



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΝΔΟΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ
ΕΛΛΑΔΑ**

ΚΟΥΚΟΥΔΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ

Νοσηλευτής

Διδακτορική Διατριβή

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2025



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΝΔΟΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ
ΕΛΛΑΔΑ**

ΚΟΥΚΟΥΔΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ

Νοσηλεύτης

Διδακτορική Διατριβή

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2025

«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. Κουκούδη Αναστάσιου: 10-11-2020

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 956α/24-03-2021

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Κατσάνος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αλμπάνη Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών

Ημερομηνία ορισμού θέματος: Γ.Σ. αριθμ. 956α/24-03-2021

«Ενδοοικογενειακός επιπολασμός της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων στη Βορειοδυτική Ελλάδα»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1157α/10-07-2025

1. Κατσάνος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Αλμπάνη Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών
4. Βλάχος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Λάμπρη Ευαγγελή, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Λιανός Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Σαρίδη Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Νοσηλευτικής με έμφαση στη Φροντίδα Χρονίως Πασχόντων του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 24-07-2025

Ιωάννινα 24-11-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Αναπληρώτρια Γραμματέας του Τμήματος

Καίτη Ντούβλη
Καίτη Ντούβλη

Ευχαριστίες

Η ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την πολύτιμη καθοδήγηση, την αμέριστη στήριξη και την εμπιστοσύνη του Επιβλέποντα Καθηγητή, Κατσάνου Κωνσταντίνου, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Η αφοσίωσή του στην επιστημονική ακρίβεια, η διαρκής ενθάρρυνση και η καθοριστική συμβολή του αποτέλεσαν για μένα ανεκτίμητη πηγή έμπνευσης και καθοδήγησης καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής.

Ευχαριστώ, επίσης, θερμά τα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής, Καθηγητή Χριστοδούλου Δημήτριο και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αλμπάνη Ελένη, για τις πολύτιμες παρατηρήσεις τους, την εποικοδομητική κριτική και την πρόθυμη υποστήριξή τους, οι οποίες συνέβαλαν ουσιαστικά στη βελτίωση της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες απευθύνω, επίσης, στους φίλους και στην οικογένειά μου, για την αδιάκοπη ηθική συμπαράσταση, την κατανόηση και την ενθάρρυνση που μου παρείχαν σε κάθε στάδιο της ερευνητικής προσπάθειας.

Πρόλογος

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Παθήσεις του Εντέρου (ΙΦΠΕ), που περιλαμβάνουν κυρίως τη Νόσο του Crohn (NC) και την Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ), αποτελούν χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους του γαστρεντερικού σωλήνα με ασαφή αιτιολογία και πολυπαραγοντική παθογένεια. Η παγκόσμια επίπτωσή τους έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που αποδίδεται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες.

Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον και ερευνητικά ενεργό πεδίο είναι η ενδοοικογενειακή κατανομή των ΙΦΠΕ, δηλαδή η εμφάνιση της νόσου σε περισσότερα από ένα μέλη της ίδιας οικογένειας. Πλήθος μελετών έχουν αναδείξει σημαντική γενετική συνιστώσα στην παθογένεια των ΙΦΠΕ, ενώ η μελέτη διδύμων και οικογενειών έχει επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση του ρόλου της κληρονομικότητας. Παράλληλα, η καταγραφή ενδοοικογενειακών περιπτώσεων παρέχει σημαντικά στοιχεία για την πρόγνωση, την ανταπόκριση στη θεραπεία και τη φυσική πορεία της νόσου.

Η Βορειοδυτική Ελλάδα αποτελεί περιοχή με συστηματική καταγραφή περιστατικών ΙΦΠΕ επί δεκαετίες, ενώ το Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων και η Γαστρεντερολογική Ομάδα έχουν συμβάλει σημαντικά τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο στη μελέτη αυτών των παθήσεων. Η βάση δεδομένων που έχει διαμορφωθεί επιτρέπει τη διερεύνηση σημαντικών επιδημιολογικών και κλινικών ερωτημάτων, μεταξύ αυτών και της ενδοοικογενειακής εμφάνισης της νόσου.

Η παρούσα διατριβή έχει ως αντικείμενο τη μελέτη της ενδοοικογενειακής κατανομής των ΙΦΠΕ στον πληθυσμό της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Μέσω αναδρομικής ανάλυσης των διαθέσιμων δεδομένων, επιδιώκεται η αποτύπωση της επίπτωσης, της κλινικής εικόνας και των ενδοοικογενειακών διαφοροποιήσεων μεταξύ ασθενών. Στόχος είναι η δημιουργία μιας από τις μεγαλύτερες σειρές ενδοοικογενειακών περιπτώσεων στην Ελλάδα και η παραγωγή επιστημονικών δεδομένων με διεθνή απήχηση.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	9
Πρόλογος	10
Περιεχόμενα	11
A. Γενικό Μέρος	14
Κεφάλαιο 1^ο	15
Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων	15
1.1 Ορισμός	16
1.2 Ιστορική Αναδρομή	17
1.3 Επιδημιολογία	18
1.3.1 Διεθνή δεδομένα	18
1.3.2 Ελληνικά δεδομένα	20
1.4 Αιτιοπαθογένεια	21
1.4.1 Γενετικοί παράγοντες	21
1.4.2 Ανοσολογικοί παράγοντες	23
1.4.3 Μικροβιακοί και λοιμώδεις παράγοντες	24
1.4.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	25
Κεφάλαιο 2^ο	28
Κλινικά χαρακτηριστικά της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρων	28
2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά Νόσου Crohn	29
2.1.1 Συμπτωματολογία της Νόσου Crohn	29
2.1.2 Ταξινόμηση της Νόσου Crohn	32
2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά Ελκώδους Κολίτιδας	33
2.2.1 Συμπτωματολογία Ελκώδους Κολίτιδας	34
2.2.2 Ταξινόμηση της Ελκώδους Κολίτιδας	35
2.3 Εξωεντερικές εκδηλώσεις και επιπλοκές ΙΦΠΕ	37
Κεφάλαιο 3^ο	40
Διάγνωση και Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρων	40
3.1 Διάγνωση	41
3.1.1 Κλινική αξιολόγηση	41
3.1.2 Εργαστηριακές εξετάσεις	42
3.1.3 Ενδοσκοπικές μέθοδοι	42

3.1.4 Απεικονιστικοί μέθοδοι	44
3.2 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	45
3.2.1 Φαρμακευτική αγωγή	46
3.2.2 Χειρουργική αντιμετώπιση.....	51
Κεφάλαιο 4^ο.....	54
Γενετική Προδιάθεση της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρων	54
4.1 Γενετικό υπόβαθρο	55
4.2 Μελέτες συσχέτισης πλήρους γονιδιώματος (GWAS)	57
4.2.1 NOD2	58
4.2.2 IL23R.....	58
4.2.3 Άλλα γονίδια	59
4.3 Επιγενετική	60
4.4 Φαρμακογενετική	61
Κεφάλαιο 5^ο	63
Οικογενειακή Προδιάθεση και Ενδοοικογενειακός Επιπολασμός	63
5.1 Οικογενειακές μελέτες	64
5.1.1 Συγγενείς πρώτου βαθμού.....	64
5.1.2 Συγγενείς δεύτερου και τρίτου βαθμού	65
5.1.3 Οικογένειες με πολλαπλά μέλη με ΙΦΠΕ	65
5.1.4 Μελέτες διδύμων	66
5.1.5 Περιορισμοί μελετών.....	66
5.2 Οικογενειακός φαινότυπος.....	67
5.2.1 Τύπος της νόσου.....	68
5.2.2 Εντόπιση της νόσου.....	68
5.2.3 Συμπεριφορά της νόσου	69
5.2.4 Εξωεντερικές εκδηλώσεις	70
5.2.5 Σοβαρότητα της νόσου	70
5.2.6 Ηλικία διάγνωσης και φύλο.....	70
5.3 Εθνικές και γεωγραφικές διαφορές	71
B. Ειδικό Μέρος.....	73
Κεφάλαιο 6^ο.....	74
Μεθοδολογία	74
6.1 Σκοπός	75
6.2. Σχεδιασμός Μελέτης	75
6.3 Δείγμα	75
6.4 Δεοντολογία και ηθική	75

6.5 Στατιστική ανάλυση.....	76
Κεφάλαιο 7 ^ο	77
Αποτελέσματα	77
7.1 Σύνολο δείγματος.....	78
7.1.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά	78
7.1.2 Τύπος ΙΦΠΕ	81
7.1.3 Συχνότητα οικογενειακού ιστορικού.....	86
7.2 Σποραδικές Περιπτώσεις.....	91
7.2.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά	91
7.2.2 Τύπος ΙΦΠΕ	92
7.3 Ασθενείς με ενδοοικογενειακό επιπολασμό ΙΦΠΕ.....	96
7.4 Σύγκριση σποραδικών – οικογενειακών περιπτώσεων	102
Κεφάλαιο 8 ^ο	107
Συζήτηση.....	107
Συμπεράσματα	112
Περίληψη.....	113
Abstract	114
Βιβλιογραφία.....	115

A. Γενικό Μέρος

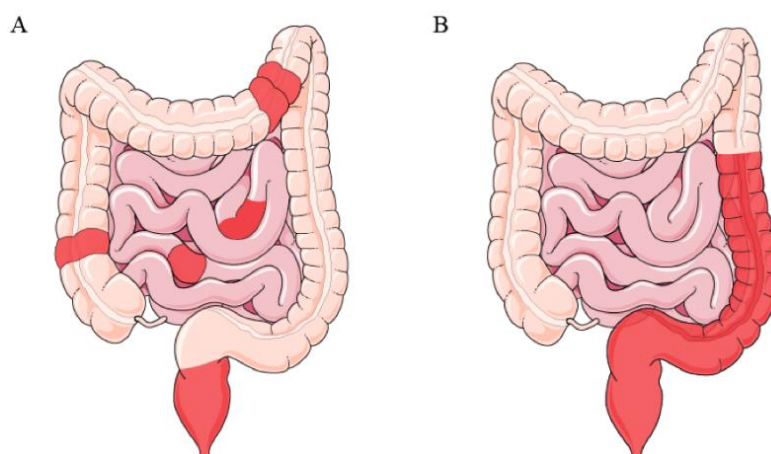
Κεφάλαιο 1^ο

Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων

1.1 Ορισμός

Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ) αποτελεί μια ετερογενή ομάδα χρόνιων, υποτροπιάζουσών φλεγμονωδών διαταραχών του γαστρεντερικού σωλήνα [1]. Χαρακτηρίζεται από συνεχή φλεγμονή με περιόδους εξάρσεων και υφέσεων και περιλαμβάνει κυρίως τη Νόσο του Crohn (NC) και την Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ).

Η NC εντοπίζεται σε οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα και χαρακτηρίζεται από διατοιχωματική φλεγμονή και ασυνεχή κατανομή (“skip lesions”), ενώ η ΕΚ περιορίζεται στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου, ξεκινώντας από το ορθό και επεκτεινόμενη κατά συνέχεια [2]. Παρά τις ομοιότητες στην κλινική εικόνα, οι επιμέρους μορφές της ΙΦΠΕ παρουσιάζουν διαφορές ως προς την εντόπιση των βλαβών, την έκταση της φλεγμονής και την υποκείμενη παθοφυσιολογία [3]. Η διαφοροποίηση μεταξύ των δύο μορφών, όπως απεικονίζεται σχηματικά στην Εικόνα 1, έχει ιδιαίτερη σημασία για την ακριβή διάγνωση και θεραπεία.



Εικόνα 1. Οι κόκκινες περιοχές υποδεικνύουν φλεγμονή, με τη NC (A) να εμφανίζει τμηματική κατανομή και την ΕΚ (B) να παρουσιάζεται ως συνεχής βλάβη. Πηγή: Li et al., 2024 [4]

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η διάκριση μεταξύ NC και ΕΚ καθίσταται δύσκολη. Στις περιπτώσεις αυτές, χρησιμοποιείται ο όρος «Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα (ΑΚ)» ή «ΙΦΠΕ μη καθορισμένης μορφής» για την περιγραφή ενδιάμεσων ή προσωρινών διαγνώσεων [5].

Η αιτιοπαθογένεια της ΙΦΠΕ είναι πολυπαραγοντική, αντικατοπτρίζοντας την αλληλεπίδραση γενετικών, ανοσολογικών, μικροβιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων [6]. Τα γενετικά αίτια έχουν εξέχουσα σημασία, όπως τεκμηριώνεται

από την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σε συγγενείς πρώτου βαθμού [7]. Σημαντικά γονίδια που έχουν ταυτοποιηθεί περιλαμβάνουν το NOD2, το IL23R και τα γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) [8].

1.2 Ιστορική Αναδρομή

Η ΙΦΠΕ θεωρείται χρόνια πάθηση με μακρά, αν και ασαφώς καταγεγραμμένη, παρουσία στην ιατρική ιστορία. Ήδη από την αρχαιότητα, κλινικοί όπως ο Ιπποκράτης και ο Αρεταίος περιέγραφαν μορφές επίμονης διάρροιας που ενδέχεται να σχετίζονται με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου [9]. Αν και τέτοιες αναφορές δεν επιτρέπουν ακριβή νοσολογική ταύτιση, αποτυπώνουν την παρουσία ενός συμπτωματολογικού φάσματος που πιθανώς εντάσσεται στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου.

Η ΕΚ αποτέλεσε την πρώτη μορφή ΙΦΠΕ που αναγνωρίστηκε και περιγράφηκε ως διακριτή οντότητα. Ο Samuel Wilks το 1859 [10] χρησιμοποίησε πρώτος τον όρο «ulcerative colitis» για να περιγράψει μια μη λοιμώδη, χρόνια φλεγμονώδη προσβολή του παχέος εντέρου, με συμπτώματα όπως αιματηρή διάρροια και κοιλιακό άλγος. Στα τέλη του 19^{ου} και τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, η επιστημονική κατανόηση της ΕΚ άρχισε να διαμορφώνεται με πιο συστηματικό τρόπο. Περιστατικά επίμονης διάρροιας με αιμορραγία, τα οποία δεν μπορούσαν να εξηγηθούν από γνωστά λοιμώδη ή νεοπλασματικά αίτια, καταγράφονταν ολοένα και συχνότερα σε μεγάλα νοσοκομεία της Ευρώπης. Η συσσώρευση τέτοιων περιπτώσεων οδήγησε σταδιακά στην αναγνώριση της ΕΚ ως διακριτής νοσολογικής οντότητας. Η ευρύτερη συζήτηση και ανταλλαγή επιστημονικών παρατηρήσεων σηματοδότησαν τη μετάβαση από μεμονωμένες παρατηρήσεις σε μια πιο οργανωμένη και τεκμηριωμένη προσέγγιση της νόσου [11].

Αντίστοιχα, η NC αναγνωρίστηκε επίσημα το 1932 από τους Crohn, Ginzburg και Oppenheimer [12], με τη δημοσίευση 14 περιπτώσεων περιφερικής ειλεΐτιδας στο Journal of the American Medical Association. Τα χαρακτηριστικά της νόσου περιλάμβαναν τμηματική προσβολή του ειλεού, διατοιχωματική φλεγμονή, στενώσεις και συρίγγια. Αν και η αρχική ορολογία ήταν “regional ileitis”, ο όρος “νόσος του Crohn” καθιερώθηκε έκτοτε στη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία. Αξίζει να σημειωθεί ότι περιγραφές συμβατές με NC είχαν καταγραφεί ήδη από τον 18^ο και 19^ο αιώνα, με

χαρακτηριστικές αναφορές σε στενώσεις και έλκη του τελικού ειλεού, καθώς και παρουσία συριγγίων ή περιπρωκτικών επιπλοκών [13,14].

Σήμερα, η ΙΦΠΕ αναγνωρίζεται ως πολυπαραγοντική φλεγμονώδης διαταραχή, με διακριτές κλινικές μορφές αλλά κοινή παθογενετική βάση. Η ενοποίηση της ΕΚ και της ΝC υπό τον όρο «Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Παθήση του Εντέρου» (“ Inflammatory Bowel Disease – IBD”) έχει συμβάλει ουσιαστικά στη διαμόρφωση κοινών στρατηγικών υποστήριξης, έρευνας και εκπαίδευσης, τόσο σε κλινικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Παρά την πρόοδο στη διάγνωση και τη θεραπεία, η ακριβής αιτιολογία και η οριστική ίαση της ΙΦΠΕ παραμένουν άγνωστες. Εντούτοις, η επιστημονική γνώση γύρω από τη φύση και τη διαχείριση των παθήσεων αυτών εξελίσσεται διαρκώς, καθιστώντας την ΙΦΠΕ όχι μόνο αντικείμενο ιστορικού ενδιαφέροντος αλλά και επίκεντρο σύγχρονης κλινικής και ερευνητικής δραστηριότητας [11].

1.3 Επιδημιολογία

Η μελέτη της επιδημιολογίας της ΙΦΠΕ, και ειδικότερα της ΕΚ, της ΝC και της ΑΚ, αποτελεί βασικό εργαλείο για την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας, της γεωγραφικής κατανομής και των κοινωνικοοικονομικών επιπτώσεων των νοσημάτων αυτών. Τα επιδημιολογικά στοιχεία, όπως η επίπτωση, ο επιπολασμός, η ηλικιακή και φυλετική κατανομή, καθώς και οι γεωγραφικές και χρονικές τάσεις, είναι απαραίτητα για τον σχεδιασμό αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης, έγκαιρης διάγνωσης και διαχείρισης [15]. Τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται σημαντική μεταβολή του επιδημιολογικού φορτίου της νόσου, με την εμφάνισή της να επεκτείνεται πέρα από τις ανεπτυγμένες χώρες σε περιοχές ταχείας αστικοποίησης και βιομηχανοποίησης [16]. Παράλληλα, σε χώρες όπως η Ελλάδα, αν και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα και βασίζονται κυρίως σε τοπικές μελέτες, αναδεικνύονται παρόμοιες τάσεις, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για εθνικά συντονισμένη καταγραφή και επιδημιολογική παρακολούθηση.

1.3.1 Διεθνή δεδομένα

Η επιδημιολογία της ΙΦΠΕ παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες. Ενώ στο παρελθόν θεωρούταν κυρίως νόσος των

ανεπτυγμένων χωρών, με υψηλή επίπτωση και επικράτηση σε περιοχές όπως η Βόρεια Αμερική, η Ευρώπη και η Ωκεανία, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η ΙΦΠΕ εμφανίζει πλέον αυξανόμενη συχνότητα και σε περιοχές που βρίσκονται σε ταχεία οικονομική ανάπτυξη, όπως η Ασία, η Μέση Ανατολή, η Νότια Αμερική και η Αφρική [17–20].

Σε ορισμένα ανεπτυγμένα κράτη, όπως ο Καναδάς, η επίπτωση της ΙΦΠΕ φαίνεται να σταθεροποιείται ή και να μειώνεται. Αντίθετα, σε άλλες χώρες όπως η Νέα Ζηλανδία, η Ισπανία και η Δανία, τα επίπεδα επίπτωσης παραμένουν σταθερά υψηλά [21]. Παράλληλα, σε αναδυόμενες οικονομίες όπως η Νότια Κορέα, η επικράτηση της νόσου παρουσιάζει συνεχή αύξηση την τελευταία δεκαετία, γεγονός που αντανakλά τη μετατόπιση του επιδημιολογικού φορτίου της ΙΦΠΕ σε νέες γεωγραφικές περιοχές [22]. Αυτή η εξάπλωση φαίνεται να σχετίζεται με την υιοθέτηση δυτικών προτύπων διαβίωσης, την αστικοποίηση, αλλά και τη βελτίωση των διαγνωστικών εργαλείων και των υπηρεσιών υγείας [23–25].

Η μελέτη Global Burden of Disease (GBD) [26] αποτελεί τη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα προσπάθεια καταγραφής της παγκόσμιας επιδημιολογίας της ΙΦΠΕ, συγκεντρώνοντας δεδομένα από 204 χώρες για την περίοδο 1990–2019. Σύμφωνα με τα ευρήματα, το 2019 υπήρχαν περίπου 4,9 εκατομμύρια διαγνωσμένοι ασθενείς με ΙΦΠΕ παγκοσμίως, με την Κίνα και τις ΗΠΑ να παρουσιάζουν τον μεγαλύτερο αριθμό περιπτώσεων. Παρότι οι δείκτες θνησιμότητας και σοβαρής αναπηρίας μειώθηκαν, η επικράτηση της νόσου αυξήθηκε σε πολλές χώρες, γεγονός που αντανakλά τη βελτίωση της επιβίωσης, αλλά και την αυξανόμενη πίεση στα συστήματα υγείας εξαιτίας του ολοένα και μεγαλύτερου αριθμού ανθρώπων που ζουν με τη νόσο [27].

Οι τιμές επίπτωσης ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των περιοχών. Για την ΕΚ, το 2017 οι τιμές κυμάνθηκαν από 0,97 έως 57,9 ανά 100.000 κατοίκους στην Ευρώπη, από 8,8 έως 23,14 ανά 100.000 στη Βόρεια Αμερική και από 0,15 έως 6,5 ανά 100.000 στην Ασία και τη Μέση Ανατολή, αποτυπώνοντας τη γεωγραφική ετερογένεια της νόσου [28]. Αντίστοιχα, για τη ΝC, οι τιμές επίπτωσης παρουσίασαν επίσης έντονη διακύμανση. Στην Ευρώπη, οι ετήσιες τιμές κυμάνθηκαν από 0,5 έως 23,8 ανά 100.000, ενώ στη Βόρεια Αμερική ανήρθαν έως 20,2 ανά 100.000, με τον Καναδά να καταγράφει τις υψηλότερες τιμές παγκοσμίως. Στην Ασία και τη Μέση Ανατολή, η επίπτωση παραμένει χαμηλότερη, κυμαινόμενη από 0,04 έως 5 ανά 100.000, αν και παρουσιάζει σταθερά αυξητική τάση [21,24].

