπτωση.⁶⁴

Η ΙΦΝΕ εμφανίζει διαφορετική συχνότητα ανάλογα με τη χώρα μελέτης. Χώρες με τη υψηλότερη επίπτωση είναι οι ΗΠΑ (38-229/100.000), η Σουηδία και η Μεγάλη Βρετανία (269/100.000) (2,45-7). Στις χώρες της Μεσογείου η επίπτωση της Ελκώδους κολίτιδας υπολογίζεται σε 5/100.000 σε κατοίκους αστικών περιοχών.⁶⁵ Στην Ασία φαίνεται ότι αυξάνεται η εμφάνιση της Ελκώδους κολίτιδας, ειδικά μετά το 2.000, ενώ η IBD αρχίζει να εμφανίζεται συχνότερα και σε άλλες χώρες όπως η Ινδία, η Κορέα, το Ιράν, ο Λίβανος, η Ταϊλάνδη και άλλες χώρες.⁶⁶⁻⁶⁸ Φαίνεται ότι η αλλαγή στον τρόπο διατροφής, με την ένταξη του γρήγορου φαγητού και η μείωση της κατανάλωσης φυτικών ινών, αλλά και η έντονη καθημερινότητα και το άγχος έχουν συμβάλει στην αύξηση της επίπτωσης της νόσου.^{68,69}

Στην Ευρώπη η επίπτωση της νόσου εμφανίζεται υψηλότερη στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης από εκείνες της Νότιας. Επίσης φαίνεται ότι η ΕΚ είναι πιο συχνή από τη ΝΚ στον Ευρωπαϊκό χώρο, με εξαίρεση ίσως χώρες όπως η Γερμανία, η Γαλλία και η Μεγάλη Βρετανία.^{70,71} Μελέτες δείχνουν επίσης μικρότερη επίπτωση της ΕΚ σε χώρες όπως η Ελλάδα, η Ουγγαρία και η Ισπανία.^{72,73}

Στην Ελλάδα σε μελέτη από μια περιοχή της χώρας φάνηκε ότι η UC κερδίζει έδαφος σε συχνότητα σε σχέση με τη ΝΚ, η οποία εμφανίζεται σπάνια.⁷³⁻⁷⁵ Η ετήσια επίπτωση της ΙΦΝΕ την περίοδο 1981-1992 ήταν 4/105 κατοίκους και το 1992-1997 ήταν 7,5/105.⁷⁴ Σε σχετική μελέτη στη Βορειοδυτική Ελλάδα η επίπτωση της ΙΦΝΕ κυμάνθηκε μεταξύ 5,55/105 το 8,94/105 στην περιοχή των Ιωαννίνων, ενώ σε κοντινή αλλά νησιωτική περιοχή η αντίστοιχη επίπτωση κυμάνθηκε 2,69/105 το 10,55/105, την ίδια χρονική περίοδο. Στην ίδια μελέτη φαίνεται επίσης ότι μικραίνει η σχέση μεταξύ ΕΚ/ΝΚ[12,3:1 (1982-1991) το 8,01:1 (1992-1997)]. Σε άλλη περιοχή της χώρας ενώ το χάσμα μεταξύ των δύο νοσογόνων καταστάσεων είναι σταθερό, εντούτοις τα επίπεδα των νόσων εμφανίζονται σημαντικά πιο χαμηλά από άλλες περιοχές [4,14: 1(1982-1991) και 4,75: 1 (1992-1997)] αντίστοιχα.⁷⁵

Η ΙΦΝΕ εμφανίζεται σε αυξητική τάση σε όλο τον κόσμο.⁷⁶ Εν τούτοις στην Ελλάδα μέσα από σχετικές μελέτες παρατηρείται μικρότερο ποσοστό επίπτωσης σε σχέση με άλλες χώρες.^{55-59,73,77}

Τα ευρήματά μας απορρέουν από μια προσπάθεια συστηματικής καταγραφής και παρακολούθησης των ασθενών με ΙΦΝΕ νόσο σε μια διευρυμένη περιοχή της ΝΔ Ελλάδας, σε δύο χρονικά διαστήματα (1982-2002 και 2003-2015). Η προσπάθεια αυτή παρακολούθησης αποτελεί ίσως μια από τις μεγαλύτερες στην Ελλάδα τόσο όσον αφορά στη διάρκεια του χρόνου όσο και του καταγεγραμμένου δείγματος.