Η ΙΦΠΕ εμφανίζεται κυρίως σε νεαρούς ενήλικες, με την επίπτωση να κορυφώνεται μεταξύ της δεύτερης και τέταρτης δεκαετίας, επηρεάζοντας άτομα στην πιο παραγωγική τους περίοδο [25]. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ελαφρώς υψηλότερη επιβάρυνση στις γυναίκες [27], ενώ η επικράτηση σε ενήλικες και ηλικιωμένους είναι έως και δέκα φορές μεγαλύτερη από ό,τι σε παιδιά [29]. Φυλετικές διαφορές είναι επίσης εμφανείς, με υψηλότερη επίπτωση μεταξύ λευκών και εβραϊκών πληθυσμών, αλλά και σταδιακή αύξηση μεταξύ Ασιατών και Ισπανόφωνων [24]. Η έντονη γεωγραφική μεταβολή στην εμφάνιση της ΙΦΠΕ ενισχύει την υπόθεση ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή, η χρήση αντιβιοτικών, η ρύπανση, και το μειωμένο μικροβίωμα λόγω δυτικού τρόπου ζωής, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της νόσου [16]. Παράλληλα, η βελτίωση στη διαγνωστική τεχνολογία (π.χ. κολονοσκόπηση) και η αυξημένη ευαισθητοποίηση επαγγελματιών και κοινού έχουν συμβάλει στη συχνότερη διάγνωση, ειδικά σε χώρες όπου παλαιότερα η ΙΦΠΕ θεωρούνταν σπάνια [25,27].

1.3.2 Ελληνικά δεδομένα

Στην Ελλάδα, τα επιδημιολογικά δεδομένα για την ΙΦΠΕ είναι περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από τοπικές ή νοσοκομειακές μελέτες των τελευταίων δεκαετιών. Δεν υπάρχουν πανελλαδικές καταγραφές ή εθνικά μητρώα, γεγονός που περιορίζει την ακρίβεια της συνολικής επιδημιολογικής εκτίμησης.

Σύμφωνα με διαθέσιμα δεδομένα, η ετήσια επίπτωση της ΕΚ στην Ελλάδα κυμαίνεται από 4 έως 11,2 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, ενώ ο επιπολασμός της εκτιμάται μεταξύ 21 και 75 ανά 100.000, ανάλογα με την περιοχή και το μέγεθος του δείγματος [15]. Αντίστοιχα, για τη ΝΚ, η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται από 0,3 έως 3 ανά 100.000, με τον επιπολασμό να υπολογίζεται μεταξύ 5,1 και 10,5 ανά 100.000 κατοίκους [15].

Η εκτίμηση του επιπολασμού της ΕΚ παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις, κυρίως λόγω της γεωγραφικής και μεθοδολογικής ετερογένειας των διαθέσιμων δεδομένων, καθώς οι περισσότερες μελέτες βασίζονται σε αναδρομικά στοιχεία από νοσοκομειακά αρχεία. Η παρατηρούμενη αύξηση των ποσοστών αποδίδεται τόσο στη βελτίωση των διαγνωστικών και καταγραφικών πρακτικών όσο και στη χαμηλή θνητότητα της νόσου, η οποία επιτρέπει τη μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών

Αντίστοιχα, η εκτίμηση της επίπτωσης της NC είναι ακόμη πιο περίπλοκη, καθώς ο μικρός αριθμός περιστατικών εντείνει τις διακυμάνσεις στα καταγραφόμενα ποσοστά. Η καταγραφή της ΑΚ αντιμετωπίζει επίσης σημαντικά εμπόδια, καθώς η διάγνωσή της απαιτεί εξειδικευμένη γαστρεντερολογική και παθολογοανατομική εκτίμηση. Επιπλέον, η ΑΚ συχνά αποτελεί προσωρινή διάγνωση, η οποία με την πάροδο του χρόνου μπορεί να επανεκτιμηθεί και να αποδοθεί είτε σε ΕΚ είτε σε NC [15].

Μία από τις σημαντικότερες ελληνικές επιδημιολογικές μελέτες πραγματοποιήθηκε στην περιοχή της Ηπείρου και ανέλυσε δεδομένα για την περίοδο 1991–2013. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν αυξητική τάση τόσο στην επίπτωση όσο και στον επιπολασμό της NC, με τη μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται σε άτομα ηλικίας κάτω των 30 ετών. Αντίθετα, η ΕΚ παρουσίασε μείωση, ιδίως στους άνδρες ηλικίας άνω των 60 ετών. Η ΑΚ εμφάνισε αυξητική πορεία σε επιλεγμένες ηλικιακές ομάδες, συγκεκριμένα στις ηλικίες 10–20, 45–50 και 65–80 ετών, με τη μεταβολή αυτή να είναι εντονότερη στις γυναίκες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μεταβολή του επιπολασμού της ΑΚ σε σχέση με την ηλικία, καθώς καταγράφηκε χαμηλότερος επιπολασμός σε νεότερες ηλικίες, ενώ αντιθέτως παρατηρήθηκε αυξημένος επιπολασμός σε άτομα άνω των 80 ετών [15].

1.4 Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιοπαθογένεια της ΙΦΠΕ παραμένει πολυπαραγοντική και πολύπλοκη. Αν και η ακριβής αιτία δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, η επικρατούσα θεωρία υποστηρίζει ότι η εμφάνιση και εξέλιξη της ΙΦΠΕ είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γενετικής προδιάθεσης, μεταβολών του μικροβιώματος του εντέρου, διαταραχών της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, περιβαλλοντικών ερεθισμάτων και ψυχοκοινωνικών παραγόντων [1,30]. Η σύγχρονη έρευνα εστιάζει στην κατανόηση των μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών που διέπουν αυτή την αλληλεπίδραση, καθώς και στον ρόλο εξωγενών παραγόντων, όπως η διατροφή, το κάπνισμα και η λήψη αντιβιοτικών [30,31].

1.4.1 Γενετικοί παράγοντες

Η συμβολή της γενετικής προδιάθεσης στην εμφάνιση της ΙΦΠΕ είναι καλά τεκμηριωμένη ήδη από τη δεκαετία του 1930 [32]. Η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού αποτελεί τον ισχυρότερο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση των παθήσεων αυτών, με τα δεδομένα από μελέτες σε οικογένειες να επιβεβαιώνουν την ύπαρξη κληρονομικής επιβάρυνσης, κυρίως στη NC [33]. Εκτιμάται ότι ποσοστό μεταξύ 10% και 20% των ασθενών με ΕΚ ή NC έχουν συγγενείς που επίσης πάσχουν από κάποια μορφή ΙΦΠΕ, ενώ ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι ιδιαίτερα αυξημένος, με ακόμη υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται μεταξύ Ασκενάζι Εβραίων [34]. Αντίστοιχα, όταν και οι δύο γονείς πάσχουν από ΙΦΠΕ, ο κίνδυνος εκδήλωσης νόσου στους απογόνους πριν την ηλικία των 30 ετών φτάνει έως και το 33% [35]. Μελέτες σε διδύμους υποστηρίζουν περαιτέρω τον κληρονομικό χαρακτήρα της ΙΦΠΕ. Η πιθανότητα εμφάνισης για τη NC μεταξύ μονοζυγωτικών (MZ) διδύμων φθάνει έως και το 58%, ενώ στους διζυγωτικούς διδύμους (ΔΖ) κυμαίνεται περί το 10%. Για την ΕΚ τα ποσοστά είναι σημαντικά χαμηλότερα — περίπου 15% και 5% αντίστοιχα — γεγονός που αναδεικνύει εντονότερη γενετική επίδραση στη NC [7,36–38].

Η κατανόηση της γενετικής βάσης της ΙΦΠΕ έχει σημειώσει θεαματική πρόοδο κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, χάρη στην αξιοποίηση προηγμένων τεχνολογιών γονιδιωματικής ανάλυσης και στη δημιουργία μεγάλων διεθνών γενετικών βάσεων δεδομένων [39]. Ορόσημο σε αυτή την πορεία αποτέλεσε η ανακάλυψη του γονιδίου NOD2 το 2001, το οποίο αποτέλεσε τον πρώτο γενετικό παράγοντα που συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της NC [40]. Έκτοτε, με τη χρήση των μελετών συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα (Genome-Wide Association Studies – GWAS), έχουν ταυτοποιηθεί περισσότεροι από 200 γενετικοί τόποι που σχετίζονται με τις ΙΦΠΕ [41]. Ανάμεσα στους σημαντικότερους γενετικούς τόπους περιλαμβάνονται τα NOD2, ATG16L1, IRGM, LRRK2, οι οποίοι ρυθμίζουν σημαντικές βιολογικές διεργασίες όπως η αυτοφαγία, η διατήρηση του εντερικού επιθηλίου, η έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία, καθώς και οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης ιστικής βλάβης και η απόκριση στο οξειδωτικό στρες [7].

Παρά τα σημαντικά ευρήματα, οι ήδη γνωστοί γενετικοί τόποι εξηγούν λιγότερο από το 25% της συνολικής κληρονομικότητας της ΙΦΠΕ [7,42]. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει τον πολυπαραγοντικό χαρακτήρα των νοσημάτων αυτών και αναδεικνύει τη σημασία εξωγενών παραγόντων, όπως οι περιβαλλοντικές επιδράσεις και η εντερική μικροβιακή δυσβίωση. Επιπλέον, η επικάλυψη γενετικών τόπων

κινδύνου για την ΙΦΠΕ με εκείνους που σχετίζονται με λοιμώδη νοσήματα, όπως η φυματίωση και η λέπρα, ενισχύει την υπόθεση ύπαρξης κοινού ανοσογενετικού υποβάθρου και επισημαίνει τη στενή αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης, μικροβιώματος και ανοσολογικής απόκρισης [42].

1.4.2 Ανοσολογικοί παράγοντες

Η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος αποτελεί κεντρικό στοιχείο στην παθογένεια της ΙΦΠΕ [6]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα διατηρεί μια λεπτή ισορροπία μεταξύ ανοχής στα συμβιωτικά μικρόβια και ετοιμότητας για φλεγμονώδη απόκριση έναντι παθογόνων. Στην ΙΦΠΕ, αυτή η ισορροπία διαταράσσεται, οδηγώντας σε υπερβολική και χρόνια φλεγμονώδη ενεργοποίηση, ακόμα και απέναντι σε μη παθογόνα αντιγόνα. Η δυσλειτουργία αυτή φαίνεται να σχετίζεται με γενετική προδιάθεση, μεταβολές στο μικροβίωμα και διαταραχές στη λειτουργία τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας [2,6].

Η ανοσολογική απόκριση στην ΙΦΠΕ χαρακτηρίζεται κυρίως από υπερδιέγερση των Τ λεμφοκυττάρων. Στη NC, παρατηρείται ενεργοποίηση των βοηθητικών Τ κυττάρων τύπου 1 (Th1) και τύπου 17 (Th17), γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη-17 (IL-17), η ιντερφερόνη-γάμμα (IFN- γ) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α). Ταυτόχρονα, παρατηρείται μείωση της δράσης των ρυθμιστικών Τ κυττάρων (Tregs), ενισχύοντας τη χρόνια φλεγμονή. Η NC παρουσιάζει επίσης αυτοάνοσα χαρακτηριστικά και αυξημένη συχνότητα HLA φαινοτύπων B27 και B44 [15].

Αντίθετα, στην ΕΚ, η ανοσιακή απόκριση χαρακτηρίζεται κυρίως από ενεργοποίηση των Th2 κυττάρων και αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών όπως IL-5 και IL-13 [1]. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί η παρουσία αντικολονικών αντισωμάτων στον ορό των ασθενών, τα οποία στοχεύουν επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και ανήκουν κυρίως στην κατηγορία IgM [15]. Πολλοί από τους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με την ΙΦΠΕ ρυθμίζουν κρίσιμες διεργασίες της Τ-κυτταρικής λειτουργίας, ενισχύοντας τη σύνδεση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και δυσλειτουργικής ανοσιακής απόκρισης [1]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρόλο που αυτά τα μονοπάτια έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς, η ακριβής συμβολή καθενός

παραμένει υπό διερεύνηση, αναδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό.

1.4.3 Μικροβιακοί και λοιμώδεις παράγοντες

Το ανθρώπινο έντερο φιλοξενεί ένα εξαιρετικά σύνθετο και δυναμικό μικροβιακό οικοσύστημα, γνωστό ως εντερικό μικροβίωμα, το οποίο διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος, στη ρύθμιση του μεταβολισμού και στη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης. Η αλληλεπίδραση μεταξύ μικροβιώματος και ξενιστή βασίζεται σε μια ισορροπημένη σχέση συμβίωσης,

κατά την οποία τα συμβιωτικά βακτήρια παρέχουν προστασία έναντι παθογόνων και ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση [43].

Στα άτομα με ΙΦΠΕ, παρατηρούνται χαρακτηριστικές μεταβολές στη σύνθεση και λειτουργία του μικροβιώματος, φαινόμενο που περιγράφεται ως δυσβίωση [44]. Η δυσβίωση χαρακτηρίζεται από μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας, απώλεια προστατευτικών ειδών (π.χ. *Faecalibacterium prausnitzii* και *Bifidobacterium*), καθώς και υπερανάπτυξη δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών, όπως οι προσκολλητικές και διεισδυτικές μορφές της *Escherichia coli*, ιδίως στη NC [45]. Οι μεταβολές αυτές επηρεάζουν τη λειτουργία του εντερικού φραγμού, την παραγωγή αντιφλεγμονωδών μεταβολιτών και την αλληλεπίδραση με το ανοσοποιητικό σύστημα, γεγονός που καθιστά το μικροβίωμα κρίσιμο παράγοντα στην παθογένεση της ΙΦΠΕ.

Παράλληλα, έχει προταθεί ότι ορισμένοι λοιμώδεις παράγοντες ενδέχεται να λειτουργούν ως εκλυτικοί μηχανισμοί έναρξης της φλεγμονής σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί σαφής αιτιολογική σχέση, παθογόνα όπως το *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) έχουν συσχετιστεί με τη NC, αν και τα αποτελέσματα παραμένουν αντικρουόμενα [46]. Επιπλέον, ιογενείς λοιμώξεις κατά την παιδική ηλικία (π.χ. ροταϊός, νοροϊός), καθώς και η πρόωμη και εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΠΕ μέσω τροποποίησης του μικροβιώματος [47].

Μεταξύ των λοιμωδών παραγόντων, ιδιαίτερη σημασία φαίνεται να έχει η λοίμωξη από *Clostridioides difficile* (CDI), η οποία έχει συσχετιστεί με εξάρσεις και επιπλοκές των ΙΦΠΕ, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά [48]. Η CDI μπορεί να επιβαρύνει σημαντικά την κλινική εικόνα, να παρατείνει τη διάρκεια

νοσηλείας και να αυξήσει την ανάγκη για επεμβατικές θεραπείες, όπως η κολεκτομή [48,49]. Η παρουσία της ενίοτε καθιστά δύσκολη τη διάκριση μεταξύ εξάρσεων της υποκείμενης νόσου και λοιμώδους κολίτιδας, γεγονός που επισημαίνει τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και στοχευμένης αντιμετώπισης.

1.4.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση της ΙΦΠΕ κατά τις τελευταίες δεκαετίες, ιδιαίτερα σε ανεπτυγμένες και αστικοποιημένες περιοχές, υποδηλώνει σαφώς τη συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεσή τους. Αν και οι γενετικοί και ανοσολογικοί μηχανισμοί θέτουν τη βάση της προδιάθεσης, η έκθεση σε εξωτερικά ερεθίσματα φαίνεται να επηρεάζει την ενεργοποίηση ή τροποποίηση της νόσου. Παράγοντες όπως το κάπνισμα, η διατροφή, η χρήση αντιβιοτικών, η αστικοποίηση και το επίπεδο υγιεινής στην παιδική ηλικία συνδέονται με μεταβολές στη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου και δυσρύθμιση της ανοσιακής ομοιόστασης. Η αλληλεπίδραση αυτών των παραμέτρων με το γενετικό υπόστρωμα του ξενιστή ενδέχεται να πυροδοτεί ή να τροποποιεί τη φλεγμονώδη απάντηση, καθιστώντας τους περιβαλλοντικούς παράγοντες κρίσιμη συνιστώσα στην παθογένεια των ΙΦΠΕ [6].

1.4.4.1 Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους πιο καλά τεκμηριωμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την ΙΦΠΕ, με διαφοροποιημένες επιδράσεις στους δύο κύριους τύπους της νόσου [50]. Στη NC, το ενεργό κάπνισμα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης, βαρύτερη κλινική πορεία, περισσότερες υποτροπές και αυξημένη ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση [51]. Αντίθετα, στην ΕΚ, το κάπνισμα φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση, πιθανώς μέσω της επίδρασης της νικοτίνης σε φλεγμονώδεις οδούς και την παραγωγή κυτοκινών [50]. Κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΕΚ που καπνίζουν εμφανίζουν ηπιότερη πορεία, με λιγότερες ανάγκες για νοσηλεία και φαρμακευτική ή χειρουργική παρέμβαση, σε σύγκριση με μη καπνιστές [15]. Η διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς με ΕΚ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής [52].

1.4.4.2 Διατροφή

Οι διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν άμεσα τη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, τροποποιώντας τη μεταβολική του δραστηριότητα και την αλληλεπίδραση με το ανοσοποιητικό σύστημα [6]. Πιο συγκεκριμένα, η υιοθέτηση δυτικού τύπου διατροφικών προτύπων, πλούσιων σε κορεσμένα λιπαρά, απλά σάκχαρα και επεξεργασμένα τρόφιμα, έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΠΕ, κυρίως της NC [53,54]. Ειδικότερα, η συχνή κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος και ζωικών λιπαρών έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση φλεγμονωδών αποκρίσεων και μεταβολών στο μικροβίωμα που ενισχύουν τη δυσβίωση και αποδυναμώνουν την εντερική ανοσορρύθμιση [55].

Αντιθέτως, η υψηλή κατανάλωση φυτικών ινών, κυρίως από φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής άλεσης, έχει συσχετιστεί με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της NC, ακόμη και ως 40% [56]. Η προστατευτική αυτή δράση αποδίδεται στην ενίσχυση της μικροβιακής ποικιλομορφίας και στην αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, όπως το βουτυρικό οξύ, τα οποία διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και συμβάλλουν στη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης [57]. Παρά την ετερογένεια των επιδημιολογικών δεδομένων, τα περισσότερα ευρήματα συγκλίνουν στο ότι η κατανάλωση φυσικών, μη επεξεργασμένων φυτικών τροφών και η αποφυγή διατροφής πλούσιας σε κορεσμένα λιπαρά και επεξεργασμένα προϊόντα μπορεί να προσφέρει σημαντικό προστατευτικό όφελος, ιδιαίτερα σε άτομα με γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη ΙΦΠΕ [1,54].

1.4.4.3 Υπόθεση της Υγιεινής

Η υπόθεση της υγιεινής (hygiene hypothesis), που διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον Strachan [58] προτάθηκε για να ερμηνεύσει τη ραγδαία αύξηση αυτοάνοσων και φλεγμονωδών νοσημάτων στον ανεπτυγμένο κόσμο. Σύμφωνα με αυτήν, η μειωμένη έκθεση σε μικροοργανισμούς κατά την πρώιμη παιδική ηλικία — ως αποτέλεσμα της εκτεταμένης χρήσης αντισηπτικών, των εμβολιασμών, της κατανάλωσης παστεριωμένων τροφίμων και της γενικότερης βελτίωσης των συνθηκών υγιεινής — μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή "εκπαίδευση" του ανοσοποιητικού συστήματος [58,59].

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποστηρίξει τη θεωρία αυτή και στο πλαίσιο της ΙΦΠΕ. Παράγοντες όπως ο αριθμός αδελφών, η διαβίωση σε αγροτικό περιβάλλον, η κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος και η πρώιμη επαφή με κατοικίδια έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης NC ή EK [60–62]. Άλλοι παράγοντες της πρώιμης ζωής, όπως ο τρόπος τοκετού και ο θηλασμός, έχουν επίσης μελετηθεί, δεδομένης της τεκμηριωμένης επίδρασής τους στο εντερικό μικροβίωμα του νεογνού [63,64]. Ωστόσο, η σύνδεσή τους με την εμφάνιση ΙΦΠΕ παραμένει ασαφής [33]. Επιπλέον, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπου τα μέτρα υγιεινής είναι περιορισμένα, η συσχέτιση δεν είναι πάντα αντίστροφη· σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος EK σε συνθήκες φτώχεις υγιεινής, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο ρόλος της μικροβιακής έκθεσης δεν είναι απόλυτα γραμμικός και πιθανώς τροποποιείται από γενετικούς ή κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες [24].

1.4.4.4 Άλλοι παράγοντες

Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση των ΙΦΠΕ συγκαταλέγεται και η πρώιμη και επαναλαμβανόμενη χρήση αντιβιοτικών, ιδιαίτερα κατά την παιδική ηλικία, η οποία έχει αποδειχθεί ότι διαταράσσει τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος και ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [47]. Παράλληλα, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η αστικοποίηση και οι διαταραχές του ύπνου έχουν ερευνηθεί ως πιθανές επιβαρυντικές συνθήκες, αν και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ακόμη ετερογενή [30,33]. Αντίστοιχα, η έκθεση σε ψυχοκοινωνικούς στρεσογόνους παράγοντες, όπως το χρόνιο άγχος, η κατάθλιψη και τραυματικά γεγονότα ζωής, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εξάρσεων, υποτροπών και ενδεχομένως με την ίδια την έναρξη της νόσου [65–67]. Συνολικά, οι παράγοντες αυτοί φαίνεται να δρουν σε συνέργεια με τη γενετική προδιάθεση και τη μικροβιακή ισορροπία, επηρεάζοντας την ανοσολογική ρύθμιση και την παθογένεση των ΙΦΠΕ.

Κεφάλαιο 2^ο

Κλινικά χαρακτηριστικά της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρων

2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά Νόσου Crohn

Η NC είναι μια χρόνια, ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του γαστρεντερικού σωλήνα, η οποία χαρακτηρίζεται από διατοιχωματική φλεγμονή, σχηματισμό κοκκιωμάτων, και ασυνεχή κατανομή των βλαβών [41]. Η εμφάνιση της νόσου αποδίδεται σε πολυπαραγοντική αιτιολογία, με ισχυρή συμβολή της γενετικής προδιάθεσης, όπως τεκμηριώνεται από τον αυξημένο κίνδυνο μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού [68]. Ωστόσο, η μερική μόνο συμφωνία της νόσου μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων υποδηλώνει την καθοριστική συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως το κάπνισμα, η έκθεση σε αντιβιοτικά και οι διατροφικές συνήθειες [68,69].