Συνολικά παρατηρείται γενικά μικρότερη επίπτωση της ΙΦΝΕ νόσου αλλά αντίθετα αύξηση του επιπολασμού με την πάροδο των ετών, με τη ΝΚ να αυξάνεται περισσότερο από την ΕΚ. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συγκεκριμένα έδειξαν ότι μειώνεται η επίπτωση της ΙΦΝΕ νόσου το πρόσφατο χρονικό διάστημα, σε σχέση με το παρελθόν, ενώ οι άνδρες και στις δύο χρονικές περιόδους υπερτερούν έναντι των γυναικών.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας φαίνεται ότι συμφωνούν με αντίστοιχες μελέτες προηγούμενων ετών από την ίδια γεωγραφική περιοχή της Ελλάδας.^{55-57,60,77} Επίσης σε σχέση με ευρωπαϊκές μελέτες φαίνεται ότι η επίπτωση της ΙΦΝΕ στη ΝΔ Ελλάδα είναι μικρότερη από άλλες Ευρωπαϊκές χώρες και ειδικότερα φαίνεται ότι η Ελλάδα συμβαδίζει στα χαμηλά ποσοστά επίπτωσης με τις χώρες της Νότιας Ευρώπης.^{70,72,78,79} Οι χώρες δε της Ανατολικής Ασίας αν και εμφάνιζαν χαμηλά ποσοστά επίπτωσης της ΙΦΝΕ νόσου, εν τούτοις τα τελευταία χρόνια διακρίνεται μια σταθερά αυξανόμενη

τάση τόσο στην ΝΚ όσο και στην ΕΚ.⁸⁰⁻⁸³ Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η αύξηση της IBD φαίνεται να αυξάνεται και σε πληθυσμούς οι οποίοι μετακινούνται, όπως οι μετανάστες από ανατολικές χώρες, γεγονός που πιθανόν να τεκμηριώνει ότι ο δυτικός τρόπος διατροφής και διαβίωσης γενικά αποτελεί ενεργοποιητικό παράγοντα εμφάνισης της νόσου.⁸⁴

Η επίπτωση ΝΚ, περισσότερο στους άνδρες έναντι των γυναικών, εμφανίζεται να αυξάνει τα ποσοστά της μεταξύ των δύο περιόδων, ενώ είναι χαρακτηριστική η σταθερή μείωση και στα δύο φύλλα μετά την ηλικία των 65 ετών. Ο επιπολασμός της ΝΚ επίσης αυξάνεται σημαντικά κατά τη δεύτερη χρονική περίοδο, ενώ οι ηλικίες μεταξύ 25-40 στους άνδρες και 40-50 ετών στις γυναίκες, εμφανίζουν τη μεγαλύτερη αύξηση στη δεύτερη χρονική περίοδο. Μελέτες από το διεθνή χώρο συμφωνούν με την αυξημένη επίπτωση της ΝΚ,^{76,82,85} με μικρή εξαίρεση να διακρίνει τους παιδιατρικούς πληθυσμούς.⁸⁶

Η ΕΚ εμφανίζει επίσης μικρότερη επίπτωση τη δεύτερη περίοδο, ειδικότερα στους άνδρες, αλλά σημαντικό είναι το εύρημα ότι ανευρίσκεται σε μικρότερες ηλικίες σε σχέση με το παρελθόν. Αυτά τα δεδομένα συμφωνούν με άλλες διεθνείς μελέτες στις οποίες φαίνεται επίσης η αύξηση εμφάνισης της νόσου σε μικρότερες ηλικίες.^{61,62}

Χαρακτηριστική επίσης είναι η κάθετη μείωση που εμφανίζει στους άνδρες μετά τα 60 έτη περίπου ενώ στις γυναίκες η μείωση αυτή δεν είναι κάθετα σταθερή και μάλιστα μετά τα 70 έτη φαίνεται ότι έχει μια μικρή ανοδική τάση. Ο επιπολασμός της ΕΚ δείχνει μείωση και μάλιστα σημαντικότερη μετά τα 70 έτη, αντίθετα με την πρώτη χρονική περίοδο κατά την οποία η αύξηση της νόσου ήταν σημαντικά αυξημένη μετά τα 70 έτη. Τα δεδομένα της μελέτης μας συμφωνούν με αντίστοιχα δεδομένα από άλλες μελέτες οι οποίες δείχνουν μια σημαντική μείωση των περιπτώσεων ΕΚ σε μεγαλύτερες ηλικίες ειδικά στους άνδρες.^{87,88}

Οι περιπτώσεις ΑΚ είναι ελάχιστα μειωμένες κατά τη δεύτερη χρονική περίοδο με την επίπτωση να εμφανίζει μικρή αύξηση και τον επιπολασμό μικρή μείωση. Φαίνεται ότι οι διαγνωστικές δυνατότητες και η επιστημονική κατάρτιση μπορεί να αποτελούν παράγοντες που θα μειώνουν τις περιπτώσεις ΑΚ. Η ενημέρωση και η πληροφόρηση του πληθυσμού επίσης μπορεί να συντελέσει στην αμεσότερη διάγνωση της νόσου με όσο το δυνατόν βέλτιστη διαγνωστική προσέγγιση.⁸⁸

6. Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ νόσο και κυρίως η ΝΚ, αναμένεται αυξηθούν τα επόμενα χρόνια σύμφωνα με διεθνείς μελέτες. Η συστηματική και έγκαιρη παρακολούθηση αυτών των ασθενών σε όσο το δυνατόν μικρότερη ηλικία θα προσδώσει καλύτερο επίπεδο ποιότητας στην καθημερινή τους ζωή και μείωση των επιπλοκών της νόσου.

Η ενημέρωση του πληθυσμού και η δυνατότητα πρόσβασης των ασθενών σε ειδικό ιατρείο θα αποδώσει βέλτιστα αποτελέσματα στη διαχείριση αυτής της νόσου.

7. Περίληψη

Εισαγωγή: Η Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) αποτελεί μια χρόνια ιδιοπαθή νοσογόνο κατάσταση και εκπροσωπείται από δύο νοσήματα, τη νόσο του Crohn's και την Ελκώδη Κολίτιδα. Ο αριθμός των ατόμων που προσβάλλονται από τα νοσήματα αυτά φαίνεται ότι βρίσκεται σε αύξηση, παγκοσμίως, γεγονός που αυξάνει την επίπτωση της νοσηρότητας. Σχετική μελέτη πριν μια δεκαετία περίπου ανέφερε ότι 4 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλον τον κόσμο νοσούν από IBD, ενώ 1.4 εκατομμύρια από αυτές τις περιπτώσεις φαίνεται να εμφανίζονται στις ΗΠΑ, με τις γυναίκες να έχουν μεγαλύτερη επίπτωση.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ και η μελέτη της επίπτωσης και του επιπολασμού της ΕΚ, ΝΚ και ΑΚ σε ασθενείς που παρακολουθούνται στα Γαστρεντερολογικά Ιατρεία της ΒΔ Ελλάδας για τη χρονική περίοδο 1981-2013.

Μεθοδολογία: Η επιδημιολογική μελέτη διεξήχθη στην Ήπειρο η οποία αποτελεί μια από τις 13 περιφέρειες της Ελλάδας, την Αιτωλοακαρνανία και στα δύο γειτνιάζοντα νησιά του Ιονίου πελάγους την Κέρκυρα και τη Λευκάδα. Η μελέτη διεξήχθη σε δύο χρονικά διαστήματα, 1982-2002 και 2003-2015 και αφορούσε στη διάγνωση των ασθενών με IBD στην υπό μελέτη περιοχή. Ο επιπολασμός υπολογίστηκε για να υπογραμμίσει τον αριθμό των ΙΦΝΕ. Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ ορίστηκε ως ο αριθμός των περιπτώσεων ανά 100.000 κατοίκους. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ συνοψίστηκε χρησιμοποιώντας ποσοστά επίπτωσης, που ορίζονται ως ο αριθμός των νέων περιπτώσεων σε έναν πληθυσμό. Εκτιμήθηκε η επίπτωση ανά 100.000 κατοίκους με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%.