Η φυσική πορεία της NC είναι υποτροπιάζουσα, με εναλλαγές εξάρσεων και υφέσεων. Συχνά οδηγεί σε δομικές αλλοιώσεις του εντερικού τοιχώματος, γεγονός που καθιστά κρίσιμη την έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση. Ένα από τα πλέον χαρακτηριστικά μορφολογικά γνωρίσματά της είναι η παρουσία εναλλασσόμενων περιοχών φλεγμονής και υγιούς ιστού (“skip lesions”) [70]. Η διατοιχωματική και υποτροπιάζουσα φύση της φλεγμονής έχει ως αποτέλεσμα την πιθανότητα εμφάνισης στενώσεων, συριγγίων και αποστημάτων, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια ή ανεπαρκώς ελεγχόμενη νόσο [71]. Η κλινική έκφραση της νόσου διαφοροποιείται σε σημαντικό βαθμό ανάλογα με την εντόπιση της φλεγμονής, με την πλειονότητα των ασθενών να εμφανίζει ταυτόχρονη προσβολή ειλεού και παχέος εντέρου (ειλεοκολίτιδα), ενώ μικρότερα ποσοστά παρουσιάζουν εντοπισμένη προσβολή είτε του τελικού ειλεού είτε αποκλειστικά του παχέος εντέρου [69]. Επιπλέον, περίπου οι μισοί ασθενείς εμφανίζουν εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως αρθρικές, δερματικές, οφθαλμικές ή ηπατοχολικές διαταραχές, οι οποίες αντικατοπτρίζουν τη συστηματική φύση της νόσου [72].

2.1.1 Συμπτωματολογία της Νόσου Crohn

Η κλινική εικόνα της NC χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια και επηρεάζεται από παράγοντες όπως η εντόπιση και η έκταση της φλεγμονής, η δραστηριότητα της νόσου, καθώς και η παρουσία επιπλοκών ή εξωεντερικών

εκδηλώσεων. Σε αρκετούς ασθενείς, τα συμπτώματα προηγούνται της διάγνωσης κατά μεγάλο χρονικό διάστημα, γεγονός που δυσχεραίνει την έγκαιρη διάγνωση της νόσου [73]. Τα πλέον συχνά αναφερόμενα συμπτώματα της NC, με ποσοστά εμφάνισης που υπερβαίνουν το 90%, είναι η διάρροια, το κοιλιακό άλγος και η απώλεια σωματικού βάρους. Επιπλέον, συχνά παρατηρούνται αιμορραγικές κενώσεις, πυρετικά επεισόδια, αρθρικά άλγη ή φλεγμονώδης αρθρίτιδα, καθώς και περιπρωκτικές βλάβες, όπως συρίγγια και αποστήματα [15].

2.1.1.1 Διάρροια

Η διάρροια αποτελεί ένα από τα συχνότερα και πλέον επίμονα συμπτώματα της NC, επηρεάζοντας έως και το 80% των ασθενών και επιδρώντας σημαντικά στην ποιότητα ζωής τους [74]. Συνήθως εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα κενώσεων, υδαρή ή βλεννώδη σύσταση, συχνά συνοδευόμενη από κοιλιακές κράμπες και αίσθημα επείγουσας αφόδευσης. Η διάρροια ποικίλει ανάλογα με την εντόπιση της φλεγμονής: στην ειλεϊκή προσβολή παρατηρούνται ογκώδεις κενώσεις, ενώ στην προσβολή του παχέος εντέρου επικρατεί τεινεσμός, με πιθανή εμφάνιση ακράτειας σε εκτεταμένη ή μακροχρόνια νόσο [15,75]. Η παθοφυσιολογία της διάρροιας περιλαμβάνει διαταραγμένη απορρόφηση υγρών και θρεπτικών συστατικών λόγω βλάβης του βλεννογόνου, αυξημένη εντερική κινητικότητα, μειωμένη επαναρρόφηση χολικών οξέων στον τελικό ειλεό [76], καθώς και βακτηριακή υπερανάπτυξη σε στενωτικές περιοχές που μπορεί να προκαλέσει στεατόρροια [77]. Η παρουσία βλέννης ή πυωδών εκκρίσεων στα κόπρανα συχνά αντανάκλα τη σοβαρότητα της φλεγμονής και την έκταση της εντερικής προσβολής [74].

2.1.1.2 Κοιλιακό άλγος

Το κοιλιακό άλγος αποτελεί ένα από τα πλέον συχνά και επιβαρυντικά συμπτώματα της NC, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Το άλγος περιγράφεται συνήθως ως κολικοειδές, εντοπίζεται συχνότερα στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο, αντανακλώντας τη συχνή προσβολή του τελικού ειλεού [78]. Ο πόνος συχνά επιδεινώνεται μετά τη λήψη τροφής και υποχωρεί με την κένωση, αντανακλώντας τη λειτουργική διαταραχή της εντερικής κινητικότητας. Σε περιόδους

έξαρσης, το άλγος συνοδεύεται συχνά από διάρροια, πυρετό, απώλεια βάρους και έντονη καταβολή, ενώ η παρουσία αποφρακτικών φαινομένων ή αποστημάτων μπορεί να εντείνει τη συμπτωματολογία [41].

Η αιτιολογία του κοιλιακού πόνου ποικίλει με κυρίαρχη αιτία να θεωρείται η παρουσία ενεργούς φλεγμονής, η οποία προκαλεί ερεθισμό του εντερικού τοιχώματος και διαταράσσει τη φυσιολογική κινητικότητα του εντέρου [78,79]. Επιπλέον, ο πόνος ενδέχεται να σχετίζεται με παρενέργειες φαρμάκων ή μετεγχειρητικές καταστάσεις, όπως η δημιουργία συμφύσεων ή η παρουσία στενωτικών βλαβών που περιορίζουν τη διαβατότητα του εντέρου [79]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η βακτηριακή υπερανάπτυξη εντός στενωμένων περιοχών μπορεί να συμβάλλει στην επιδείνωση των συμπτωμάτων. Αξιοσημείωτο είναι ότι, ακόμη και σε περιόδους ενδοσκοπικής ή κλινικής ύφεσης, ένα ποσοστό ασθενών συνεχίζει να παρουσιάζει κοιλιακό άλγος χωρίς εμφανή οργανική αιτία, εύρημα που συχνά αποδίδεται σε λειτουργικές διαταραχές, όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ή μεταφλεγμονώδης υπερευαισθησία [80].

2.1.1.3 Άλλα συμπτώματα

Πέρα από τη διάρροια και το κοιλιακό άλγος, η NC χαρακτηρίζεται από την παρουσία ποικίλων συστηματικών συμπτωμάτων [41]. Ένα από τα πλέον χαρακτηριστικά είναι η ακούσια απώλεια σωματικού βάρους, η οποία αποτελεί ένδειξη υποθρεψίας και συχνά συσχετίζεται με ενεργή φλεγμονώδη δραστηριότητα ή επιπλοκές της νόσου. Η υποθρεψία στους ασθενείς αυτούς αποδίδεται σε συνδυασμό παραγόντων, όπως η μειωμένη πρόσληψη τροφής λόγω άλγους ή ανορεξίας, η δυσαπορρόφηση μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών, ιδίως σε εντοπίσεις της νόσου στον τελικό ειλεό, καθώς και η αυξημένη ενεργειακή κατανάλωση λόγω της υποκείμενης φλεγμονής [81]. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η απώλεια βάρους μπορεί να είναι ταχεία και σημαντική, επηρεάζοντας αρνητικά τόσο την ποιότητα ζωής όσο και την ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ έχει συσχετιστεί και με αυξημένο κίνδυνο ανάγκης για χειρουργική παρέμβαση [82].

Ο πυρετός είναι ένα ακόμη σύνηθες σύμπτωμα και αποτελεί αντανάκλαση της υποκείμενης φλεγμονής. Ενώ τις περισσότερες φορές είναι ήπιας έντασης, η παρουσία υψηλού πυρετού μπορεί να υποδηλώνει σοβαρές επιπλοκές, όπως

ενδοκοιλιακά αποστήματα ή ακόμη και διάτρηση του εντέρου [6]. Εξίσου συχνή είναι και η αναιμία, η οποία εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με NC και συχνά υποεκτιμάται. Συνδέεται με διαταραχές στην απορρόφηση σιδήρου, καθώς και στα επίπεδα του φολικού οξέος ή της βιταμίνης B12 [41]. Ένα άλλο κοινό και ιδιαίτερα επιβαρυντικό σύμπτωμα είναι η ναυτία, η οποία συχνά συνοδεύεται από ανορεξία ή εμέτους, συμβάλλοντας στη μείωση της λήψης τροφής και στην επιδείνωση της θρέψης του ασθενούς [75].

Η συνολική επίδραση των παραπάνω παραγόντων καταλήγει συχνά στην εκδήλωση έντονης κόπωσης. Η κόπωση αποτελεί ένα από τα πιο συχνά αναφερόμενα και εξουθενωτικά συμπτώματα στη NC και σχετίζεται στενά με τη γενικευμένη καταβολική κατάσταση του οργανισμού. Παρά την έντονη επίδρασή της στην ποιότητα ζωής, η αιτιολογία της είναι σύνθετη και περιλαμβάνει μεταβολικούς, ανοσολογικούς και ψυχολογικούς μηχανισμούς [6].

2.1.2 Ταξινόμηση της Νόσου Crohn

Η NC παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια ως προς την εντόπιση, τη συμπεριφορά και την ηλικία εμφάνισης. Για την τυποποίηση της κλινικής της έκφρασης, έχει υιοθετηθεί το σύστημα ταξινόμησης του Μοντρεάλ [83], το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως τόσο στην έρευνα όσο και στην κλινική πράξη, καθώς επιτρέπει την προγνωστική εκτίμηση της πορείας της νόσου και την εξατομίκευση της θεραπείας (βλ. Πίνακα 1). Το 2011, η ταξινόμηση αυτή αναθεωρήθηκε στο πλαίσιο της συνάντησης του Παρισιού, προκειμένου να προσαρμοστεί στον παιδιατρικό πληθυσμό, εισάγοντας λεπτομερέστερη υποκατηγοριοποίηση της ηλικίας έναρξης, της εντοπισμένης προσβολής και της εξέλιξης της νόσου [84].

Πίνακας 1. Ταξινόμηση NC κατά Μόντρεαλ

Κριτήριο	Κωδικός Ταξινόμησης	Περιγραφή
Ηλικία διάγνωσης	A1	≤ 16 ετών
	A2	17 - 40 ετών
	A3	>40 ετών
Θέση της νόσου	L1	Τελικός ειλεός
	L2	Παχύ έντερο
	L3	Τελικός ειλεός και παχύ

Κλινική συμπεριφορά		έντερο (Ειλεοκολική)
	L4*	Άνω γαστρεντερική οδός
	B1	Μη στενωτική, μη διεισδυτική
	B2	Στενωτική
	B3	Διεισδυτική

*Η κατηγορία L4 (άνω γαστρεντερική προσβολή) δεν αποτελεί αυτόνομη εντόπιση, αλλά καταγράφεται επιπρόσθετα στις L1, L2 ή L3 όταν υπάρχει συμμετοχή του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα.

Εκτός από την ταξινόμηση του Μοντρεάλ, σημαντικό ρόλο στη συνολική αξιολόγηση της NC έχουν διάφοροι δείκτες δραστηριότητας. Ο Crohn's Disease Activity Index (CDAI) αποτελεί τον πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο κλινικό δείκτη, βασιζόμενος σε συμπτώματα, εργαστηριακά ευρήματα και γενική κατάσταση του ασθενούς [85]. Για την αντικειμενική εκτίμηση της βλεννογονικής δραστηριότητας, χρησιμοποιούνται οι ενδοσκοπικοί δείκτες Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) [86] και Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) [87]. Ο CDEIS θεωρείται ο “χρυσός κανόνας” αλλά είναι πολύπλοκος, ενώ ο SES-CD αποτελεί μια απλούστερη, αξιόπιστη εναλλακτική που χρησιμοποιείται ευρέως τόσο στην κλινική πράξη όσο και σε ερευνητικά πρωτόκολλα [86].

Ο SES-CD αξιολογεί τέσσερις παραμέτρους – την έκταση και το μέγεθος των έλκων, την έκταση της προσβολής του βλεννογόνου και την παρουσία στένωσης – αποτυπώνοντας με σαφήνεια τη βαρύτητα των ενδοσκοπικών ευρημάτων (βλ. Πίνακα 2) [87].

Πίνακας 2. Κριτήρια αξιολόγησης SES-CD

Παράμετρος	0	1	2	3
Έκταση έλκων	Καθόλου	<10%	10–30%	>30%
Μέγεθος έλκων	Κανένα	<0.5 εκ.	0.5–2 εκ.	>2 εκ.
Έκταση προσβολής	Καθόλου	<50%	50–75%	>75%
Στένωση	Καμία	Πέρασμα εφικτό	Πέρασμα δύσκολο	Μη περατή στένωση

2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά Ελκώδους Κολίτιδας

Η ΕΚ είναι μια χρόνια, ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος που περιορίζεται στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και χαρακτηρίζεται από συνεχή, επιφανειακή φλεγμονή, η οποία ξεκινά από το ορθό και επεκτείνεται προς τα εγγύς τμήματα χωρίς διαστήματα υγιούς ιστού [88]. Όπως αναφέρεται στην Ιστορική Αναδρομή (βλ. 1.2), η ΕΚ αναγνωρίστηκε ως νοσολογική οντότητα τον 19ο αιώνα και παραμένει η συχνότερη μορφή ΙΦΠΕ στις βιομηχανικές χώρες [16].

Η παθογένεια της ΕΚ θεωρείται πολυπαραγοντική, με τη συμμετοχή γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραμέτρων [88]. Παράγοντες όπως η αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, οι αλλαγές στη μικροβιακή έκθεση και η υιοθέτηση “δυτικού” τρόπου ζωής έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση και επιδείνωση της νόσου [30]. Η πορεία της ΕΚ είναι υποτροπιάζουσα, με εναλλαγές περιόδων ύφεσης και εξάρσεων. Οι εξάρσεις διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα, τη διάρκεια και την έκταση της φλεγμονής, ενώ οι φάσεις ύφεσης μπορεί να είναι πλήρεις ή να χαρακτηρίζονται από ηπιότερη συμπτωματολογία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρείται συνεχής ενεργότητα της νόσου, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και χειρότερη πρόγνωση [89].

Η εισαγωγή των σύγχρονων θεραπευτικών στρατηγικών, ιδιαίτερα των βιολογικών παραγόντων και των προηγμένων ανοσοτροποποιητικών θεραπειών, έχει προσφέρει σημαντικές δυνατότητες για τον έλεγχο της φλεγμονής, την επίτευξη ύφεσης και την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών, βελτιώνοντας τη συνολική πρόγνωση της ΕΚ [90,91]. Ωστόσο, πρόσφατα ευρήματα από την ευρωπαϊκή μελέτη Epi-IBD δείχνουν ότι, παρά τη διαθεσιμότητα αυτών των θεραπειών, ο αντίκτυπός τους σε σημαντικά κλινικά σημεία όπως η ανάγκη για κολεκτομή, η νοσηλεία και η εξέλιξη της νόσου παραμένει σχετικά περιορισμένος [92]. Το εύρημα αυτό αναδεικνύει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και την ανάπτυξη νέων, πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων που θα προάγουν καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

2.2.1 Συμπτωματολογία Ελκώδους Κολίτιδας

Η συμπτωματολογία της παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια, αντανακλώντας την ποικιλία της εντόπισης και της βαρύτητας της φλεγμονώδους διεργασίας στο παχύ έντερο. Το πλέον χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι η διάρροια, η οποία συχνά συνοδεύεται από αποβολή αίματος, βλέννας ή βλενοπυώδους υλικού,

λόγω της εξελκωτικής φλεγμονής του βλεννογόνου [15]. Η διάρροια εμφανίζεται συνήθως μετά τα γεύματα ή κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ συνοδεύεται από κοιλιακό άλγος, εντοπισμένο συχνότερα στο αριστερό κάτω τεταρτημόριο της κοιλιάς, το οποίο υποχωρεί μετά την κένωση [93].

Η παρουσία αίματος στα κόπρανα θεωρείται παθογνωμονικό εύρημα της νόσου και είναι συχνά το πρώτο σύμπτωμα που οδηγεί τον ασθενή σε αναζήτηση ιατρικής φροντίδας. Μελέτες έχουν δείξει ότι περισσότεροι από το 90% των ασθενών εμφανίζουν ορατή αιμορραγία από το ορθό, ενώ η συχνότητα των κενώσεων αυξάνεται σημαντικά, ιδίως σε περιπτώσεις εντοπισμένης φλεγμονής στο ορθό ή την αριστερή κοιλική χώρα [93]. Επιπλέον, είναι συχνή η εμφάνιση τεινισμού, επείγουσας ανάγκης για αφόδευση και αίσθησης ατελούς κένωσης. Σε περιπτώσεις περιορισμένης ορθίτιδας, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αιμορραγία και, σε αντίθεση με τις εκτεταμένες μορφές της νόσου, περιστασιακά έντονη δυσκοιλιότητα. Στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, η φλεγμονώδης διεργασία εκδηλώνεται με συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετός, γενικευμένη αδυναμία, απώλεια βάρους, ταχυκαρδία, κοιλιακή διάταση και υποτονικοί εντερικοί ήχοι, ενδείξεις που συνδέονται με εκτεταμένη φλεγμονή του παχέος εντέρου [93].

2.2.2 Ταξινόμηση της Ελκώδους Κολίτιδας

Η ταξινόμηση της ΕΚ αποτελεί ουσιώδες εργαλείο στην κλινική πράξη, καθώς επιτρέπει την τυποποιημένη περιγραφή της νόσου και κατευθύνει τη θεραπευτική στρατηγική. Οι δύο βασικές παράμετροι που αξιολογούνται είναι η βαρύτητα της νόσου, η οποία αντανακλά την ένταση της φλεγμονής και των συμπτωμάτων, και η έκταση της φλεγμονώδους προσβολής του παχέος εντέρου. Διάφορα συστήματα έχουν προταθεί για την κατάταξη της ΕΚ, εκ των οποίων τα σημαντικότερα είναι τα κριτήρια Truelove και Witts, η ενδοσκοπική βαθμολογία Mayo, και η Ταξινόμηση του Μόντρεαλ [94].

2.2.2.1 Κριτήρια Truelove και Witts

Τα κριτήρια Truelove και Witts, τα οποία εισήχθησαν το 1955 [95], παραμένουν έως σήμερα μία από τις πλέον καθιερωμένες μεθόδους εκτίμησης της κλινικής βαρύτητας της ΕΚ. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται σε συνδυασμό

συμπτωματικών και εργαστηριακών παραμέτρων, όπως η συχνότητα των κενώσεων, η παρουσία αίματος στα κόπρανα, η θερμοκρασία σώματος, ο αριθμός των σφυγμών, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και η ταχύτητα καθίζησης. Η νόσος διακρίνεται σε ήπια, μέτρια και σοβαρή, με άμεσες θεραπευτικές και προγνωστικές επιπτώσεις (βλ. Πίνακα 3) [96–98].

Πίνακας 3. Ταξινόμηση ενεργότητας της ΕΚ

Κατηγορία	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Κενώσεις/ημέρα	< 4	4 – 6	> 6
Αίμα στα κόπρανα	Ίχνη ή απουσία	Μέτρια ποσότητα	Μεγάλη ποσότητα
Θερμοκρασία	<37.5 °C	≤37.8 °C	> 37,8 °C
Σφυγμοί	<90 bmp	≤90 bmp	> 90 bmp
Αιμοσφαιρίνη	>11.5 g/dL	≥10.5 g/dL	10.5 g/dL
Ταχύτητα καθίζησης	< 30 mm/h	30–50 mm/h	> 50 mm/h
CPR	Φυσιολογική	≤30 mg/L	>30 mg/L

2.2.2.2 Ενδοσκοπική Βαθμολόγηση: Mayo Score και UCEIS

Η ενδοσκοπική αξιολόγηση της νόσου είναι καθοριστική για την τεκμηρίωση της φλεγμονώδους δραστηριότητας και την αντικειμενική παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Η Mayo Endoscopic Subscore είναι μέρος του συνολικού Mayo Score και αξιολογεί την εικόνα του εντερικού βλεννογόνου, κατατάσσοντάς την από φυσιολογική ή ανενεργή (βαθμός 0) έως σοβαρά ελκωτική και αιμορραγική (βαθμός 3) (βλ. Πίνακα 4) [99].

Πίνακας 4. Ενδοσκοπική βαθμολόγηση της ΕΚ σύμφωνα με το Mayo Endoscopic Subscore

Βαθμός	Ενδοσκοπικά ευρήματα
0	Φυσιολογικός ή ανενεργός βλεννογόνος
1	Ήπια ερυθρότητα, μειωμένο αγγειακό πρότυπο
2	Έντονη ερυθρότητα, ευθραυστότητα, διάβρωση

3	Έλκη, αιμορραγία, σοβαρή ευθραυστότητα
---	--

Ακόμη, η UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) αποτελεί μία πιο αναλυτική και επικυρωμένη κλίμακα, βασισμένη σε τρία επιμέρους χαρακτηριστικά: αγγειακό πρότυπο, αιμορραγία και επιφανειακή βλάβη. Χρησιμοποιείται κυρίως σε ερευνητικά πρωτόκολλα και κλινικές δοκιμές, λόγω της ακρίβειάς του στην ποσοτικοποίηση της βλεννογονικής φλεγμονής [100].

2.2.2.3 Ταξινόμηση κατά Μόντρεαλ

Η Ταξινόμηση του Μόντρεαλ, η οποία προέκυψε ως αναθεώρηση της ταξινόμησης της Βιέννης, χρησιμοποιείται διεθνώς για την τυποποιημένη περιγραφή της έκτασης της φλεγμονής, καθώς και της ηλικίας έναρξης της νόσου (βλ. Πίνακα 5) [101].

Πίνακας 5. Ταξινόμηση ΕΚ κατά Μόντρεαλ

Κριτήριο	Κωδικός Ταξινόμησης	Περιγραφή
Ηλικία κατά τη διάγνωση	A1	< 16 ετών
	A2	16 - 40 ετών
	A3	> 40 ετών
Έκταση της νόσου	E1	Πρωκτίτιδα (νόσος περιορισμένη στο ορθό)
	E2	Αριστερή κολίτιδα (επέκταση έως τη σπληνική καμπή)
	E3	Εκτεταμένη κολίτιδα ή πανκολίτιδα (επέκταση πέρα από τη σπληνική καμπή)
Δραστηριότητα της νόσου	S0	Ύφεση
	S1	Ήπια νόσος
	S2	Μέτρια νόσος
	S3	Σοβαρή νόσος

2.3 Εξωεντερικές εκδηλώσεις και επιπλοκές ΙΦΠΕ

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις ορίζονται ως φλεγμονώδεις αλλοιώσεις που εντοπίζονται εκτός εντέρου και σχετίζονται με την ΙΦΠΕ είτε μέσω ανοσολογικών μηχανισμών είτε μέσω κοινής γενετικής ή περιβαλλοντικής προδιάθεσης [102]. Καταγράφονται σε έως και 40% των ασθενών και μπορεί να προηγούνται, να συνοδεύουν ή να ακολουθούν τη διάγνωση της εντερικής νόσου [103]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, επηρεάζουν περισσότερο την ποιότητα ζωής από τα εντερικά συμπτώματα και απαιτούν εξειδικευμένη θεραπευτική προσέγγιση [104].