Αποτελέσματα: Συνολικά διαγνώστηκε με τη νόσο το 0,13% (n=466) του υπό μελέτη πληθυσμού, εκ των οποίων το 62% (n=290) ήταν άνδρες και το 38% (n=176) γυναίκες. Από το συνολικό πληθυσμό ΝΚ παρουσίασε το 0,023% (n=79), ΕΚ το 0,10% (n=370) και ΑΚ το 0,005% (n=17). Οι άνδρες εμφάνισαν επίσης μεγαλύτερη συχνότητα τόσο στη ΝΚ (59,4%) όσο και στην ΕΚ (62,6%). Ο επιπολασμός των ασθενών ανά 100.000 πληθυσμού και η αντιστοιχία με βάση τον πληθυσμό απογραφής /10⁵, ήταν συνολικά 23,3% (28,2% άνδρες vs 17,9% γυναίκες) για την πρώτη χρονική περίοδο και 33% (44% άνδρες vs 22,2% γυναίκες) για τη δεύτερη χρονική περίοδο. Η συνολική επίπτωση

της ΝΚ ήταν (mean:1,16/100.000 κατοίκους) (1,41 άνδρες vs 0,90 γυναίκες)για την πρώτη χρονική περίοδο (1982-2002) και(mean:2,75) (3,67 άνδρες vs 1,85 γυναίκες) για τη δεύτερη(2003-2015). Η επίπτωση της ΝΚ ανά ηλικιακή ομάδα/ 100.000 κατοίκους, δείχνει μια σημαντική αύξηση στις ηλικιακές ομάδες άνω των 30 ετών, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η ηλικιακή κατανομή κατά τις δύο χρονικές περιόδους δείχνει πως η ΕΚ κατά την πιο πρόσφατη χρονική περίοδο εμφανίζεται σε άτομα μικρότερης ηλικίας, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Η συνολική επίπτωση της ΕΚ ήταν (mean:4,43/100.000 κατοίκους) (6,86 άνδρες vs 3,99 γυναίκες)για την πρώτη χρονική περίοδο (1982-2002) και(mean:6,14) (8,24 άνδρες vs 4,09 γυναίκες) για τη δεύτερη(2003-2015).

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με IBD νόσο και κυρίως η CD, αναμένεται αυξηθούν τα επόμενα χρόνια σύμφωνα με διεθνείς μελέτες. Η συστηματική και έγκαιρη παρακολούθηση αυτών των ασθενών σε όσο το δυνατόν μικρότερη ηλικία θα προσδώσει καλύτερο επίπεδο ποιότητας στην καθημερινή τους ζωή και μείωση των επιπλοκών της νόσου.

8. Abstract

Background: The number of individuals affected by these diseases has been globally increasing, a fact that raises the incidence of morbidity.

Aim: The aim of the study was to investigate in our IBD referral center the incidence and prevalence of IBD and its subtypes (UC, CD, IBD unclassified) in Epirus which is a well-defined geographical area of Greece over a 30-year observation period.

Methodology: The epidemiological study was conducted in the region of Epirus, one of the 13 prefectures of Greece, and in the two neighboring islands of the Ionian Sea, Corfu and Lefkada. The study was conducted in two periods, 1982-2002 and 2003-2015, and concerned the diagnosis of IBD in patients from the areas mentioned.

Results: The overall incidence of CD was 1,16/100.000 inhabitants (95% C.I. 0,62 - 1,60), 1,41 (95% C.I. 0,75 - 2,15) for males vs (95% C.I. 0,39 - 1,23) for females on the first period (1982-2002) and 2,75/100.000 inhabitants (95% C.I. 1,53 - 3,46), 3,67 (95% C.I. 1,96 - 4,71) for males vs 1,85 (95% C.I. 0,77 - 2,64) for females of the second period (2003-2015). The prevalence of UC/100.000 per age group in both the periods is showing a decrease of the prevalence of UC in older ages during the most recent time period. The decrease appears to male patients over 70 years in regards to female patients. Regarding the age distribution of UC, it appears that during the second period is affecting younger ages in a significantly increasing trend, while a noteworthy decrease after the age of 70 has been documented during the second period of the study.

Conclusion: The results of our study seem not to differ from relevant studies in the past at the same region in Greece. Based on international studies, patients with IBD and particularly CD are expected to increase within the next few years. Consistent and prompt monitoring of the patients starting from an early age will provide them with a better quality of living and will decrease the complications.

9. Βιβλιογραφία

1. Odes HS, Locker C, Neuman L, Zirkin HJ, Weizman Z, Sperber AD, et al. Epidemiology of Crohn's disease in Southern Israel. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1859-1862.
2. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Gazette* 1859; 2: 264.
3. Hawkins HP. Natural history of ulcerative colitis and its bearing on treatment. *Br Med J* 1909; 1: 765-70.
4. Dalziel TK. Chronic interstitial enteritis. *Br J Med* 1913; 2:1068-70.
5. Loftus Ev, Sandborn Wj. Epidemiology Of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.*2002;31: 1–20.
6. Rogers B, Clark LM, Kirsner JB. The Epidemiologic And Demographic Characteristics Of Inflammatory Bowel Disease: An Analysis Of A Computerized File Of 1400 Patients. *J Chronic Dis* 1971;24: 743–773.
7. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2–19.
8. Freeman Hj. Long-Term Natural History Of Crohn's Disease. *World J Gastroenterol* 2009;15: 1315–1318.
9. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester Á, Tarján Z. The Epidemiology And The Pathogenesis Of Inflammatory Bowel Disease. *Eur J Radiol* 2000;35: 154–167
10. Loftus EV. Clinical Epidemiology Of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, And Environmental Influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504–1517.
11. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, et al. Increasing Incidences Of Inflammatory Bowel Disease And Decreasing Surgery Rates In Copenhagen City And County, 2003–2005: A Population-Based Study From The Danish Crohn Colitis Database. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1274–1282.
12. Shin Dh, Sinn Dh, Kim Y, Kim Jy, Chang Dk, et al. Increasing Incidence Of Inflammatory Bowel Disease Among Young Men In Korea Between 2003 And 2008. *Dig Dis Sci* 2011;56: 1154–1159.

13. Ahmad T, Satsangi J, McGovern D, Bunce M, Jewell DP. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(6):731–48.
14. Papadakis KA, Targan SR. Current theories on the causes of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(2):283–96.
15. Jiang L, Xia B, Li J, Ye M, Yan W, et al. Retrospective Survey Of 452 Patients With Inflammatory Bowel Disease In Wuhan City, Central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12: 212–217.
16. Oriuchi T, Hiwatashi N, Kinouchi Y, Takahashi S, Takagi S, et al. Clinical Course And Longterm Prognosis Of Japanese Patients With Crohn's Disease: Predictive Factors, Rates Of Operation, And Mortality. *J Gastroenterol* 2003;38: 942–953.
17. Risch N. Dissecting Racial And Ethnic Differences. *N Engl J Med* 2006;354: 408–411.
18. Berrill JW, Green JT, Hood K, Campbell AK. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:44–51.
19. Long MD, Drossman DA. Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, or what?: A challenge to the functional-organic dichotomy. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1796–1798.
20. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526 –535.
21. Jess T, Gøtzborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2724 –2729.
22. Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1988;148:297–302.
23. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848 –859.