Οι συχνότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις αφορούν το μυοσκελετικό σύστημα (περιφερική/αξονική αρθρίτιδα), το δέρμα (π.χ. οζώδες ερύθημα, πυοδερματώδες γάγγραινο, σύνδρομο Sweet), τους οφθαλμούς (επισκληρίτιδα, πρόσθια ραγοειδίτιδα, ιρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα) και το ηπατοχολικό σύστημα, με πιο χαρακτηριστική την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC). Σε λιγότερο συχνές περιπτώσεις, οι εξωεντερικές εκδηλώσεις δύνανται να επηρεάσουν και άλλα όργανα ή συστήματα, όπως οι πνεύμονες, το καρδιαγγειακό σύστημα και το πάγκρεας [105–107]. Η πλειονότητα των εξωεντερικών εκδηλώσεων σχετίζεται με ενεργή εντερική φλεγμονή που συνήθως υποχωρεί με την κατάλληλη θεραπεία [102]. Παρ' όλα αυτά, ορισμένες εκδηλώσεις, όπως το πυοδερματώδες γάγγραινο ή η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, ενδέχεται να εξελιχθούν ανεξάρτητα από την εντερική δραστηριότητα και να επιμείνουν παρά την ύφεση της νόσου [108].

Αντίθετα, οι εντερικές και εξωεντερικές επιπλοκές της ΙΦΠΕ αποτελούν άμεσες ή έμμεσες συνέπειες της παρατεταμένης εντερικής φλεγμονής ή των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Στις μεταβολικές και συστηματικές επιπλοκές περιλαμβάνονται η δυσασπορρόφηση μικροθρεπτικών συστατικών, η αναιμία, η υποθρεψία, η οστεοπόρωση και η νεφρολιθίαση [102,107]. Παράλληλα, ανατομικές και τοπικές επιπλοκές, όπως οι εντερικές στενώσεις, τα συρίγγια και τα αποστήματα, είναι συχνές στη NC [106]. Ιδιαίτερα σοβαρές είναι καταστάσεις όπως το τοξικό megacolon και η διάτρηση του εντέρου, που απαιτούν άμεση ιατρική παρέμβαση και συχνά καταλήγουν σε επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση [15]. Επιπλέον, η χρόνια εντερική φλεγμονή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης δυσπλασίας και καρκίνου του παχέος εντέρου, καθιστώντας απαραίτητο τον ενδοσκοπικό έλεγχο ανά τακτά διαστήματα [109,110].

Η διάκριση μεταξύ εκδηλώσεων και επιπλοκών έχει κλινική σημασία, καθώς οι πρώτες απαιτούν ανοσοτροποποιητική αντιμετώπιση, ενώ οι δεύτερες συνδέονται συχνότερα με τη βαρύτητα ή χρονιότητα της νόσου και τη φαρμακευτική αγωγή. Η

παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων ή επιπλοκών συσχετίζεται με βαρύτερη κλινική πορεία, υψηλότερη ανάγκη για συστηματική θεραπεία και μεγαλύτερη επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΙΦΠΕ.

Κεφάλαιο 3^ο

Διάγνωση και Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρω

3.1 Διάγνωση

Η διάγνωση των ΙΦΠΕ, και ειδικότερα της NC και της ΕΚ, βασίζεται σε μια πολυπαραγοντική προσέγγιση, καθώς δεν υπάρχει ενιαίο, ειδικό διαγνωστικό πρότυπο για την επιβεβαίωση των νοσημάτων αυτών. Η διαγνωστική διαδικασία προϋποθέτει συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών, ενδοσκοπικών, ιστολογικών και, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, απεικονιστικών ευρημάτων [111]. Η ολοκληρωμένη ερμηνεία όλων των παραπάνω δεδομένων καθιστά δυνατή όχι μόνο τη διάκριση μεταξύ ΕΚ και NC, αλλά και την αναγνώριση άτυπων ή αδιευκρίνιστων μορφών της νόσου.

3.1.1 Κλινική αξιολόγηση

Η διαγνωστική προσέγγιση της ΙΦΠΕ ξεκινά πάντοτε με λεπτομερή λήψη ιατρικού ιστορικού και συστηματική κλινική εξέταση. Το ιστορικό διερευνά την έναρξη και την εξέλιξη των γαστρεντερικών συμπτωμάτων, τυχόν πρόσφατα ταξίδια, λήψη φαρμάκων, διατροφικές ευαισθησίες, καθώς και την παρουσία παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, θετικό οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ, ή πρόσφατη λοίμωξη του πεπτικού [93,112]. Η αντικειμενική εξέταση περιλαμβάνει την εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς, της θερμοκρασίας του σώματος, της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και του σωματικού βάρους. Η επισκόπηση και ψηλάφηση της κοιλιακής χώρας στοχεύουν στον εντοπισμό κοιλιακής ευαισθησίας, διάτασης ή ελαττωμένων εντερικών ήχων, ενώ η ορθοπρωκτική εξέταση μπορεί να αναδείξει παρουσία αίματος ή περιπρωκτικών βλαβών [111].

Στην ΕΚ, τα ευρήματα εξαρτώνται από τη βαρύτητα και την έκταση της φλεγμονής. Σε ήπιες περιπτώσεις, η κλινική εξέταση ενδέχεται να είναι μη ειδική, με εξαίρεση το εύρημα αίματος κατά την ορθοπρωκτική επισκόπηση. Αντίθετα, σε βαριές εξάρσεις ενδέχεται να συνυπάρχουν πυρετός, ταχυκαρδία, σημαντική απώλεια βάρους, κοιλιακή ευαισθησία και μειωμένοι εντερικοί ήχοι [93]. Η NC αντίθετα, χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη κλινική ποικιλομορφία. Τυπικά συμπτώματα περιλαμβάνουν διάρροια διάρκειας άνω των τεσσάρων εβδομάδων, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους και κόπωση, ιδίως σε νεαρούς ενήλικες. Η αιμορραγία από το ορθό και η βλέννα στα κόπρανα εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε σχέση με την ΕΚ.

Επίσης, συμπτώματα που προσομοιάζουν σε οξεία σκωληκοειδίτιδα ή σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ενδέχεται να αποπροσανατολίσουν τη διάγνωση. Αξιοσημείωτο είναι ότι εξωεντερικές εκδηλώσεις, ιδιαίτερα από τις αρθρώσεις, μπορεί να προηγούνται της εντερικής συμπτωματολογίας [112].

3.1.2 Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι εργαστηριακοί δείκτες, αν και δεν είναι ειδικοί για τις ΙΦΠΕ, αποτελούν βασικό εργαλείο για την εκτίμηση της φλεγμονώδους δραστηριότητας και των συστηματικών επιπλοκών. Η γενική αίματος μπορεί να αναδείξει αναιμία, λευκοκυττάρωση ή θρομβοκυττάρωση, ενώ η υποαλβουμιναιμία, η χαμηλή φερριτίνη και οι ελλείψεις βιταμινών, όπως B12 και φυλλικού οξέως, υποδηλώνουν δυσαπορρόφηση ή πρωτεϊνική απώλεια. Η αύξηση της ΤΚΕ και της CRP αντανakλά τη συστηματική φλεγμονή, αν και η ευαισθησία τους ποικίλλει ανάλογα με τον φαινότυπο της νόσου [93,112]. Ιδιαίτερη διαγνωστική αξία παρουσιάζουν οι κοπρανώδεις βιοδείκτες, όπως η καλπροτεκτίνη και η λακτοφερίνη, που λειτουργούν ως αξιόπιστοι μη επεμβατικοί δείκτες φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου [113]. Επιπλέον, ορολογικά αντισώματα όπως τα pANCA και ASCA χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ ΕΚ και ΝC, χωρίς να διαθέτουν απόλυτη διαγνωστική ακρίβεια [114]. Η παρουσία pANCA σχετίζεται κυρίως με ΕΚ, ενώ τα ASCA ανιχνεύονται συχνότερα στη ΝC [114,115].

3.1.3 Ενδοσκοπικές μέθοδοι

Η ενδοσκόπηση διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο τόσο στη διάγνωση όσο και στη μακροχρόνια παρακολούθηση και θεραπευτική διαχείριση της ΙΦΠΕ. Αποτελεί βασικό εργαλείο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, την εκτίμηση της ενδοσκοπικής δραστηριότητας της νόσου και την ακριβή χαρτογράφηση της ανατομικής έκτασης της φλεγμονής [116]. Επιπλέον, συμβάλλει καθοριστικά στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ ΝC και ΕΚ, καθώς τα ενδοσκοπικά ευρήματα παρουσιάζουν χαρακτηριστικές διαφορές μεταξύ των δύο νοσημάτων. Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται συνοπτικά τα βασικά ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν την ΕΚ από τη ΝC.

Πίνακας 6. Συγκριτικός πίνακας ενδοσκοπικών ευρημάτων ΕΚ και NC

Χαρακτηριστικό	ΕΚ	NC
Κατανομή	Συνεχής από το ορθό προς τα άνω	Τμηματική
Προσβολή	Μόνο βλεννογόνος	Διατοιχωματική (ολόκληρο το εντερικό τοίχωμα)
Τυπικά ευρήματα	Ερύθημα, οίδημα, απώλεια αγγειακού μοτίβου	Έλκη, συρίγγια, όψη "λιθόστρωτου"
Βλάβες	Επιφανειακές, εκτεταμένες	Βαθείς, εστιακές, διαβρωτικές
Ψευδοπολύποδες	Συχνά, από χρόνια φλεγμονή	Λιγότερο συχνοί
Περιπρωκτική νόσος	Σπάνια	Συχνή (συρίγγια, αποστήματα)
Εντοπισμένη φλεγμονή στο σκωληκοειδές	Συχνή	Όχι συχνή
Βαθμολόγηση	Mayo Endoscopic Score (MES)	SES-CD

Η πρώτη ενδοσκοπική αξιολόγηση έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς συμβάλλει στην αρχική ταξινόμηση της νόσου: στην ΕΚ καθορίζει την έκταση της φλεγμονής (ορθίτιδα, αριστερή κολίτιδα ή πανκολίτιδα), ενώ στη NC επιτρέπει την αναγνώριση της κατανομής της νόσου σύμφωνα με την ταξινόμηση του Μόντρεαλ. Επιπλέον, μπορεί να αποτελέσει βάση για την εκτίμηση του κινδύνου επιθετικής πορείας και τον σχεδιασμό της παρακολούθησης της πορείας της [117].

Η κολονοσκόπηση, σε συνδυασμό με τη λήψη βιοψιών από φλεγμονώδεις αλλά και φυσιολογικές περιοχές, επιτρέπει την παθολογοανατομική τεκμηρίωση της διάγνωσης, τον αποκλεισμό εναλλακτικών αιτίων, καθώς και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ταυτόχρονα, καθίσταται απαραίτητη για την ανίχνευση επιπλοκών όπως στενώσεις, πολύποδες, δυσπλαστικές αλλοιώσεις ή ληκυθίτιδα. Η ειλεοκολονοσκόπηση, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ECCO, συνιστά την εξέταση πρώτης γραμμής για τη διάγνωση των ΙΦΠΕ, επιτυγχάνοντας διαγνωστική ακρίβεια έως και 89% των περιπτώσεων [118].

Η ενδοσκόπηση κάψουλας λεπτού εντέρου (SBCE) και η εντεροσκόπηση με βοήθεια συσκευής (DAE) προσφέρουν επιπλέον διαγνωστικές δυνατότητες, ιδίως σε περιπτώσεις NC με εντόπιση στο λεπτό έντερο ή σε ασαφείς περιπτώσεις [117]. Η SBCE επιτρέπει μη επεμβατική απεικόνιση του βλεννογόνου, ενώ η DAE παρέχει δυνατότητα λήψης βιοψιών και εφαρμογής θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως ενδοσκοπική διαστολή στενώσεων [97,119]. Η ενδοσκοπική διερεύνηση του λεπτού εντέρου θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική όταν η διάγνωση είναι αδιευκρίνιστη ή όταν η ειλεοκολονοσκόπηση δεν αποκαλύπτει ευρήματα, παρά την ισχυρή κλινική υποψία για NC. Αυτές οι τεχνικές, αν και δεν χρησιμοποιούνται ως μέθοδοι πρώτης γραμμής, αποτελούν πλέον μέρος των σύγχρονων κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαγνωστική προσέγγιση των ΙΦΠΕ.

3.1.4 Απεικονιστικοί μέθοδοι

Οι απεικονιστικές τεχνικές αποτελούν σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στην αξιολόγηση των ΙΦΠΕ, ιδιαίτερα της NC, καθώς παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες που συμπληρώνουν την ενδοσκοπική εικόνα [112,120]. Συμβάλλουν στην εκτίμηση της έκτασης και της δραστηριότητας της φλεγμονής, καθώς και στην ανίχνευση ενδοτοιχωματικών και εξωτοιχωματικών επιπλοκών, όπως αποφράξεις, συρίγγια και αποστήματα.

Η μαγνητική εντερογραφία (MRE) και η αξονική εντερογραφία (CTE) αποτελούν τις κύριες επιλογές για τη μη επεμβατική απεικόνιση του λεπτού εντέρου, παρέχοντας πληροφορίες για την έκταση της φλεγμονής, το πάχος του εντερικού τοιχώματος, την παρουσία οιδήματος, ελκών, συριγγίων ή στενώσεων [121]. Αν και η CTE είναι ταχύτερη και περισσότερο διαθέσιμη, η MRE προτιμάται λόγω της απουσίας ιονίζουσας ακτινοβολίας, ιδίως σε νεότερους ασθενείς και σε μακροχρόνια παρακολούθηση [112,122].

Το υπερηχογράφημα κοιλίας αποτελεί μία ανώδυνη, οικονομική και ευρέως διαθέσιμη μέθοδο απεικόνισης [123]. Παρά την απουσία ακτινοβολίας και τη δυνατότητα απεικόνισης της εντερικής κινητικότητας και αγγείωσης μέσω Doppler, η αξιοπιστία του περιορίζεται από παράγοντες όπως η παχυσαρκία, το εντερικό περιεχόμενο και η εντόπιση της νόσου σε βαθύτερα ανατομικά σημεία. Επιπλέον, τα ευρήματα ενδέχεται να διαφέρουν μεταξύ τους, καθώς η ερμηνεία τους εξαρτάται από εμπειρία του εξεταστή.

Τέλος, οι παραδοσιακές τεχνικές με βάριο (βαριούχος ακτινογραφία) έχουν πλέον περιορισμένο ρόλο λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και της αυξημένης έκθεσης σε ακτινοβολία. Έχουν κατά κύριο λόγο αντικατασταθεί από τις σύγχρονες μεθόδους, οι οποίες είναι ασφαλέστερες και παρέχουν πληρέστερη απεικόνιση [112]. Η συνδυαστική αξιολόγηση όλων των παραπάνω διαγνωστικών εργαλείων εξασφαλίζει την ακριβή διάγνωση και τη βέλτιστη διαχείριση της νόσου.

3.2 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπεία της ΙΦΠΕ αποσκοπεί στην επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης, στην πρόληψη επιπλοκών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τον τύπο της νόσου (ΕΚ ή NC), τη βαρύτητα, την έκταση της φλεγμονής, την ύπαρξη επιπλοκών, την προηγούμενη ανταπόκριση σε θεραπείες και την παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων. Στόχος της σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης είναι η επίτευξη όχι μόνο κλινικής ύφεσης αλλά και ενδοσκοπικής και ιστολογικής ίασης [124].

Τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος στη φαρμακολογία, και ειδικά η ανάπτυξη βιολογικών παραγόντων και νεότερων στοχευμένων μικρομοριακών φαρμάκων (όπως οι αναστολείς JAK), έχει αναδιαμορφώσει την προσέγγιση στη θεραπεία της ΙΦΠΕ. Αυτό επέτρεψε πιο αποτελεσματικό έλεγχο της φλεγμονής και μείωση της ανάγκης για χειρουργικές παρεμβάσεις [125]. Παράλληλα, η στρατηγική προσέγγιση «treat-to-target», με συστηματική παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης μέσω δεικτών και ενδοσκοπικής επαναξιολόγησης, έχει καθιερωθεί ως βασικός άξονας στη διαχείριση των ασθενών [126,127].

Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος γίνεται με βάση τεκμηριωμένους θεραπευτικούς αλγόριθμους, όπως αυτούς που προτείνονται από την ECCO και την AGA, οι οποίοι λαμβάνουν υπόψη τη βαρύτητα, την εντόπιση και τον φαινότυπο της νόσου. Επιπλέον, έμφαση δίνεται στην έγκαιρη έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, ώστε να περιοριστεί η εξέλιξη της νόσου [124,128,129].

Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται σχηματικά η θεραπευτική ιεράρχηση στις ΙΦΠΕ, η οποία αντανακλά τόσο τη συνηθισμένη κλιμακωτή προσέγγιση (“step-up

strategy”), όσο και την εναλλακτική "από την κορυφή προς τη βάση" προσέγγιση ("top-down strategy"). Η πρώτη ξεκινά με ήπια θεραπευτικά μέσα, όπως τα αμινοσαλικυλικά (5-ASA) και τα αντιβιοτικά, και προοδευτικά περιλαμβάνει ανοσοκατασταλτικά, βιολογικούς παράγοντες και, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, χειρουργική επέμβαση. Αντίθετα, η στρατηγική "top-down" υποστηρίζει την πρώιμη χρήση ισχυρών θεραπειών (π.χ. βιολογικών παραγόντων ή χειρουργικών παρεμβάσεων) σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο, με στόχο την πρόληψη επιπλοκών και τη διατήρηση της εντερικής λειτουργικότητας.



Εικόνα 2. Πυραμίδα θεραπευτικής προσέγγισης στην ΙΦΠΕ

3.2.1 Φαρμακευτική αγωγή

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ΙΦΠΕ στοχεύει στην επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης, στην πρόληψη των επιπλοκών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η επιλογή του κατάλληλου φαρμακευτικού σχήματος βασίζεται στη βαρύτητα, την εντόπιση και τον φαινότυπο της νόσου, καθώς και στην ανταπόκριση του ασθενούς σε προηγούμενες θεραπείες. Αν και η ΕΚ και η ΝΚ εμφανίζουν

διακριτές κλινικές και ενδοσκοπικές εικόνες, η θεραπευτική τους προσέγγιση περιλαμβάνει κοινές φαρμακευτικές κατηγορίες.

Αμινοσακυλικά (5-ASA)

Τα αμινοσακυλικά φάρμακα (5-ASA) αποτελούν τη βάση της θεραπείας πρώτης γραμμής για ήπια έως μέτρια ενεργό ΕΚ, τόσο για την πρόκληση όσο και για τη διατήρηση της ύφεσης [93]. Οι παλαιότερες μορφές, όπως η σουλφασαλαζίνη, έχουν σε μεγάλο βαθμό αντικατασταθεί από νεότερες μορφές όπως η μεσαλαζίνη, η ολσαλαζίνη και η μπαλσαλαζίνη, οι οποίες επιτρέπουν στοχευμένη αποδέσμευση του φαρμάκου στο παχύ έντερο [130]. Η χορήγηση τους είναι δυνατή είτε από του στόματος είτε με τοπικές μορφές (υπόθετα, κλύσματα), ανάλογα με την εντόπιση της νόσου. Στην ΕΚ, η αποτελεσματικότητα των 5-ASA στην πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης είναι καλά τεκμηριωμένη, με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες [93,115]. Αντιθέτως, η χρήση των 5-ASA στη ΝΚ έχει απομακρυνθεί από τη σύγχρονη θεραπευτική πρακτική [68]. Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ECCO, τα 5-ASA δεν συνιστώνται πλέον, ούτε για την επαγωγή ούτε για τη διατήρηση της ύφεσης στη ΝΚ, ανεξαρτήτως εντόπισης ή φαινοτύπου [128].

Στεροειδή

Τα στεροειδή χρησιμοποιούνται για την επαγωγή ύφεσης σε μέτρια ή σοβαρή ΕΚ και ΝΚ. Η χορήγησή τους μπορεί να γίνει συστηματικά, κυρίως από του στόματος ή ενδοφλεβίως, καθώς και τοπικά, μέσω υποκλυσμών ή αφρών, ανάλογα με τη βαρύτητα και την εντόπιση της νόσου [15,115]. Τα στεροειδή έχουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, αλλά δεν ενδείκνυνται για μακροχρόνια χρήση λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών [131]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν μεταβολικές διαταραχές, ενδοκρινικές δυσλειτουργίες, οστεοπόρωση, λοιμώξεις και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών και οφθαλμολογικών επιπλοκών [88,115]. Επιπροσθέτως, η μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση ή ανθεκτικότητα στη θεραπεία, καταστάσεις που συσχετίζονται με φτωχή πρόγνωση και αυξημένο λειτουργικό φορτίο [132]. Τα παραδοσιακά στεροειδή όπως η πρεδνιζολόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη χρησιμοποιούνται κυρίως

σε οξεία φάση, ενώ οι νεότεροι παράγοντες όπως η βουδεσονίδη εμφανίζουν παρόμοια δράση με λιγότερες συστηματικές παρενέργειες [133].

Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά δεν αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΙΦΠΕ. Η χρήση τους περιορίζεται σε επιλεγμένες κλινικές καταστάσεις, κυρίως στη NC, όπου χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση περιπρωκτικών και συριγγοποιών μορφών, καθώς και σε λοιμώδεις ή μετεγχειρητικές επιπλοκές [134]. Συχνά χορηγούνται ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με βιολογικούς παράγοντες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συριγγοποιό νόσο [41]. Στην ΕΚ, ο ρόλος των αντιβιοτικών είναι περιορισμένος. Ωστόσο, σε ειδικές περιπτώσεις, όπως η φλεγμονή της ληκύθου (pouchitis) μετά από πρωκτοκολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση, η χρήση τους μπορεί να είναι αποτελεσματική [135].

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά είναι η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη, με τεκμηριωμένη δράση στη διαχείριση περιπρωκτικών συριγγίων, αποστημάτων και λοιμωδών επιπλοκών, αλλά και στην πρόληψη μετεγχειρητικής υποτροπής σε ασθενείς με NC [115]. Η ριφαξιμίνη εμφανίζει μέτρια αποτελεσματικότητα, κυρίως στη NC, και χρησιμοποιείται σε επιλεγμένα περιστατικά [134]. Η μακροχρόνια χρήση τους, ωστόσο, συνδέεται με σημαντικούς περιορισμούς. Η μετρονιδαζόλη μπορεί να προκαλέσει μεταλλική γεύση, ναυτία, έμετο, διάρροια, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία και αλλαγή του χρώματος των ούρων. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται λόγω της δυνατότητας εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας, η οποία σχετίζεται με παρατεταμένη ή υψηλής δόσης θεραπεία και μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη αν δεν διακοπεί έγκαιρα η χορήγηση [136]. Η σιπροφλοξασίνη μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές, νευροψυχιατρικά συμπτώματα όπως άγχος και σύγχυση, καθώς και φωτοευαισθησία [136]. Επιπλέον, έχει τεκμηριωθεί αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λοίμωξης από *Clostridioides difficile*, ιδίως σε νοσηλευόμενους ή ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς [136].

Ανοσοκατασταλτικά

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διαδραματίζουν καίριο ρόλο στη θεραπεία των ΙΦΠΕ, ιδίως για τη διατήρηση της ύφεσης και τον περιορισμό της ανάγκης για

μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών. Οι κύριες κατηγορίες περιλαμβάνουν τις θειοπουρίνες, τη μεθοτρεξάτη και τους αναστολείς καλσινευρίνης [41].

Οι θειοπουρίνες, κυρίως η αζαθειοπρίνη (AZA) και η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP), αποτελούν καθιερωμένους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες στη χρόνια διαχείριση της ΕΚ και της ΝΚ [137]. Η έναρξη δράσης τους καθυστερεί 8–12 εβδομάδες και η χρήση τους συνοδεύεται από πιθανούς κινδύνους, όπως μυελοκαταστολή, παγκρεατίτιδα και αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος, ιδίως σε νεαρούς άνδρες και ηλικιωμένους ασθενείς [137,138].

Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται κυρίως στη ΝΚ σε ασθενείς που δεν ανέχονται ή δεν ανταποκρίνονται στις θειοπουρίνες. Χορηγείται παραεντερικά σε εβδομαδιαία βάση (15–25 mg) και σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, κόπωση, ηπατοτοξικότητα και σπανίως μυελοκαταστολή [139]. Οι αναστολείς καλσινευρίνης, όπως η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους, προορίζονται για ανθεκτικές μορφές ΕΚ και συριγγοποιό ΝΚ. Η κυκλοσπορίνη ενδείκνυται κυρίως σε οξεία, σοβαρή ΕΚ που δεν ανταποκρίνεται σε στεροειδή, ενώ το τακρόλιμους προσφέρει ισχυρότερη δράση και καλύτερη απορρόφηση. Λόγω του υψηλού κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (νεφροτοξικότητα, υπέρταση, λοιμώξεις), η χρήση τους απαιτεί αυστηρή παρακολούθηση και περιορίζεται σε εξειδικευμένες περιπτώσεις [115].

Βιολογικοί Παράγοντες

Η εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων σηματοδότησε σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της ΝΚ και της ΕΚ. Από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, η χρήση αυτών των στοχευμένων θεραπευτικών παραγόντων κατέστησε εφικτή την αποτελεσματικότερη καταστολή της φλεγμονής και την πρόληψη των υποτροπών, βελτιώνοντας τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών και περιορίζοντας την ανάγκη για επεμβατικές παρεμβάσεις [90]. Οι αναστολείς του TNF-α αποτέλεσαν την πρώτη εγκεκριμένη κατηγορία, με την ινφλιξιμάμπη να πρωτοπορεί, ακολουθούμενη από την αδαλιμουμάμπη, την κερτολιζουμάμπη πεγόλη και τη γκολιμουμάμπη [90]. Οι παράγοντες αυτοί έχουν καταδείξει σημαντική αποτελεσματικότητα στην επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης τόσο στη ΝΚ όσο και στην ΕΚ, ιδίως σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο που δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς στη συμβατική θεραπεία.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί νεότεροι βιολογικοί παράγοντες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης (π.χ. ustekinumab, vedolizumab), διευρύνοντας τις θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με ανθεκτική νόσο [140,141]. Επιπλέον, πρόσφατα έχει εγκριθεί και η υποδόρια μορφή του infliximab για τη διαχείριση πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων, περιλαμβανομένων της NC και της ΕΚ. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο προγραμματισμένος μετασχηματισμός από την ενδοφλέβια στη υποδόρια μορφή είναι ασφαλής και αποτελεσματικός, διατηρώντας την ύφεση σε ασθενείς με σταθερή νόσο [92].

Λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στους μηχανισμούς δράσης, στη δοσολογία και στον τρόπο χορήγησης των βιολογικών παραγόντων, η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και μορφής θα πρέπει να εξατομικεύεται. Η απόφαση πρέπει να βασίζεται στα χαρακτηριστικά της νόσου, το προφίλ ασφάλειας και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Τα βασικά χαρακτηριστικά των βιολογικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στις ΙΦΠΕ παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά βιολογικών παραγόντων

Φάρμακο	Μηχανισμός Δράσης	ΙΦΠΕ	Δόση Εφόδου	Δόση Συντήρησης
Ινφλιξιμάμπη	Anti-TNF	NC & ΕΚ	5 mg/kg IV (εβδ. 0, 2, 6)	5 mg/kg IV κάθε 8 εβδομάδες
Αδαλιμουμάμπη	Anti-TNF	NC & ΕΚ	160 mg SC (εβδ. 0), 80 mg (εβδ. 2)	40 mg SC κάθε 2 εβδομάδες
Κερτολιζουμάμπη πεγόλη	Anti-TNF	NC	400 mg SC (εβδ. 0, 2, 4)	400 mg SC κάθε 4 εβδομάδες
Γκολιμουμάμπη	Anti-TNF	ΕΚ	200 mg SC (εβδ. 0), 100 mg (εβδ. 2)	100 mg SC κάθε 4 εβδομάδες
Ουστεκινουμάμπη	IL-12 / IL-23 (p40)	NC	IV: 260/390/520 mg (ανάλογα με το βάρος)	90 mg SC κάθε 8 εβδομάδες
Βεντολιζουμάμπη	Ιντεγκρίνη α4β7	NC & ΕΚ	300 mg IV στις εβδομ. 0, 2, 6	300 mg IV κάθε 8 εβδομάδες

Σημείωση: IV = Ενδοφλέβια χορήγηση (Intravenous), SC = Υποδόρια χορήγηση (Subcutaneous)

Θεραπείες Κυτταρικής Βάσης και Προηγμένες Θεραπείες

Τα τελευταία χρόνια, πέραν των παραδοσιακών βιολογικών παραγόντων, νέες θεραπείες με κυτταρική βάση έχουν ενταχθεί στο θεραπευτικό οπλοστάσιο της NC. Οι θεραπείες αυτές αξιοποιούν τις αναγεννητικές και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες των βλαστοκυττάρων, προάγοντας την επούλωση των συριγγίων και την αποκατάσταση της ιστικής ακεραιότητας μέσω μηχανισμών, όπως η έκκριση αγγειογενετικών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων [142]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το darvadstrocel, έτοιμο προς χρήση προϊόν που περιέχει αλλογενή μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα λιπώδους ιστού (adipose-derived mesenchymal stem cells) [143]. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες και περαιτέρω αξιολόγηση για την πλήρη εδραίωση του ρόλου τους στη θεραπευτική στρατηγική της ΙΦΠΕ. Η εισαγωγή αυτών των προηγμένων θεραπειών υπογραμμίζει τη διαρκή πρόοδο στη διαχείριση της νόσου, προσφέροντας νέες δυνατότητες για ασθενείς με ανθεκτική ή επιπλεγμένη πορεία [143]

3.2.2 Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική παρέμβαση στην ΙΦΠΕ εξακολουθεί να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στο θεραπευτικό της πλαίσιο, παρά την εντυπωσιακή πρόοδο των φαρμακολογικών θεραπειών και την ευρεία εφαρμογή βιολογικών παραγόντων [144]. Σε περιπτώσεις επιπλοκών, φαρμακευτικής ανθεκτικότητας ή ανάπτυξης προκαρκινικών αλλοιώσεων, η χειρουργική παρέμβαση καθίσταται αναγκαία με στόχο είτε την ανακούφιση των συμπτωμάτων είτε την οριστική εξάλειψη της νόσου [145]. Η φύση και ο θεραπευτικός στόχος της επέμβασης διαφοροποιούνται μεταξύ της NC και της ΕΚ, δεδομένης της ετερογένειας των παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών των δύο νοσολογικών οντοτήτων [146,147]. Η εξέλιξη της χειρουργικής τεχνολογίας, με έμφαση στις ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, καθώς και η εδραίωση της πολυεπιστημονικής προσέγγισης στην κλινική πράξη, έχουν συμβάλει στη βελτίωση της μετεγχειρητικής έκβασης και της συνολικής ποιότητας ζωής των ασθενών [148].

3.2.2.1 Νόσος Crohn

Η χειρουργική παρέμβαση στη NC εξακολουθεί να αποτελεί βασικό θεραπευτικό εργαλείο, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επιπλοκών ή φαρμακευτικής

ανθεκτικότητας [149]. Ενδεικτικά, έως και το 70% των ασθενών ενδέχεται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της ζωής τους, κυρίως λόγω ανάπτυξης αποφρακτικών φαινομένων, συριγγίων, αποστημάτων ή σοβαρής αιμορραγίας [150]. Ωστόσο, νεότερες επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι τα ετήσια ποσοστά χειρουργικών επεμβάσεων παρουσιάζουν σταδιακή μείωση, εξέλιξη που αποδίδεται στην ευρύτερη χρήση βιολογικών παραγόντων, στην έγκαιρη διάγνωση και στη βελτίωση της συνολικής διαχείρισης της νόσου [151].

Η ειλεοκολεκτομή αποτελεί τη συνηθέστερη χειρουργική τεχνική σε περιπτώσεις εντοπισμού στον τελικό ειλέο, καθώς προσφέρει λειτουργικά σταθερό αποτέλεσμα και σχετικά χαμηλό ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών. Επιπλέον, η ευρεία εφαρμογή ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών, όπως η λαπαροσκοπική προσέγγιση, έχει βελτιώσει σημαντικά τη μετεγχειρητική ανάρρωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών, προσφέροντας πλεονεκτήματα όπως μειωμένο πόνο, ταχύτερη επάνοδο και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας [152]. Τα τελευταία χρόνια, η ρομποτική χειρουργική αναδύεται ως συμπληρωματική τεχνική, προσφέροντας πλεονεκτήματα όπως τρισδιάστατη απεικόνιση και μεγαλύτερη ακρίβεια στις επεμβάσεις, ιδίως σε περίπλοκες κολεκτομές ή στενωτικές βλάβες [153]. Παρά τη δυναμική της, απαιτείται περαιτέρω εξειδίκευση και εμπειρία ώστε να καθιερωθεί ευρύτερα στην καθημερινή κλινική πράξη [154].

3.2.2.2 Ελκώδης Κολίτιδα

Η χειρουργική παρέμβαση στην ΕΚ συνιστά οριστική θεραπεία, σε αντίθεση με τη NC, όπου η νόσος ενδέχεται να υποτροπιάσει. Αν και η πλειονότητα των ασθενών ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή, ποσοστό περίπου 10–30% θα χρειαστεί χειρουργική εκτομή λόγω σοβαρής, ανθεκτικής ή τοξικής νόσου, ή εξαιτίας ανάπτυξης δυσπλασίας ή κακοήθειας. Η ολική πρωκτοκολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση (IPAA) αποτελεί τη συνηθέστερη χειρουργική επιλογή για ασθενείς με ανθεκτική ΕΚ [155]. Εναλλακτικά, σε περιπτώσεις όπου η IPAA αντενδείκνυται (π.χ. ηλικία, ακτινοβολία, δυσλειτουργία σφιγκτήρα), εφαρμόζεται η ολική πρωκτοκολεκτομή με τελική ειλεοστομία [156,157].

Η εισαγωγή της λαπαροσκοπικής τεχνικής στην κολεκτομή έχει επιφέρει σημαντική πρόοδο, μειώνοντας τη μετεγχειρητική νοσηρότητα, τη διάρκεια νοσηλείας και επιταχύνοντας την αποκατάσταση [158]. Παράλληλα, η ρομποτικά

υποβοηθούμενη χειρουργική αναδύεται ως προηγμένη ελάχιστα επεμβατική επιλογή, με αυξανόμενη εφαρμογή στην εκτέλεση της IPAΑ. Τα συγκριτικά της πλεονεκτήματα, όπως η βελτιωμένη τρισδιάστατη οπτική, η αυξημένη ακρίβεια και η εργονομία, την καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμη σε πολύπλοκες επεμβάσεις [159]. Ωστόσο, η επιτυχής εφαρμογή της προϋποθέτει εξειδικευμένη εκπαίδευση, ενώ η ανοικτή χειρουργική εξακολουθεί να αποτελεί αναγκαία επιλογή σε περιπτώσεις σοβαρών ή επιπλεγμένων καταστάσεων .

Κεφάλαιο 4^ο

**Γενετική Προδιάθεση της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των
Εντέρων**

4.1 Γενετικό υπόβαθρο

Επιδημιολογικές ενδείξεις, όπως οι γεωγραφικές διακυμάνσεις στον επιπολασμό και την επίπτωση των ΙΦΠΕ, η αυξημένη συχνότητα εμφάνισής των νόσων μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού, καθώς και τα υψηλά ποσοστά συμφωνίας μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων, τεκμηριώνουν τη συμμετοχή γενετικών μηχανισμών στην παθογένεση αυτών των νοσημάτων [160,161]. Η πρόοδος των μελετών συσχέτισης πλήρους γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies – GWAS) έχει καταστήσει δυνατή την ταυτοποίηση περισσότερων από 200 γενετικών τόπων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των ΙΦΠΕ [161]. Από αυτούς, περίπου 110 εμφανίζουν κοινή συσχέτιση τόσο με τη NC όσο και την ΕΚ, 30 είναι ειδικοί για τη NC και 23 για την ΕΚ [39]. Στον Πίνακα 8 παρατίθενται οι σημαντικότεροι γενετικοί τόποι που εμπλέκονται στις ΙΦΠΕ, όπως έχουν προκύψει από μεγάλες γενετικές μελέτες συσχέτισης (GWAS) [6].

Πίνακας 8. Γονίδια που σχετίζονται με τις ΙΦΠΕ

Κατηγορία	Σχετιζόμενα Γονίδια
ΕΚ	TNFRSF14, RFTN2, PLCL1, PRKCD, ITIH4, NFKB1, MANBA, SLC9A3, CARD11, GNA12, DLD, IRF5, JRKL, MAML2, FAM55A, FAM55D, ITGAL, ZFP90, CALM3, ADA, HNF4A
NC	PTPN22, ADAM30, UCN, FASLG, TNFSF18, SP140, ATG16L1, IL6ST, IL31RA, CPEB4, TAGAP, CEB5, JAZF1, RIPK2, LACC1, RASGRP1, SPRED1, NOD2, LGALS9, NOS2, GPX4, FUT2, HMHA1, IFNGR2, IFNAR1
ΙΦΠΕ	TNFRSF18, TNFRSF4, TNFRSF9, IL23R, RORC, CD48, FCGR2A/B, FCGR3A, C1orf53, KIF21B, IL10, ADCY3, FOSL2, BRE, REL, SPRED2, IL18RAP, IL1R1, IFIH1, IL18RAP, IL1R1, GPR35, MST1, PFKB4, IL2, IL21, DAP, PTGER4, ERAP2, ERAP1, IBD5 locus, SPRY4, NDFIP1, IRGM, IL12B, DOK3, TRAF3IP2, TNFAIP3, PHACTR2, CCR6, RPS6KA2, ZPBP, IKZF1, SMURF1, EPO, TRIB1, JAK2, NFIL3, TNFSF15, CARD9, IL2RA, IL15RA, MAP3K8, CREM, CISD1, IPMK, TSPAN14, C1orf58, NKX2-3, TNNT2, LSP1, CNTF, LPXN, CD6, RELA, CDC88B, CXCR5, MUC19, LOH12CR1, VDR, IFNG, SMAD3, GPR183, GPR65, ZFP36L1, FOS, MHC, GALC, CRT3, SOCS1, LITAF, PADI4, ADCY7, TNIP2, CEBPG, ORM1, STAT3, TUBD1, ITGA4, ITGB8, HCK, CD40, DNMT3B, CEBPB, ZNF831, CTSZ, ICOSLG, TNFRSF6B, LIF, OSM

Τα εμπλεκόμενα γονίδια συμμετέχουν σε κρίσιμες βιολογικές διεργασίες, όπως η διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού επιθηλίου, η ρύθμιση της έμφυτης και επίκτητης ανοσιακής απόκρισης, η αυτοφαγία και η διαχείριση του ενδοκυττάριου στρες [162,163]. Ειδικά, γονίδια όπως τα NOD2, IL23R, ATG16L1, IRGM, PTPN2 και STAT3 έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί γενετικοί παράγοντες προδιάθεσης, υπογραμμίζοντας τον σύνθετο και πολυπαραγοντικό χαρακτήρα της νόσου [162]. Η αναγνώριση αυτών των παραγόντων δεν περιορίζεται στον προσδιορισμό της αιτιοπαθογένειας, αλλά προσφέρει και δυνητικά θεραπευτικούς στόχους για την ανάπτυξη εξατομικευμένων στρατηγικών παρέμβασης [164]. Ο Πίνακας 9 συνοψίζει τα κυριότερα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση των ΙΦΠΕ, περιγράφοντας τις βασικές τους λειτουργίες καθώς και τη συμμετοχή τους NC και την ΕΚ [165].

Πίνακας 9. Κυριότερα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με τις ΙΦΠΕ και οι βασικές τους λειτουργίες

Γονίδιο	Λειτουργία	NC	ΕΚ
NOD2	Ρόλος στην έμφυτη ανοσία	✓	
ATG16L1	Ρόλος στην αυτοφαγία	✓	
IRGM	Ρόλος στην αυτοφαγία	✓	
IL23R	Ρόλος στην απόκριση κυττάρων Th17	✓	✓
IL-12B (p40)	Ρόλος στην απόκριση κυττάρων Th17	✓	✓
NKX2-3	Ρόλος στην ανάπτυξη λέμφων και σπλήνα	✓	✓
STAT3	Ρόλος στη σηματοδότηση του υποδοχέα IL-23	✓	✓
CCR-6	Ρόλος στη μετανάστευση λευκοκυττάρων στο εντερικό αγγειακό σύστημα	✓	✓
PTGER4	Υποδοχέας του φλεγμονώδους μεσολαβητή PGE2	✓	✓
ZNF365	Ρόλος στη μίτωση	✓	Άγνωστο
SLC22A5	Μεταφορέας οργανικών κατιόντων στη μεμβράνη πλάσματος	✓	Άγνωστο
PTPN2	Αλληλεπιδράσεις με πρωτεΐνες STAT που συνδέονται με T1DM	✓	Άγνωστο
IL-10	Απόκριση T-κυττάρων σε T-ρυθμιστικά κύτταρα	Άγνωστο	✓
IFN-γ	Κρίσιμη κυτοκίνη στην έμφυτη και επίκτητη ανοσία	✓	
MST1	Χημειοταξία μακροφάγων	✓	

4.2 Μελέτες συσχέτισης πλήρους γονιδιώματος (GWAS)

Οι μελέτες συσχέτισης πλήρους γονιδιώματος (GWAS) αποτέλεσαν καθοριστικό εργαλείο για την κατανόηση του γενετικού υποβάθρου της NC και της ΕΚ. Εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά το 2005 και βασίζονται στη συστηματική χαρτογράφηση κοινών γενετικών πολυμορφισμών (SNPs) στο σύνολο του γονιδιώματος [166,167]. Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί πάνω από 240 γενετικοί τόποι που συνδέονται με τις ΙΦΠΕ, με τους περισσότερους να σχετίζονται τόσο με τη NC όσο και με την ΕΚ, υποδηλώνοντας κοινές παθογενετικές οδούς και επικαλυπτόμενους βιολογικούς μηχανισμούς [168].

Ενδεικτικά, οι ισχυρότερες γενετικές επιδράσεις έχουν καταγραφεί για το γονίδιο NOD2 στη NC, το IL23R και το σύμπλεγμα HLA στην ΕΚ [162]. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι περισσότεροι γενετικοί τόποι παρουσιάζουν παρόμοια κατεύθυνση επίδρασης και στις δύο μορφές των ΙΦΠΕ, αν και υπάρχουν εξαιρέσεις. Για παράδειγμα, τα NOD2 και PTPN22 ασκούν προστατευτική δράση στην ΕΚ, ενώ αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη NC [162]. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις, οι γενετικοί τόποι διαφοροποιούνται ανάλογα με τη λειτουργία τους: γονίδια που ρυθμίζουν τη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού σχετίζονται κυρίως με την ΕΚ, ενώ γονίδια που εμπλέκονται στην κυτταρική έμφυτη ανοσία συνδέονται κυρίως με τη NC [169]. Παράλληλα, έχουν αναγνωριστεί γενετικοί τόποι που σχετίζονται τόσο με τις ΙΦΠΕ όσο και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα ή χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, η ψωρίαση και η λεύκη [170].