24. Jess T, Gomborg M, Munkholm P, Sørensen TI. Overall and causespecific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:609 –617.
25. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMAPediatrics*. 2015;169(11):1053-1060.
26. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(2):445–458.
27. Mosli, M., Al Beshir, M., Al-Judaibi, B., Al-Ameel, T., Saleem, A., Bessissow, T., et al. Advances in the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease: Challenges and Uncertainties. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*,2014; 20(2), 81–101.
28. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:573–83.
29. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD).*Pharmacol Rep*. 2011;63(3):629-42.
30. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *Journal of Inflammation Research*. 2014;7:113-120.
31. Ljung T, Karlén P, Schmidt D, Hellström PM, Lapidus A, Janczewska I., et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut*. 2004;53:849–853
32. Hutfless SM, Weng X, Liu L, Allison J, Herrinton LJ. Mortality by medication use among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133:1779–1786.
33. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(12):22529-22542.
34. Burisch J & Munkholm R. The epidemiology of inflammatory bowel disease, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015; 50:8, 942-951,

35. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140, 1785–1794
36. Abraham C., Cho J. H. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;361, 2066–2078.
37. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142, 46–54.e42.
38. Khalili H., Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut.* 2012; 61, 1686–1692.
39. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos ON, Pomonis E, Tsitsa C, Cheracakis P, et al. Ulcerative colitis in Greece: clinicoepidemiological data, course and prognostic factors of 413 consecutive patients. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:204-10.
40. Tsianos EV, Masalas CN, Merkouropoulos M, Dalekos GN, Logan RF. Incidence of inflammatory bowel disease in north west Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut.* 1994;35(3):369-372.
41. Ladas SD., Mallas E., Giorgiotis K., Karamanolis G., Trigonis D., Markadas A, et al. Incidence of ulcerative colitis in Central Greece: A prospective study. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 2005;11(12), 1785–1787.
42. Manousos O, Giannadaki E, Mouzas I, Tzardi M, Koutroubakis I, Skordilis P, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in Northern Europe: A 5-years prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 893-898
43. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos T, et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis.* 2016;10(4):429-436. Lewis JD. The Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology.* 2016;12(1):51-53.

44. Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, et al. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58(5):1322–1328
45. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis*. 2007 Sep;1(1):10-20.
46. Habibi F, Habibi ME, Gharavinia A, Mahdavi SB, Akbarpour MJ, Baghaei A, et al. Quality of life in inflammatory bowel disease patients: A cross-sectional study. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2017;22:104.
47. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690–697.
48. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Schouten LJ, Odes S, Riis L, et al. Crohn's disease: Increased mortality 10 years after diagnosis in a European-wide population based cohort. *Gut* 2006;55:510–518.
49. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1559–1568.
50. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: A statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525–531.
51. Viazis N, Mantzaris G, Karmiris K, Polymeros D, Kouklakis G., Maris T, et al. Inflammatory bowel disease: Greek patients' perspective on quality of life, information on the disease, work productivity and family support. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26(1):52-58.

52. Dimakou K, Pachoula I, Panayotou I, Stefanaki K., Orfanou I., Lagona E, et al. Pediatric inflammatory bowel disease in Greece: 30-years experience of a single center. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(1):81-86.
53. Katsanos KH, Giga A, Christodoulou DK, Tsianos EV, for the Northwest Greece IBD Study Group. Familial inflammatory bowel diseases in Northwest Greece. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(4):507-509.
54. Katsanos KH, Karetos V, Tsianos EV. A family report of Crohn's disease in three children immigrating from Albania to Greece and review of the literature. *J Crohns Colitis*. 2010;4:582–585.
55. Tsironi E, Feakins RM, Probert CS, Rampton DS, Phil D. Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladeshis in East London, United Kingdom. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1749–1755.
56. Katsanos KH, Papadakis KA. Inflammatory Bowel Disease: Updates on Molecular Targets for Biologics. *Gut and Liver*. 2017;11(4):455-463.
57. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Gourtsoyiannis N, Vlachonikolis IG. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Grete. Incidence over a 5-year period. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:599-603.
58. Moscoutis N. Ulcerative colitis with reference to its special characteristics in Greece. *Proc R Soc Med* 1969,62:261.
59. Tsianos EB, Masalas CN. Chronic ulcerative colitis in Ioannina - Greece. In «Clinical controversies in IBD» (Abstract book p. 128) Bologna, 9-11/1987.
60. Thukkani N, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiologic characteristics of patients with inflammatory bowel disease undergoing colonoscopy. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17.6 :1333–1337.
61. Loftus EV. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2005;46.3: 336-343.