Παρά τη σημαντική συνεισφορά τους στη διερεύνηση της γενετικής βάσης των ΙΦΠΕ, οι GWAS εμφανίζουν ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, οι GWAS εντοπίζουν περιοχές του γονιδιώματος που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο νόσου, χωρίς να προσδιορίζουν πάντα το υπεύθυνο γονίδιο ή τον ακριβή μηχανισμό παθογένεσης [164]. Επιπλέον, εστιάζουν κυρίως σε γενετικές παραλλαγές που είναι κοινές στον πληθυσμό, με αποτέλεσμα να μην ανιχνεύονται σπάνιες παραλλαγές που μπορεί να έχουν μεγαλύτερη επίδραση [171]. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι οι γενετικές παραλλαγές που αναδεικνύονται εξηγούν μόνο ένα μικρό ποσοστό της συνολικής κληρονομικότητας της νόσου [172]. Τέλος, οι στατιστικές συσχετίσεις που

προκύπτουν δεν συνεπάγονται πάντοτε αιτιώδη σχέση, απαιτώντας περαιτέρω διερεύνηση [164]. Παρά τα παραπάνω, οι GWAS αποτελούν αναντικατάστατο εργαλείο στην κατανόηση των γενετικών παραμέτρων των ΙΦΠΕ, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για συμπληρωματικές προσεγγίσεις και περαιτέρω έρευνα.

4.2.1 NOD2

Το γονίδιο NOD2/ CARD15 το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 16p21, αποτέλεσε τον πρώτο γενετικό δείκτη που συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της NC [40,173]. Η πρωτεΐνη NOD2 λειτουργεί ως ενδοκυττάριος υποδοχέας, ανιχνεύοντας βακτηριακούς παράγοντες και ρυθμίζοντας την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού στο έντερο. Η ευρεία έκφρασή της σε διάφορους τύπους κυττάρων, όπως επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα, καθώς και στα κύτταρα Paneth του ειλεού, καταδεικνύει την πολυεπίπεδη συμβολή της στην εντερική ανοσολογική ομοιοστάση [164].

Τρεις κύριες παθογόνες παραλλαγές του NOD2, οι L1007fsinsC, G908R και R702W, έχουν συνδεθεί γενετικά με τη NC σε ευρωπαϊκούς και αμερικανικούς πληθυσμούς [174]. Τα άτομα που φέρουν μία από αυτές τις παραλλαγές εμφανίζουν διπλάσιο έως τετραπλάσιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ η παρουσία ομοζυγωτίας ή σύνθετης ετεροζυγωτίας αυξάνει τον κίνδυνο κατά 15 έως 40 φορές. Ωστόσο, οι παθογόνες παραλλαγές του NOD2 ανιχνεύονται μόνο στο 0,5–2% των υγιών ατόμων, ενώ περίπου το 60% των ασθενών με NC δεν φέρουν καμία μετάλλαξη στο NOD2 [164,174]. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει τον πολυπαραγοντικό χαρακτήρα της νόσου και τη συμβολή γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Η μελέτη του NOD2 έχει συνεισφέρει ουσιαστικά στην κατανόηση της παθογένειας της NC, αναδεικνύοντας τον ρόλο της έμφυτης ανοσίας και της αλληλεπίδρασης του εντερικού μικροβιώματος με τον ξενιστή. Επιπλέον, τα ευρήματα αυτά προσφέρουν σημαντικές προοπτικές για την ανάπτυξη μελλοντικών στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

4.2.2 IL23R

Το γονίδιο IL23R βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p31 και κωδικοποιεί ένα τμήμα του υποδοχέα της κυτοκίνης IL-23 [169]. Ο υποδοχέας αυτός εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια μνημονικών Τ-λεμφοκυττάρων (“memory cells”), και σε άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως φυσικά φονικά κύτταρα (“natural killer cells”), μονοκύτταρα (“monocytes”) και δένδριτικά κύτταρα (“dendritic cells”) [175]. Το IL-23R διαδραματίζει καίριο ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης, ενεργοποιώντας σηματοδοτικά μονοπάτια όπως τα JAK-STAT και NF-κΒ, και προάγοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. IL-17) μέσω της ενεργοποίησης των κυττάρων Th17 [164]. Ορισμένες γενετικές παραλλαγές του IL23R έχει βρεθεί ότι προσφέρουν προστατευτική δράση έναντι των ΙΦΠΕ [176]. Παράλληλα, η σηματοδότηση μέσω του άξονα IL-23/IL-23R αναδεικνύεται ως βασικός ρυθμιστής της φλεγμονώδους απόκρισης στον εντερικό βλεννογόνο, καθιστώντας τον υποδοχέα αυτό σημαντικό θεραπευτικό στόχο σε αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα [176].

4.2.3 Άλλα γονίδια

Εκτός από τα NOD2 και IL23R, πολυάριθμα άλλα γονίδια έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί γενετικοί παράγοντες προδιάθεσης για τις ΙΦΠΕ, ενισχύοντας την κατανόηση του σύνθετου και πολυπαραγοντικού χαρακτήρα αυτών των νοσημάτων. Μεταξύ αυτών, το γονίδιο ATG16L1, το οποίο ρυθμίζει τη διαδικασία της αυτοφαγίας, έχει συσχετιστεί με τη NC [177]. Παράλληλα, τα γονίδια IRGM και LRRK2, τα οποία ρυθμίζουν επίσης την αυτοφαγία, έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση της NC μέσω GWAS [178,179]. Συγκεκριμένα, πολυμορφισμοί στο IRGM φαίνεται να επηρεάζουν την ικανότητα απομάκρυνσης ενδοκυττάρων παθογόνων και τη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης, ενώ το LRRK2, γνωστό και για τη συσχέτισή του με τη νόσο του Πάρκινσον, φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης στο έντερο [180].

Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (HLA), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6p21.3, αποτελεί σημαντικό γενετικό παράγοντα προδιάθεσης για τις ΙΦΠΕ, ιδιαίτερα για την ΕΚ [181]. Τα HLA γονίδια ρυθμίζουν την παρουσίαση αντιγόνων και την ενεργοποίηση της ανοσιακής απόκρισης, ενώ οι γενετικές παραλλαγές τους έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοάνοσων και φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως οι ΙΦΠΕ. Ωστόσο, η συμβολή τους είναι σύνθετη

και η ακριβής κατανόηση των μηχανισμών τους παραμένει αντικείμενο περαιτέρω έρευνας [164]. Η αναγνώριση και κατανόηση αυτών των γενετικών παραγόντων όχι μόνο εμβαθύνει τη γνώση μας για την παθογένεια των ΙΦΠΕ, αλλά ανοίγει και νέους δρόμους για την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων, προσαρμοσμένων στο γενετικό προφίλ κάθε ασθενούς. Σημειώνεται πως η λίστα των γενετικών παραγόντων είναι συνεχώς αυξανόμενη, υπογραμμίζοντας τον πολυπαραγοντικό χαρακτήρα των ΙΦΠΕ και την ανάγκη για συνεχιζόμενη έρευνα.

4.3 Επιγενετική

Η έννοια της επιγενετικής εισήχθη το 1942 από τον Waddington, για να περιγράψει πώς ο φαινότυπος μπορεί να διαμορφωθεί μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων [182]. Στη σύγχρονη θεώρηση, η επιγενετική αναφέρεται σε κληρονομήσιμες αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων, οι οποίες συμβαίνουν ανεξάρτητα από την αλληλουχία του DNA [183]. Οι κύριοι επιγενετικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση του DNA, τις τροποποιήσεις ιστονών και τη δράση μη κωδικοποιητικών μορίων RNA [184].

Στις ΙΦΠΕ, η επιγενετική φαίνεται να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, γεφυρώνοντας την κληρονομική προδιάθεση με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει πως στη βλεννογόνο των ασθενών με ΕΚ παρατηρείται υπομεθυλίωση περιοχών CpG, ενώ σε ενεργές φλεγμονώδεις περιοχές ανιχνεύεται αυξημένη μεθυλίωση σε συγκεκριμένα γονίδια, γεγονός που συνδέεται με γονιδιακή σιγή και δυνητική γενετική αστάθεια [185]. Πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η μεθυλίωση του DNA επηρεάζει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανοσιακή απόκριση, την αυτοφαγία και την εντερική ομοιόσταση, ενώ παράγοντες όπως η διατροφή και το μικροβίωμα φαίνεται να επηρεάζουν αυτή τη διαδικασία [186]. Επιπλέον, διαφορές στο πρότυπο μεθυλίωσης έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΠΕ [187].

Επιπλέον, οι τροποποιήσεις ιστονών αποτελούν σημαντικό μηχανισμό επιγενετικής ρύθμισης, καθώς οι χημικές μεταβολές των ιστονών επηρεάζουν τη δομή των νουκλεοσωμάτων και, κατά συνέπεια, την προσβασιμότητα του DNA για μεταγραφή [188]. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το ένζυμο G9a, το οποίο ρυθμίζει τη μεθυλίωση της ιστόνης H3 στη θέση 9 (H3K9me2), λειτουργώντας ως

διακόπτης ενεργοποίησης ή καταστολής γονιδίων. Η δράση του G9a στα T-λεμφοκύτταρα έχει συσχετιστεί με διαφοροποιήσεις που συνδέονται με την ανάπτυξη φλεγμονής στο έντερο [189].

Τέλος, εκτός από τη μεθυλίωση του DNA και τις τροποποιήσεις ιστονών, σημαντικό ρόλο στις ΙΦΠΕ φαίνεται να διαδραματίζουν και τα μη κωδικοποιητικά RNA, ιδιαίτερα τα microRNAs (miRNAs). Τα miRNAs ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων χωρίς να μεταφράζονται σε πρωτεΐνες. Στις ΙΦΠΕ, έχει καταγραφεί μεταβολή στην έκφραση συγκεκριμένων miRNAs (π.χ. miR-21, miR-155), τα οποία επηρεάζουν γονίδια που σχετίζονται με τη φλεγμονή, αναδεικνύοντας τον ρόλο των ncRNA στην παθογένεια της νόσου [190].

4.4 Φαρμακογενετική

Η φαρμακογενετική, δηλαδή η μελέτη των γενετικών παραλλαγών που επηρεάζουν την ανταπόκριση στα φάρμακα, αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη σημασία στις ΙΦΠΕ. Στόχος της είναι η βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των θεραπειών. Η αναγνώριση γενετικών παραγόντων που σχετίζονται είτε με την ανταπόκριση είτε με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορεί να αποτελέσει θεμέλιο λίθο για την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών [168].

Παρά τις προκλήσεις που συνοδεύουν τις μελέτες φαρμακογενετικής, όπως η φαρμακοκινητική ετερογένεια (διαφορές στην απορρόφηση, μεταβολισμό και απομάκρυνση των φαρμάκων), έχουν ήδη εντοπιστεί γενετικοί δείκτες που φαίνεται να προβλέπουν την ανταπόκριση [168]. Για παράδειγμα, μελέτες έχουν δείξει ότι η έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την έμφυτη ανοσία μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση στο infliximab σε ασθενείς με ΕΚ [191]. Επιπλέον, οι ερευνητές μελετούν τα πρότυπα μοριακής έκφρασης (γονιδιακές ‘υπογραφές’) που ενδέχεται να σχετίζονται με την αντίσταση στις anti-TNF θεραπείες. Οι υπογραφές αυτές φαίνεται να συνδέονται με την αντίσταση στις anti-TNF θεραπείες και η αναγνώρισή τους αποσκοπεί στην πρόβλεψη ποιοι ασθενείς είναι πιθανό να μην ανταποκριθούν στη θεραπεία, ώστε να επιτευχθεί βέλτιστη επιλογή φαρμάκου και να περιοριστεί η μη απαραίτητη ανοσοκαταστολή [192].

Η πιο καθιερωμένη κλινική εφαρμογή της φαρμακογενετικής στις ΙΦΠΕ αφορά στη χορήγηση θειοπουρινών (αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη). Ο έλεγχος πολυμορφισμών του ενζύμου θειοπουρίνη-μεθυλοτρανσφεράση (TPMT) κρίνεται αναγκαίος πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθώς ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μυελοτοξικότητας [193,194]. Σημαντικός επίσης είναι ο ρόλος του NUDT15 p.Arg139Cys, ο οποίος συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο λευκοπενίας, ειδικά σε ασιατικούς πληθυσμούς [195]. Παράλληλα, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει πολυμορφισμούς στα γονίδια HLA-DQA1 και HLA-DRB1 που σχετίζονται με την εμφάνιση παγκρεατίτιδας μετά από θεραπεία με θειοπουρίνες [196].

Η κατανόηση αυτών των γενετικών παραλλαγών, σε συνδυασμό με την επιγενετική και τη μικροβιακή σύσταση του εντέρου, αναμένεται να συμβάλει στη διαμόρφωση ενός ολοκληρωμένου μοντέλου εξατομικευμένης θεραπείας. Τέτοιες προσεγγίσεις δύνανται να καθοδηγήσουν την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, να μειώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες και να βελτιώσουν τη συνολική πρόγνωση. Παρά τις προκλήσεις που απομένουν – όπως το κόστος και η ετερογένεια των ασθενών – η φαρμακογενετική αναδεικνύεται σε βασικό εργαλείο για την εξατομικευμένη ιατρική στις ΙΦΠΕ [164,168].

Κεφάλαιο 5^ο

Οικογενειακή Προδιάθεση και Ενδοοικογενειακός Επιπολασμός

5.1 Οικογενειακές μελέτες

Η αναγνώριση του ρόλου της οικογενειακής προδιάθεσης στις ΙΦΠΕ αποτέλεσε σημαντικό βήμα για την κατανόηση της πολυπαραγοντικής αιτιοπαθογένειας τους. Οι πρώτες περιγραφές της οικογενειακής εμφάνισης της νόσου εμφανίστηκαν ήδη από τις αρχές του 20ού αιώνα, με τις πρώτες συστηματικές οικογενειακές μελέτες να πραγματοποιούνται τη δεκαετία του 1960 [197–199]. Έκτοτε, έχει τεκμηριωθεί ότι η ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού με ΙΦΠΕ αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου, ξεπερνώντας την επίδραση οποιουδήποτε μεμονωμένου περιβαλλοντικού παράγοντα [32,200].

Η συχνότητα θετικού οικογενειακού ιστορικού στις ΙΦΠΕ εκτιμάται συνολικά σε 5%–25%, με σημαντικές διακυμάνσεις ανάλογα με τη μεθοδολογία και το δείγμα των μελετών [8]. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς με NC το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 17%–20%, ενώ στην ΕΚ μεταξύ 10%–15% [8]. Οι υψηλότερες τιμές παρατηρούνται σε ασθενείς με παιδική ή εφηβική έναρξη, γεγονός που ενισχύει τον ρόλο της γενετικής συνιστώσας [201]. Ωστόσο, παρά τη σαφή γενετική συμβολή, οι μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS) και οι οικογενειακές αναλύσεις δείχνουν ότι το ποσοστό της κληρονομικότητας που εξηγείται από γνωστές γενετικές παραλλαγές παραμένει σχετικά χαμηλό (περίπου 8–13%), γεγονός που υποδεικνύει τη σημασία περιβαλλοντικών και επιγενετικών παραγόντων [202].

5.1.1 Συγγενείς πρώτου βαθμού

Η εκτίμηση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ΙΦΠΕ στους συγγενείς πρώτου βαθμού (first-degree relatives, FDRs) επιβεβαιώνει τη σημαντική γενετική τους επιβάρυνση. Μελέτες έχουν δείξει υψηλότερο κίνδυνο στους FDRs ασθενών με NC, με τα υψηλότερα ποσοστά να καταγράφονται στους Ασκεναζί Εβραίους (4–4,5% για NC, 2,6–2,7% για ΕΚ) [34]. Μια πρόσφατη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη στη Δανία κατέγραψε οκταπλάσια πιθανότητα εμφάνισης NC και τετραπλάσια για ΕΚ στους FDRs, με τον κίνδυνο να είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε συγγενείς ηλικίας κάτω των 20 ετών [203]. Στις περισσότερες μελέτες, ο σχετικός κίνδυνος για τα αδέλφια ασθενών ήταν 13–36 φορές υψηλότερος για τη NC και 7–17 φορές υψηλότερος για την ΕΚ, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [23]. Επίσης, ο κίνδυνος ήταν αυξημένος όταν ο πάσχων συγγενής ήταν η μητέρα [204], ενώ όταν και οι δύο γονείς

είχαν διαγνωστεί με ΙΦΠΕ, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στους απογόνους προσέγγιζε το 33%–52% [23,32].

5.1.2 Συγγενείς δεύτερου και τρίτου βαθμού

Δεδομένα μελετών από συγγενείς δεύτερου (second-degree relatives, SDRs) και τρίτου βαθμού (third-degree relatives, TDRs) εμπλουτίζουν την κατανόηση της γενετικής προδιάθεσης. Παρόλο που οι μελέτες είναι περιορισμένες, έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΙΦΠΕ σε SDRs, με ποσοστά 0,2% για τη NC και 0,3% για την EK [38]. Μια πρόσφατη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη από τη Δανία επιβεβαίωσε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για SDRs, με IRR 2,44 για τη NC και 1,85 για την EK, ενώ οι συγγενείς τρίτου βαθμού εμφάνισαν χαμηλότερο κίνδυνο (IRR 1,88 για NC και 1,51 για EK) [203]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η παρατήρηση ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΙΦΠΕ ήταν ελαφρώς αυξημένος σε ετεροθαλή αδέρφια από τη μητέρα, αν και χωρίς στατιστική σημαντικότητα [203]. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τον ρόλο της γενετικής συνιστώσας, αν και με μικρότερη βαρύτητα σε SDRs και TDRs σε σύγκριση με τους συγγενείς πρώτου βαθμού [202].

5.1.3 Οικογένειες με πολλαπλά μέλη με ΙΦΠΕ

Οι μελέτες σε οικογένειες με πολλαπλά μέλη που πάσχουν από ΙΦΠΕ (γνωστές ως multiplex οικογένειες) καταδεικνύουν την έντονη κληρονομική προδιάθεση της νόσου. Πρόκειται για οικογένειες που συνήθως περιλαμβάνουν τρεις ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού που πάσχουν από κάποια μορφή ΙΦΠΕ. Τα υγιή μέλη αυτών των οικογενειών θεωρούνται πληθυσμός ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου, καθώς κάθε πρόσθετος συγγενής με ΙΦΠΕ αυξάνει την πιθανότητα νόσησης κατά περίπου 10% [205]. Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν υψηλότερα επίπεδα δεικτών φλεγμονής (όπως η καλπροτεκτίνη κοπράνων) και χαρακτηριστικές διαταραχές στο μικροβίωμα του εντέρου των υγιών μελών multiplex οικογενειών, υποδηλώνοντας ότι μικροβιακές ή περιβαλλοντικές αλληλεπιδράσεις ενδέχεται να ενισχύουν τον γενετικό κίνδυνο [206]. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν την ανάγκη για πρόωπη παρακολούθηση και παρέμβαση, καθώς και την περαιτέρω μελέτη της πολυπαραγοντικής φύσης της ΙΦΠΕ σε οικογένειες με αυξημένο οικογενειακό φορτίο.

5.1.4 Μελέτες διδύμων

Οι μελέτες διδύμων αποτελούν ισχυρό εργαλείο για τη διερεύνηση της σχετικής συμβολής γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΠΕ. Οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι (MZ) μοιράζονται το 100% του γονιδιώματός τους και σε μεγάλο βαθμό το πρώιμο περιβάλλον, ενώ οι διζυγωτικοί (DZ) δίδυμοι μοιράζονται κατά μέσο όρο το 50% του γενετικού τους υλικού, αλλά εκτίθενται σε παρόμοιες περιβαλλοντικές επιρροές. Η παρατήρηση υψηλότερων ποσοστών συμφωνίας στους MZ διδύμους σε σχέση με τους DZ υποδηλώνει σημαντική γενετική συμβολή [8].

Η πρώτη συστηματική μελέτη διδύμων δημοσιεύθηκε το 1988 από τον Tysk και τους συνεργάτες του, καταδεικνύοντας υψηλότερο ποσοστό συμφωνίας μεταξύ MZ διδύμων σε σχέση με τους DZ στη NC [207]. Έκτοτε, πλήθος μελετών από το Ηνωμένο Βασίλειο, τη Δανία, τη Σουηδία και τη Γερμανία επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα [36,207–211]. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι οι MZ δίδυμοι παρουσιάζουν ποσοστά συμφωνίας για τη NC μεταξύ 20%–60%, ενώ για τους DZ τα ποσοστά κυμάνθηκαν μόλις μεταξύ 3% και 5%. Σε πρόσφατη βρετανική μελέτη 91 ζευγών διδύμων, το ποσοστό συμφωνίας για τη NC ήταν 65% για τους MZ και 9% για τους DZ, ενώ για την EK τα ποσοστά ήταν 17,6% και 9,4% αντίστοιχα [212]. Το διάστημα διάγνωσης μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου διδύμου κυμαινόταν κατά μέσο όρο στα 4 χρόνια στους MZ και στα 13 χρόνια στους DZ [212].

Η μεγαλύτερη συμφωνία στους MZ διδύμους παρατηρείται κυρίως στη NC, υποδεικνύοντας ισχυρότερη γενετική συνιστώσα σε σύγκριση με την EK [213]. Επιπλέον, οι μελέτες έδειξαν αξιοσημείωτη φαινοτυπική ομοιότητα μεταξύ των MZ διδύμων με NC, όσον αφορά την ηλικία διάγνωσης, τον εντοπισμό και την έκταση της φλεγμονής [8]. Ωστόσο, το γεγονός ότι η συμφωνία στους MZ δεν ξεπερνά το 50% για τη NC και παραμένει χαμηλότερη για την EK υπογραμμίζει τη σημασία των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εκδήλωση και την εξέλιξη της νόσου [213].

5.1.5 Περιορισμοί μελετών

Οι οικογενειακές μελέτες αποτελούν πολύτιμο εργαλείο για την εκτίμηση του γενετικού κινδύνου στις ΙΦΠΕ. Ωστόσο, παρουσιάζουν ορισμένους περιορισμούς. Η

πιθανότητα μεροληψίας (bias) λόγω επιλογής δειγμάτων (π.χ. αναφοράς μόνο πιο σοβαρών περιστατικών σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα) μπορεί να υπερεκτιμήσει τον οικογενειακό επιπολασμό [202]. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες βασίστηκαν σε αναδρομικά δεδομένα, με τον κίνδυνο μεροληψίας ανάκλησης (recall bias), ιδίως όταν οι συγγενείς αναφέρονται από τους ίδιους τους ασθενείς [214]. Ακόμη, οι οικογενειακές μελέτες τείνουν να επικεντρώνονται σε πληθυσμούς συγκεκριμένης γεωγραφικής ή εθνοτικής καταγωγής, γεγονός που περιορίζει τη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων [214].

Ειδικότερα, οι μελέτες διδύμων βασίζονται σε κρίσιμες υποθέσεις που δεν είναι απόλυτα ακριβείς. Η θεώρηση ότι οι μονοζυγωτικοί (MZ) δίδυμοι μοιράζονται το 100% του γενετικού τους υλικού και οι διζυγωτικοί (DZ) το 50% έχει αποδειχθεί ότι είναι απλουστευτική [202]. Γενετικές διαφορές μεταξύ MZ διδύμων, όπως οι παραλλαγές στον αριθμό αντιγράφων του γονιδιώματος (copy number variations, CNVs), δηλαδή, δομικές παραλλαγές όπως διαγραφές ή επαναλήψεις τμημάτων του DNA, δύνανται να συμβάλλουν σε φαινοτυπικές διαφοροποιήσεις [202]. Επιπλέον, η υπόθεση της ισότητας περιβάλλοντος (equal environment assumption) αμφισβητείται, καθώς το ενδομήτριο περιβάλλον και οι κοινωνικοί παράγοντες μπορεί να διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στα ζεύγη διδύμων, ιδίως μεταξύ των DZ διδύμων που συχνά είναι διαφορετικού φύλου ή έχουν διαφορετικό πλακούντα. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τις εκτιμήσεις της κληρονομικότητας, αν και η πλειονότητα των μαθηματικών μοντέλων θεωρεί ότι η προκαλούμενη μεροληψία είναι συγκριτικά περιορισμένη [202].

5.2 Οικογενειακός φαινότυπος

Η διερεύνηση του οικογενειακού φαινοτύπου στις ΙΦΠΕ εστιάζει στην εκτίμηση του βαθμού ομοιότητας μεταξύ συγγενών ως προς τον τύπο της νόσου (NC ή EK), τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά (όπως εντόπιση και συμπεριφορά της νόσου) και τους δείκτες βαρύτητας. Η σύγκριση αυτή γίνεται κυρίως ανάμεσα σε οικογενειακές (familial) περιπτώσεις και σε σποραδικές περιπτώσεις (δηλαδή σε ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό), καθώς και σε μελέτες οικογενειών με πολλαπλούς πάσχοντες [32].

Οι περισσότερες έρευνες βασίζονται στον απλό δείκτη συμφωνίας (concordance index), ο οποίος υπολογίζει το ποσοστό συμφωνιών μεταξύ ζευγών συγγενών. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες χρησιμοποιούν τον δείκτη κ του Cohen (κ) για μια πιο αυστηρή εκτίμηση της πραγματικής συμφωνίας, καθώς αυτός διορθώνει την επίδραση της τυχαίας συμφωνίας [202]. Η ερμηνεία και η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφόρων μελετών είναι συχνά δύσκολη. Ένας βασικός λόγος είναι ότι αρχικά δεν υπήρχε καθολικά αποδεκτός ορισμός για τον φαινότυπο. Η υιοθέτηση της ταξινόμησης της Βιέννης, καθώς και η μετέπειτα αναθεωρημένη μορφή του Μόντρεαλ, έθεσαν ένα σαφές σημείο αναφοράς για τη φαινοτυπική ανάλυση των ΙΦΠΕ [32].

5.2.1 Τύπος της νόσου

Η διερεύνηση της συμφωνίας ως προς τον τύπο της ΙΦΠΕ (NC ή EK) μεταξύ συγγενών αποτελεί σημαντικό δείκτη της γενετικής προδιάθεσης. Πλήθος μελετών έχει αναδείξει υψηλά ποσοστά συμφωνίας. Συγκεκριμένα, όπως αναφέρεται από τους Santos και συνεργάτες [202] στην ανασκόπησή τους, τα σχετικά δεδομένα έχουν δείξει ότι τα ποσοστά συμφωνίας για τη NC μεταξύ συγγενών κυμαίνονται από 67% έως 89%, ενώ για την EK τα ποσοστά αυτά κυμαίνονται από 69% έως 89%. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα μέλη της ίδιας οικογένειας με ΙΦΠΕ έχουν υψηλή πιθανότητα να παρουσιάσουν τον ίδιο τύπο νόσου.

Επιπλέον, οι μελέτες σε διδύμους παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για τη γενετική συμβολή στην ΙΦΠΕ. Ειδικότερα, σε μια εκτενή μελέτη διδύμων που διεξήχθη στη Σουηδία και δημοσιεύθηκε το 2003, οι μονοζυγωτικοί (MZ) δίδυμοι παρουσίασαν ποσοστά συμφωνίας για τη NC έως και 50%, ενώ για την EK τα ποσοστά ήταν χαμηλότερα, περίπου 19% [209]. Αντίθετα, οι διζυγωτικοί (DZ) δίδυμοι εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά συμφωνίας, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση της σημαντικής γενετικής συνιστώσας στην ανάπτυξη του τύπου της ΙΦΠΕ [209].

5.2.2 Εντόπιση της νόσου

Η μελέτη της εντόπισης της νόσου έχει ως στόχο να προσδιορίσει αν οι συγγενείς που πάσχουν από ΙΦΠΕ έχουν τάση να εμφανίζουν παρόμοιο φαινότυπο

όσον αφορά την ανατομική κατανομή της νόσου. Η εντόπιση αποτελεί βασικό φαινοτυπικό χαρακτηριστικό της NC και, σε μικρότερο βαθμό, της ΕΚ.

Μελέτες έχουν αναφέρει διαφορετικά ποσοστά συμφωνίας για την εντόπιση της φλεγμονής στις οικογενειακές περιπτώσεις. Ειδικότερα για την NC, τα ποσοστά συμφωνίας για την εντόπιση κυμάνθηκαν από 16% έως 86% [202]. Υψηλότερη συμφωνία παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις με ειλεοκολική (ileocolonic) εντόπιση, ενώ αρκετές μελέτες ανέφεραν χαμηλή συμφωνία για κολονική εντόπιση [202,209,215]. Παράλληλα, η μελέτη του Halfvarson και των συνεργατών του [209] σε διδύμους έδειξε ότι η συμφωνία για την εντόπιση της νόσου ήταν μέτρια στους ΜΖ διδύμους και πολύ χαμηλότερη στους ΔΖ, με τις μορφές ειλεοκολικής εντόπισης να εμφανίζουν υψηλότερη συμφωνία συγκριτικά με την κολονική εντόπιση. Ακόμη, μελέτες με δείκτη κ έδειξαν μέτρια έως χαμηλή συμφωνία για την εντόπιση της NC [202]. Για την ΕΚ, η συμφωνία ως προς την έκταση της φλεγμονής (π.χ. περιορισμός στο ορθό, αριστερή κολίτιδα, πανκολίτιδα) κυμάνθηκε σε χαμηλότερα επίπεδα (20%–50%)[202,216].

5.2.3 Συμπεριφορά της νόσου

Η συμπεριφορά της NC (φλεγμονώδης, στενωτική, διεισδυτική) αποτελεί βασικό φαινοτυπικό χαρακτηριστικό με σημαντική κλινική σημασία. Στις οικογενειακές μορφές της νόσου, η συμφωνία για τη συμπεριφορά της NC μεταξύ συγγενών παρουσιάζει σημαντική διακύμανση. Μελέτες έχουν καταγράψει ποσοστά συμφωνίας που κυμάνθηκαν από 17% έως 82%, ενώ οι τιμές του δείκτη κ κυμάνθηκαν από χαμηλές έως μέτριες [202]. Οι μελέτες σε οικογένειες με περισσότερα από δύο μέλη με ΙΦΠΕ τείνουν να καταγράφουν υψηλότερη συμφωνία, υποδηλώνοντας πιθανή ισχυρότερη γενετική επίδραση σε αυτές τις περιπτώσεις [217].

Ορισμένες μελέτες ανέφεραν ότι η NC παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα επιθετικών χαρακτηριστικών όταν προσβάλει συγγενείς, όπως διεισδυτική συμπεριφορά (penetrating disease) και περιπρωκτική νόσο. Για παράδειγμα, μια πρόσφατη μελέτη σε ισπανικό πληθυσμό φάνηκε ότι η διεισδυτική μορφή και η περιπρωκτική νόσος ήταν σημαντικά πιο συχνές στις οικογενειακές περιπτώσεις σε σύγκριση με τις σποραδικές (21% έναντι 17,6% και 32% έναντι 27,1% αντίστοιχα, με στατιστικά σημαντικές διαφορές) [215]. Ανάλογα ευρήματα αυξημένης

επιθετικότητας έχουν καταγραφεί και σε άλλες μελέτες [218,219]. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες που συνέκριναν οικογενειακές και σποραδικές περιπτώσεις NC δεν καταδεικνύουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην κατανομή της συμπεριφοράς της νόσου [220–223].

5.2.4 Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις (EEE) αποτελούν συχνό χαρακτηριστικό των ΙΦΠΕ και περιλαμβάνουν αρθρίτιδα, οζώδες ερύθημα, πυόδερμα, ραγοειδίτιδα και ηπατοχολικές διαταραχές. Η διερεύνηση των EEE σε οικογενειακές μορφές έχει αναδείξει υψηλά ποσοστά συμφωνίας μεταξύ συγγενών (π.χ. έως 84% μεταξύ αδελφών με Crohn), αν και οι τιμές του δείκτη κ ήταν χαμηλές [202]. Όσον αφορά τη σύγκριση οικογενειακών και σποραδικών μορφών NC και EK, οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν καταδείξει στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα των EEE [220–222]. Ωστόσο, πιο πρόσφατα δεδομένα από μεγάλες βάσεις δεδομένων υποδηλώνουν αυξημένη συχνότητα EEE σε οικογενειακές περιπτώσεις NC. Συγκεκριμένα, σε μελέτη των Andreu κ.α. [215] σε ισπανικό πληθυσμό, η συχνότητα των EEE ήταν 30,1% στις οικογενειακές μορφές έναντι 23,6% στις σποραδικές ($P<0.0001$). Αντίστοιχα, τα αποτελέσματα της μελέτης των Liava κ.α. [218] επιβεβαίωσαν αυτήν την τάση.

5.2.5 Σοβαρότητα της νόσου

Η σοβαρότητα της νόσου στις ΙΦΠΕ αξιολογείται συνήθως βάσει της ανάγκης για εντατική φαρμακευτική θεραπεία (όπως χρήση ανοσοκατασταλτικών και βιολογικών παραγόντων) ή για χειρουργική παρέμβαση. Η πλειονότητα των μελετών δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε αυτούς τους δείκτες μεταξύ οικογενειακών και σποραδικών περιπτώσεων NC και EK [177,222–224]. Ωστόσο, νεότερες μελέτες ανέφεραν αυξημένη χρήση βιολογικών παραγόντων και ταχύτερη ανάγκη για χειρουργική επέμβαση σε οικογενειακές μορφές NC [203,223,225].

5.2.6 Ηλικία διάγνωσης και φύλο

Η ηλικία διάγνωσης και το φύλο αποτελούν σημαντικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά στις ΙΦΠΕ, τα οποία έχουν μελετηθεί εκτενώς. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι η ηλικία διάγνωσης στις οικογενειακές μορφές της NC και της ΕΚ είναι μικρότερη σε σύγκριση με τις σποραδικές μορφές, με αναφερόμενες τιμές 22–27 έτη έναντι 27–33 έτη για τη NC [202]. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτή τη διαφορά, υποδηλώνοντας ότι τα ευρήματα μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το δείγμα, τον πληθυσμό και τη μεθοδολογία [202]. Παράλληλα, σε αρκετές μελέτες αναφέρθηκε υψηλότερη αναλογία γυναικών στις οικογενειακές μορφές της NC (π.χ. αναλογία 1.23:1 έως 1.68:1), αν και τα δεδομένα για την ΕΚ παραμένουν λιγότερο συνεπή [8].

Η παρατήρηση της μικρότερης ηλικίας διάγνωσης σε διαδοχικές γενιές εντός οικογενειών οδήγησε στην υπόθεση της «γενετικής επιτάχυνσης» (genetic anticipation), κατά την οποία η νόσος εκδηλώνεται νωρίτερα και πιο σοβαρά σε επόμενες γενιές [32]. Η θεωρία αυτή έχει αμφισβητηθεί έντονα, κυρίως λόγω μεθοδολογικών περιορισμών όπως η έλλειψη προσαρμογής για την ηλικία παρατήρησης (follow-up time bias), η πιθανότητα ανακριβών ανακλήσεων (recall bias) και η υποεκπροσώπηση γονέων με πρόωμη εκδήλωση της νόσου (selection bias). Τα στοιχεία έχουν δείξει ότι, όταν λαμβάνονται υπόψη αυτοί οι παράγοντες, η φαινομενική διαφορά ηλικίας διάγνωσης σχεδόν εξαφανίζεται (<1 έτος) [8].

5.3 Εθνικές και γεωγραφικές διαφορές

Η οικογενειακή συγκέντρωση των ΙΦΠΕ εμφανίζει αξιοσημείωτες διακυμάνσεις ανάλογα με τη γεωγραφική και εθνοτική καταγωγή. Οι Ασκεναζί Εβραίοι εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά ενδοοικογενειακής συγκέντρωσης, με περίπου το 25% των ασθενών να έχουν τουλάχιστον έναν συγγενή πρώτου βαθμού με ΙΦΠΕ. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στους απογόνους, αδέρφια και γονείς είναι 10.5, 7.4 και 4 αντίστοιχα, υποδεικνύοντας ισχυρή γενετική προδιάθεση σε αυτόν τον πληθυσμό [226]. Αντίθετα, τα πιο χαμηλά ποσοστά εντοπίζονται στους ασιατικούς και ισπανόφωνους πληθυσμούς [227]. Ενδεικτικά, σε μια πρόσφατη κορεατική μελέτη, μόνο το 1,5% των ασθενών με ΙΦΠΕ ανέφεραν θετικό οικογενειακό ιστορικό, με την πλειονότητα των περιπτώσεων να αφορά συγγενείς πρώτου βαθμού [228]. Στην Ελλάδα, η οικογενειακή συγκέντρωση των ΙΦΠΕ

παρουσιάζει χαμηλότερα ποσοστά σε σύγκριση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες και τη Βόρεια Αμερική. Συγκεκριμένα, μελέτη που διεξήχθη σε δύο νοσοκομεία της Θεσσαλονίκης ανέφερε ότι το 12,1% των ασθενών με ΙΦΠΕ είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό σε συγγενείς πρώτου βαθμού, με το ποσοστό να είναι 16,4% για τη NC και 5,7% για την ΕΚ [218].

Παράλληλα, η κατανομή των γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με τις ΙΦΠΕ διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την εθνοτική και γεωγραφική καταγωγή. Στους δυτικούς πληθυσμούς και στους Ασκεναζί Εβραίους, οι παραλλαγές του γονιδίου NOD2 (Gly908Arg, Arg702Trp, Leu1007fs) συναντώνται με υψηλή συχνότητα και συνδέονται στενά με τη NC. Αντίθετα, στους ασιατικούς πληθυσμούς, επικρατούν πολυμορφισμοί του TNFSF15 και, σε μικρότερο βαθμό, του CTLA-4 [160,229,230]. Σε Αφροαμερικανούς και στους ιθαγενείς του Καναδά, οι μεταλλάξεις του NOD2 είναι σπάνιες [231,232]. Επιπλέον, οι Εβραϊκοί πληθυσμοί της Αμερικής και της Ευρώπης εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά οικογενειακής συγκέντρωσης και γενετικού κινδύνου για ΙΦΠΕ, συγκριτικά με τους Ασκεναζί Εβραίους που κατοικούν στο Ισραήλ. Αυτό το φαινόμενο πιθανότατα αντανακλά περιβαλλοντικές διαφορές ή διαφορετικές αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος [30].

Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η γεωγραφική και εθνοτική καταγωγή επηρεάζει τον γενετικό κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΠΕ. Ωστόσο, δεν επαρκούν για να εξηγήσουν την ταχεία αύξηση της επίπτωσης των ΙΦΠΕ σε πολλές περιοχές της Ανατολής, αλλά και παγκοσμίως, κατά τις τελευταίες δεκαετίες [24,230]. Ακόμη, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα διαθέσιμα δεδομένα για τις εθνοτικές και φυλετικές διαφοροποιήσεις στις ΙΦΠΕ παραμένουν περιορισμένα, καθώς οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες βασίζονται σε λευκούς πληθυσμούς, ενώ οι σχετικές αναλύσεις σε μειονοτικές ομάδες χαρακτηρίζονται από μικρό μέγεθος δειγμάτων, περιορισμένη παρακολούθηση και ετερογένεια κοινωνικοοικονομικών παραμέτρων [202].

Β. Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 6^ο

Μεθοδολογία

6.1 Σκοπός

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή της συχνότητας οικογενειακού ιστορικού και του ενδοοικογενειακού επιπολασμού των ΙΦΠΕ σε πληθυσμό ασθενών από τη Βορειοδυτική Ελλάδα, καθώς και η διερεύνηση παραγόντων που ενδέχεται να σχετίζονται με αυτά τα ευρήματα (φύλο, τύπος ΙΦΠΕ, γεωγραφικά και εθνοτικά χαρακτηριστικά).

6.2. Σχεδιασμός Μελέτης

Πρόκειται για αναδρομική, περιγραφική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του αρχείου ασθενών με ΙΦΠΕ της Γαστρεντερολογικής Μονάδας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, καθώς και της Ομάδας Μελέτης ΙΦΠΕ της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω ανασκόπησης των ιατρικών φακέλων των ασθενών και του ηλεκτρονικού αρχείου της μονάδας. Η περίοδος καταγραφής περιλάμβανε όλους τους ασθενείς που είχαν παρακολουθηθεί έως την ημερομηνία της μελέτης, χωρίς γεωγραφικούς ή ηλικιακούς περιορισμούς.

6.3 Δείγμα

Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε όλους τους ασθενείς με ΙΦΠΕ που παρακολουθήθηκαν στη Γαστρεντερολογική Μονάδα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων καθώς και από την Ομάδα Μελέτης ΙΦΠΕ της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με διαγνωσμένη ΕΚ, ΝC ή ΑΚ, ανεξαρτήτως ηλικίας και φύλου, με διαθέσιμα πλήρη ιατρικά αρχεία και καταγεγραμμένο οικογενειακό ιστορικό. Η μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να καλύψει πληθυσμό από τη Βορειοδυτική Ελλάδα, με σκοπό την αναγνώριση περιστατικών ενδοοικογενειακής διασποράς των ΙΦΠΕ.

6.4 Δεοντολογία και ηθική

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε τηρώντας τις αρχές ηθικής και δεοντολογίας που προβλέπονται από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι, διασφαλίζοντας τον σεβασμό της ανθρώπινης αξιοπρέπειας και των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη διατήρηση της ανωνυμίας και στην προστασία της εμπιστευτικότητας των προσωπικών δεδομένων των ασθενών.

6.5 Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό IBM SPSS Statistics (έκδοση 27.0). Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως απόλυτες (n) και σχετικές συχνότητες (%). Η σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών (όπως η παρουσία οικογενειακού ιστορικού, το φύλο, η γεωγραφική και εθνική καταγωγή και ο τύπος ΙΦΠΕ) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου χ^2 (chi-square test). Για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της παρουσίας οικογενειακού ιστορικού και διαφόρων παραμέτρων εφαρμόστηκε μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση, με τον υπολογισμό του λόγου πιθανοτήτων (odds ratio, OR) και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$. Όλοι οι στατιστικοί έλεγχοι ήταν δύο κατευθύνσεων (two-tailed tests).

Κεφάλαιο 7^ο

Αποτελέσματα

7.1 Σύνολο δείγματος

7.1.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Η μελέτη περιέλαβε συνολικά 560 ασθενείς με ΙΦΠΕ. Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται αναλυτικά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Το 59,3% των συμμετεχόντων ήταν άνδρες και το 40,7% γυναίκες. Η πλειονότητα των ασθενών (96,3%) ανέφερε ως χώρα καταγωγής την Ελλάδα, ενώ μικρότερα ποσοστά καταγράφηκαν για άτομα αλβανικής καταγωγής (2,9%) και για άλλες εθνικότητες (1%).

Πίνακας 10. Φύλο και χώρα καταγωγής δείγματος

Δημογραφικό Χαρακτηριστικό	Κατηγορία	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Φύλο	Άνδρας	332	59,3
	Γυναίκα	228	40,7
Χώρα Καταγωγής	Ελλάδα	539	96,2
	Αλβανία	16	2,9
	Ιταλία	1	0,2
	Νέα Ζηλανδία	1	0,2
	Γερμανία	1	0,2
	Αλγερία	1	0,2
	Γιουγκοσλαβία	1	0,2

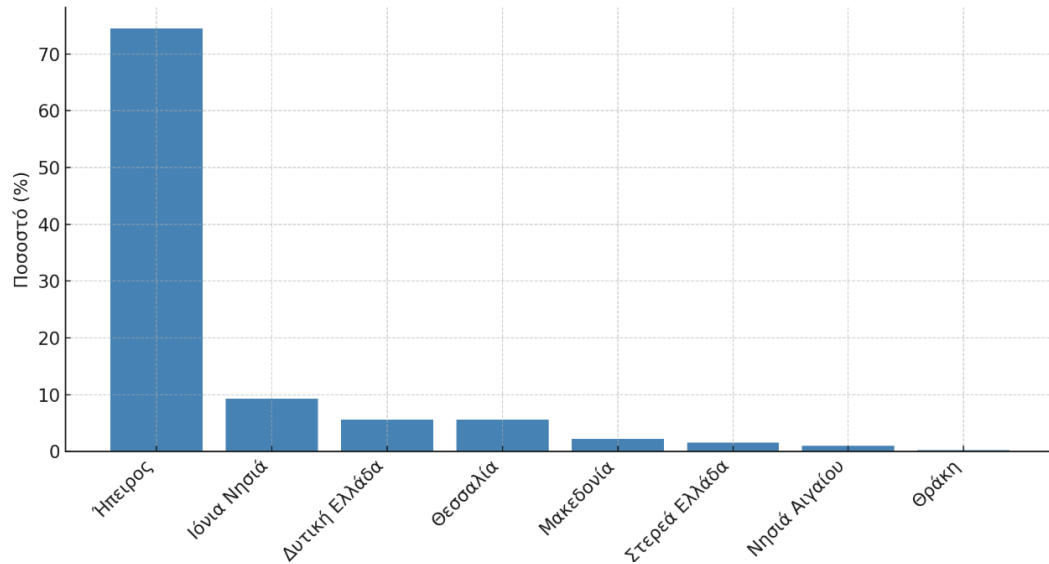
Το μεγαλύτερο ποσοστό των Ελλήνων ασθενών είχε καταγωγή από την Ήπειρο (74,5%), ενώ ακολούθησαν τα Ιόνια Νησιά (9,3%), οι περιοχές της Δυτικής Ελλάδας και της Θεσσαλίας. Ως προς τον τόπο διαμονής, το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων διέμενε στην Ήπειρο (72,4%).