62. Rowe WA., Lichtenstein GR, Talavera F, Anand BS. Inflammatory bowel disease. Medscape. 2011. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview>.
63. Button LA, Roberts S E, Evans PA, Goldacre MJ, Akbari A, Dsilva A, et al. Hospitalized prevalence and 5-year mortality for IBD: record linkage study. *World J Gastroenterol*.2010;16.4:431-438.
64. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011;365(18): 1713-1725.
65. Tezel A., Dökmeci G, Eskiocak M, Ümit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res*.2003;31(2): 141-148.
66. Yang SK, Hong WS, Min YI, Kim HY, Yoo JY, Rhee PL, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol*.2000;15(9): 1037-1042.
67. Edouard A, Paillaud M, Merle S, Orhan C, Panelatti MC, Le Cogeag, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the French West Indies (1997-1999). *Gastroenterol Clin Biol*.2005;29(8-9):779-783.
68. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*.2008;103(12): 3167-3182.
69. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-697.
70. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12): 1553- 1559.
71. Keighley MR, Stockbrugger RW. Inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 3:66–70.

72. Archimandritis AJ, Kourtesas D, Sougioultziz S, Giontzis A, Grigoriadis P, Davaris P, et al. Inflammatory bowel disease in Greece- a hospital-based clinical study of 172 consecutive patients. *Med Sci Monit.* 2002;8:CR158–CR164.
73. Niriella MA, De Silva A P, Dayaratne AH, Ariyasinghe M H, Navarathne MM, Peiris RS, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC Gastroenterol* 2010;10:32.
74. Tsianos EV, Katsanos KH, Christodoulou D, Dimoliatis I, Kogevinas A, Logan RF, Northwest Greece Inflammatory Bowel Disease Study Group Continuing low incidence of Crohn's disease in Northwest Greece. *Digestive and Liver Disease* 2003;35(2):99 – 103.
75. Secondulfo M, Iafusco D, Carratu R, deMagistris L, Sapone A, Generoso M, et al. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. *Dig Liver Dis.* 2004;36:35–45. et al. Intestinal permeability in Crohn's disease patients and their first degree relatives. *Dig Liver Dis* 2001;33(8):680–685.
76. Tsianos EV, Katsanos KH, Christodoulou D, Kogevinas A, Logan RF, and the N.W. Greece IBD. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease in different parts of North-West Greece. *Annals of Gastroenterology* 2005;18(4): 434-440.
77. Saro Gismera C, Riestra Menéndez S, Milla Crespo A, Sánchez Fernández R, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, et al. Epidemiology in inflammatory bowel disease in five areas of Asturias. Spain *An Med Interna* 2003;20(5): 232-238.
78. Nørgård BM, Nielsen J, Fonager K, Kjeldsen J, Jacobsen BA, Qvist N. The incidence of ulcerative colitis (1995-2011) and Crohn's disease (1995-2012) - based on nationwide Danish registry data. *J Crohns Colitis* 2014;8(10):1274–1280.
79. Cao Q, Si JM, Gao M, Zhou G, Hu WL, Li JH Clinical presentation of inflammatory bowel disease: A hospital based retrospective study of 379 patients in eastern China. *Chinese Med J (Engl)* 2005;118(9):747–752.
80. Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis.* 2010;11(2):76–82.

81. Leong RW, Armuzzi A, Ahmad T, Wong ML, Tse P, Jewell DP, et al. "NOD2/CARD15 gene polymorphisms and Crohn's disease in the Chinese population". *Aliment Pharmacol Ther* (2003;17(12):1465–1470.
82. Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis*. 2005;6(4):175-81.
83. Davis KF, D'Odorico P, Laio F, Ridolfi L. Global Spatio-Temporal Patterns in Human Migration: A Complex Network Perspective. Lambiotte R, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e53723.
84. Pinski V, Lemberg DA, Grewal K, Barker CC, Schreiber RA, Jacobson K. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol* 2007;102(5):1077–1083.
85. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(6):857–863.
86. Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(1):101-111.
87. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases". *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-1794.
88. Bitton A., Vutcovici M, Patenaude V, Sewitch M, Suissa S, Brassard P. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Québec". *Inflamm Bowel Dis* 2007;102(5):1077-83.