Πίνακας 11. Γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής και τόπος διαμονής δείγματος

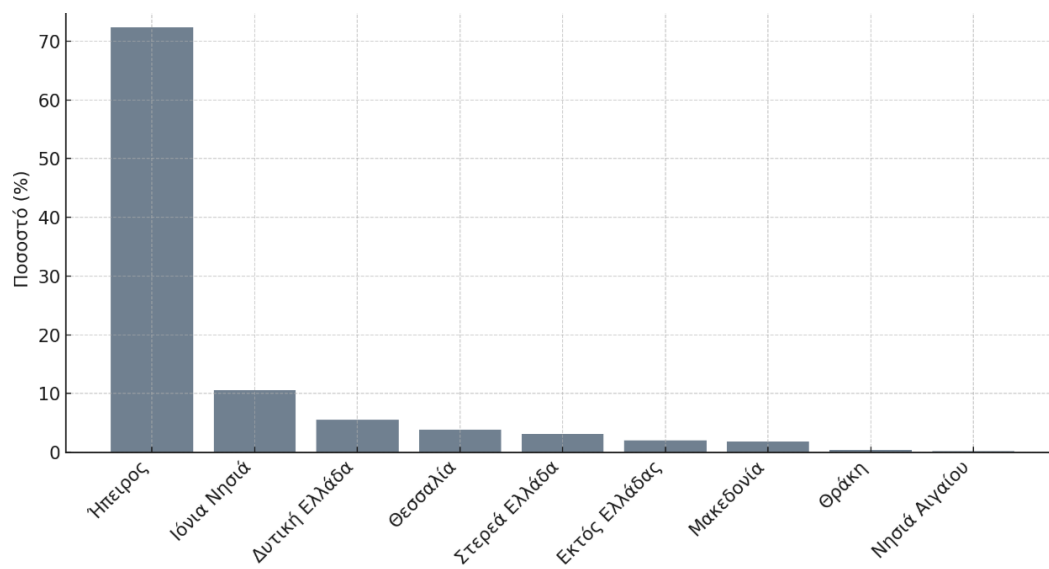
Δημογραφικό Χαρακτηριστικό	Κατηγορία	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Γεωγραφικό Διαμέρισμα*	Στερεά Ελλάδα	6	1,5%
	Ήπειρος	304	74,5%
	Δυτική Ελλάδα	23	5,6%
	Μακεδονία	9	2,2%
	Θεσσαλία	23	5,6%
	Θράκη	1	0,2%
	Ιόνια Νησιά	38	9,3%
	Νησιά Αιγαίου	4	1,0%
	Τόπος Διαμονής		
	Στερεά Ελλάδα	16	3,1%
	Ήπειρος	368	72,4%
	Δυτική Ελλάδα	28	5,5%
	Μακεδονία	9	1,8%
	Θεσσαλία	20	3,9%
	Θράκη	2	0,4%
	Ιόνια Νησιά	54	10,6%
	Νησιά Αιγαίου	1	0,2%
	Εκτός Ελλάδας	10	2,0%

*Σημείωση: Τα ποσοστά του γεωγραφικού διαμερίσματος υπολογίστηκαν επί του συνόλου των ασθενών ελληνικής καταγωγής και των ασθενών που παρείχαν στοιχεία για την περιοχή καταγωγής τους (n=408).

Στα γραφήματα 1 και 2 παρουσιάζεται η κατανομή του δείγματος ως προς το γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής και τον τόπο διαμονής αντίστοιχα.



Γράφημα 1. Κατανομή δείγματος ως προς το γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής



Γράφημα 2. Κατανομή δείγματος ως προς τον τόπο διαμονής

7.1.2 Τύπος ΙΦΠΕ

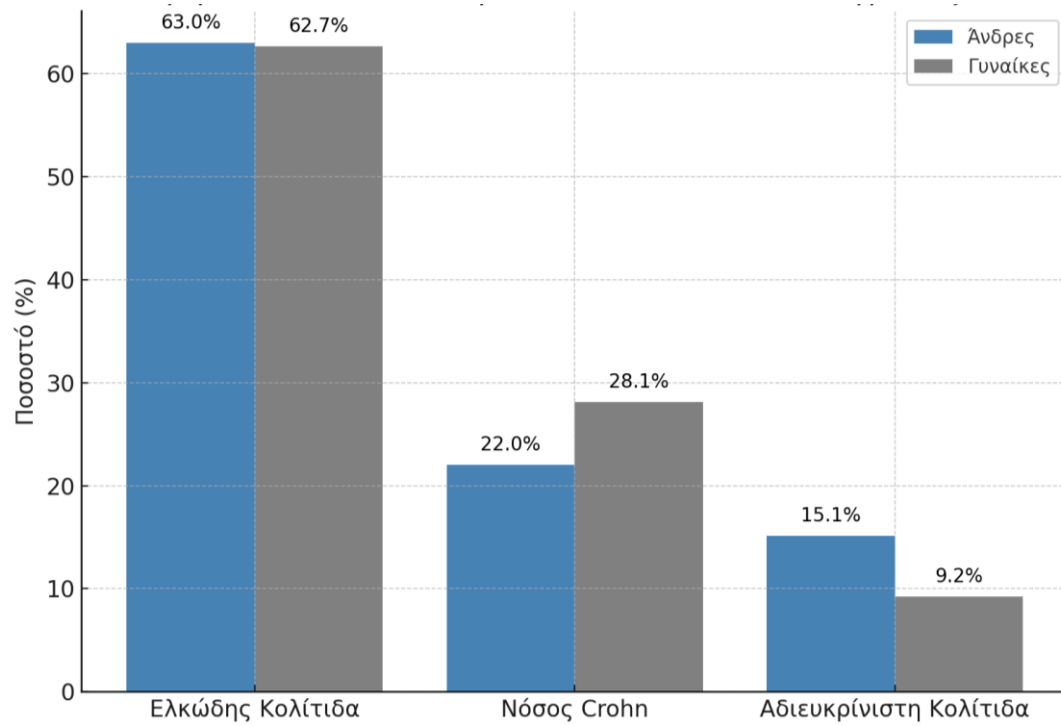
Η κατανομή του τύπου ΙΦΠΕ στο σύνολο του δείγματος και ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες παρουσιάζεται στον Πίνακα 12. Η ΕΚ αποτέλεσε τον συχνότερο τύπο ΙΦΠΕ και στα δύο φύλα (63,0% στους άνδρες και 62,7% στις γυναίκες). Η ΝC εμφανίστηκε με υψηλότερη συχνότητα στις γυναίκες (28,1%) συγκριτικά με τους άνδρες (22,0%), ενώ η ΑΚ παρατηρήθηκε πιο συχνά στους άνδρες (15,1%) έναντι των γυναικών (9,2%). Ο έλεγχος χ^2 που διενεργήθηκε για να εξετάσει τη σχέση μεταξύ φύλου και τύπου ΙΦΠΕ δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,058$).

Πίνακας 12. Συχνότητες και σχετικές συχνότητες του τύπου ΙΦΠΕ στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο

Φύλο	Νόσημα	Συχνότητα (N)	Σχετική Συχνότητα (%)
Σύνολο	Ελκώδης Κολίτιδα	352	62,9
	Νόσος Crohn	137	24,5
	Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα	71	12,7
Άνδρες	Ελκώδης Κολίτιδα	209	63,0
	Νόσος Crohn	73	22,0
	Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα	50	15,1
Γυναίκες	Ελκώδης Κολίτιδα	143	62,7
	Νόσος Crohn	64	28,1
	Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα	21	9,2

Τύπος ΙΦΠΕ ανά φύλο

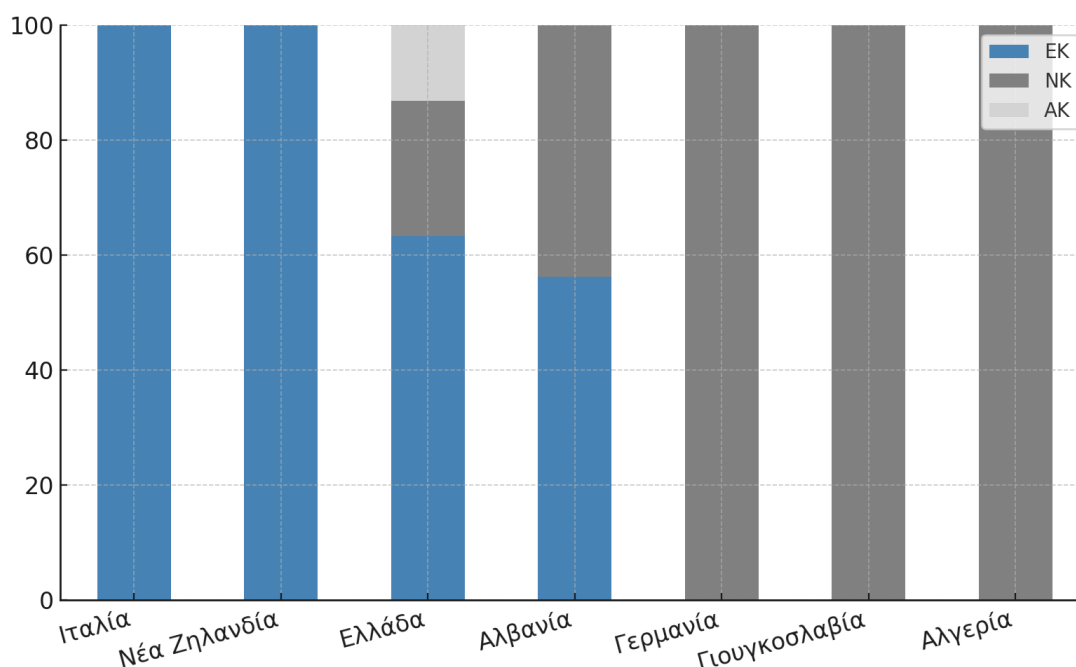
Στο Γράφημα 3 παρουσιάζεται η κατανομή των τύπων ΙΦΠΕ ανά φύλο. Παρατηρείται παρόμοια κατανομή της ΕΚ, της ΝC και της ΑΚ μεταξύ ανδρών και γυναικών.



Γράφημα 3. Κατανομή τύπων ΙΦΠΕ ανά φύλο

Τύπος ΙΦΠΕ ανά χώρα καταγωγής

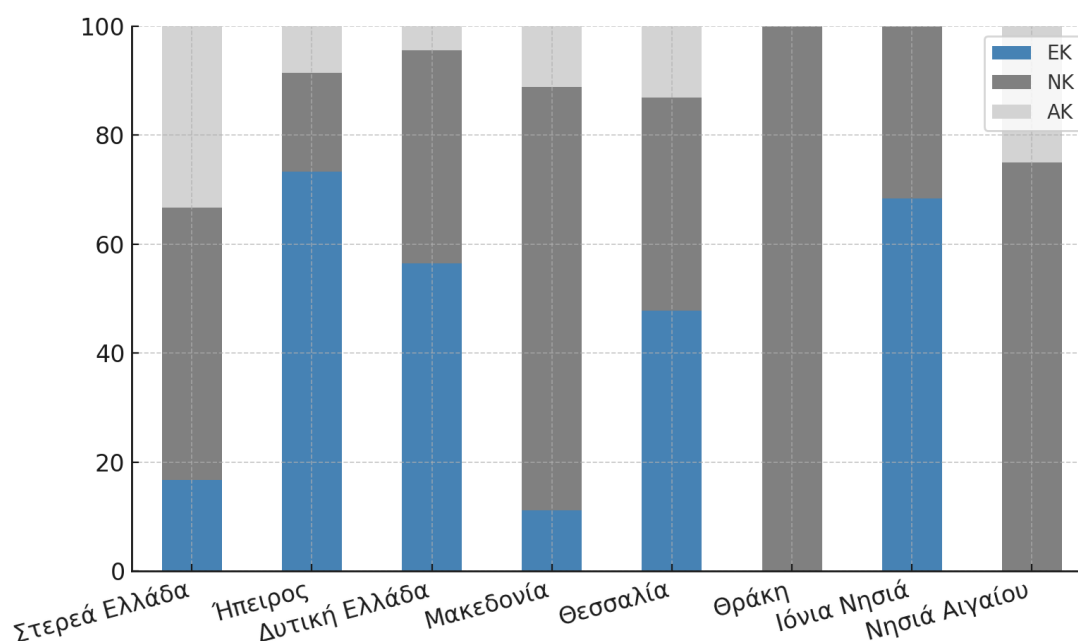
Η κατανομή του τύπου ΙΦΠΕ ανά χώρα καταγωγής παρουσιάζεται στο Γράφημα 4. Στους ασθενείς ελληνικής καταγωγής, η ΕΚ καταγράφηκε σε ποσοστό 63,3%, η ΝΚ στο 23,6% και η ΑΚ στο 13,2%. Στους ασθενείς αλβανικής καταγωγής, η ΕΚ ανήρθε στο 56,3% και η ΝΚ στο 43,8%, χωρίς αναφορά σε ΑΚ. Στις υπόλοιπες χώρες, παρατηρήθηκε αποκλειστικά είτε η ΕΚ είτε η ΝΚ. Ο έλεγχος χ^2 που διενεργήθηκε για να εξετάσει πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στη χώρα καταγωγής (Ελλάδα, Αλβανία) και τον τύπο ΙΦΠΕ, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,088$).



Γράφημα 4. Τύπος ΙΦΠΕ ανά χώρα καταγωγής

Τύπος ΙΦΠΕ ανά γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής

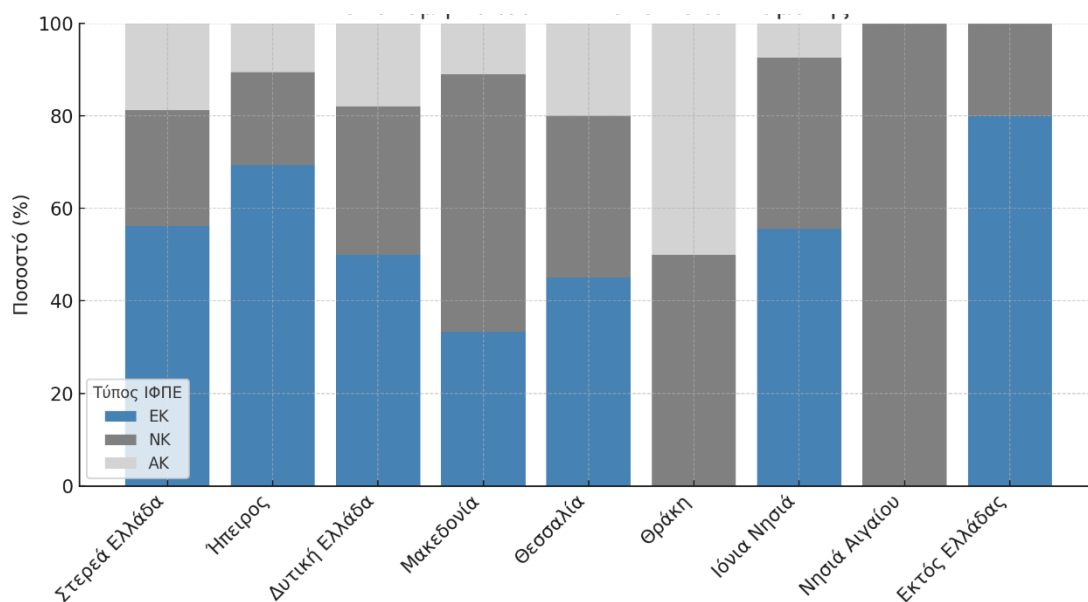
Η κατανομή του τύπου ΙΦΠΕ ανά γεωγραφικό διαμέρισμα παρουσιάζεται στο Γράφημα 5. Στην Ήπειρο, η ΕΚ καταγράφηκε σε ποσοστό 73,4%, η ΝΚ σε 18,1% και η ΑΚ σε 8,6%. Στη Μακεδονία, η ΝΚ εμφανίστηκε συχνότερα (77,8%), ενώ η ΕΚ περιορίστηκε στο 11,1%. Στις υπόλοιπες περιοχές, παρατηρήθηκε κυριαρχία της ΕΚ, με μικρότερα ποσοστά για τις άλλες μορφές ΙΦΠΕ. Ο έλεγχος χ^2 ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,001$) ανάμεσα στο γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής και τον τύπο ΙΦΠΕ.



Γράφημα 5. Τύπος ΙΦΠΕ ανά γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής

Τύπος ΙΦΠΕ ανά τόπο διαμονής

Το γράφημα 6 παρουσιάζει την κατανομή των τριών τύπων ΙΦΠΕ ανά τόπο διαμονής. Η ΕΚ ήταν η επικρατέστερη μορφή σε περιοχές όπως η Ήπειρος (69,3%), τα Ιόνια Νησιά (55,6%) και η Θεσσαλία (45,0%). Η ΝΚ κυριάρχησε σε περιοχές όπως η Μακεδονία (55,6%), τα Νησιά Αιγαίου (100%) και η Θράκη (50%). Η ΑΚ εμφανίστηκε σε μικρότερα ποσοστά, με υψηλότερη καταγραφή στη Στερεά Ελλάδα (18,8%) και τη Θεσσαλία (20%). Η στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου ΙΦΠΕ και τόπου διαμονής αξιολογήθηκε με έλεγχο χ^2 , ο οποίος έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,016$).



Γράφημα 6. Τύπος ΙΦΠΕ με βάση τον τόπο διαμονής

7.1.3 Συχνότητα οικογενειακού ιστορικού

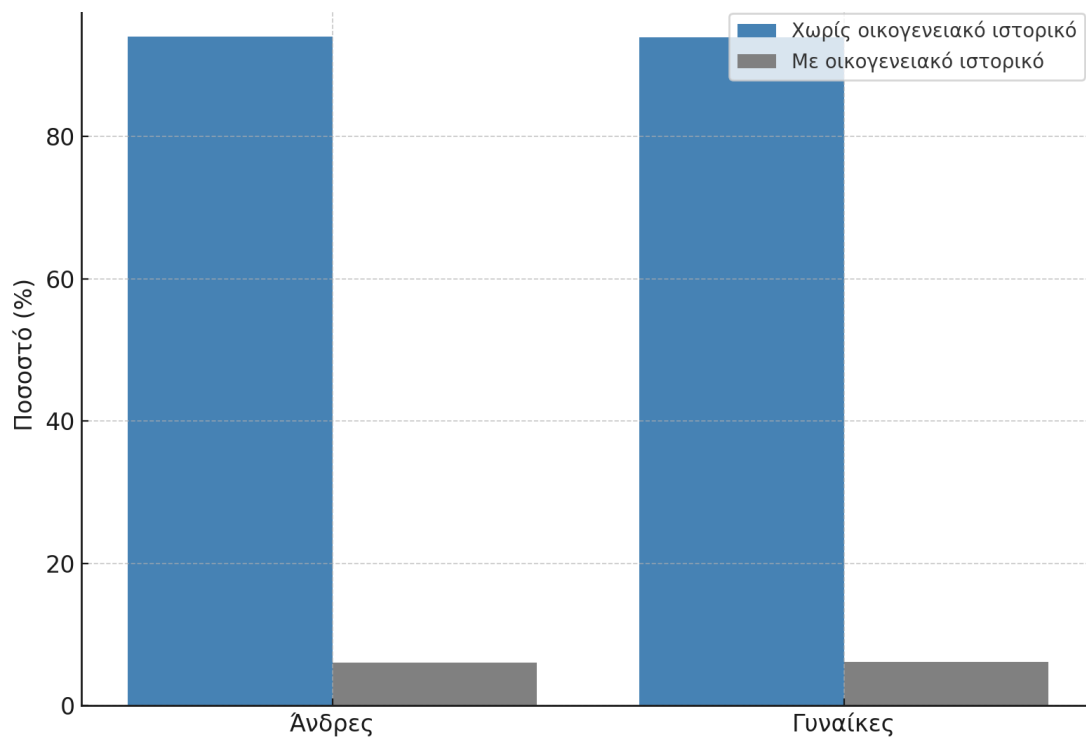
Η κατανομή του οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ στο σύνολο του δείγματος παρουσιάζεται στον Πίνακα 13. Συνολικά, το 6,1% των ασθενών ανέφερε την ύπαρξη συγγενή με ΙΦΠΕ. Η παρουσία συγγενούς Α' βαθμού παρατηρήθηκε στο 4,6% των περιπτώσεων, ενώ συγγενείς Β' βαθμού καταγράφηκαν σε ποσοστό 1,6%. Τέλος, το 2,1% των ασθενών ανέφερε την ύπαρξη αδελφών με ΙΦΠΕ.

Πίνακας 13. Συχνότητες και σχετικές συχνότητες οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ

Οικογενειακό Ιστορικό	Συχνότητα (N)	Σχετική Συχνότητα (%)
Συνολικά		
Όχι	526	93,9
Ναι	34	6,1
Συγγενείς Α' βαθμού		
Όχι	534	95,4
Ναι	26	4,6
Συγγενείς Β' βαθμού		
Όχι	551	98,4
Ναι	9	1,8
Αδέλφια με ΙΦΠΕ		
Όχι	548	97,9
Ναι	12	2,1

Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ ανά φύλο

Η κατανομή του οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ ανά φύλο παρουσιάζεται στο Γράφημα 7. Τα ποσοστά ήταν παρόμοια στους άνδρες (6,0%) και στις γυναίκες (6,1%), με ελαφρώς υψηλότερη αναφορά οικογενειακού ιστορικού στις γυναίκες. Ο στατιστικός έλεγχος επιβεβαίωσε την απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς ($p=1,0$).



Γράφημα 7. Κατανομή οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ ανά φύλο

Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ ανά χώρα καταγωγής

Η κατανομή του οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ ανά χώρα καταγωγής παρουσιάζεται στον Πίνακα 14. Παρατηρήθηκε σαφώς υψηλότερο ποσοστό οικογενειακού ιστορικού μεταξύ των ατόμων αλβανικής καταγωγής (37,5%) σε σχέση με τους ασθενείς ελληνικής καταγωγής (5,2%). Στις υπόλοιπες χώρες δεν αναφέρθηκαν περιστατικά οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ. Ο στατιστικός έλεγχος χ^2 έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,001$), υποδηλώνοντας σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 14. Κατανομή οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ ανά χώρα καταγωγής

Χώρα Καταγωγής	Χωρίς οικογενειακό ιστορικό (N)	Με οικογενειακό ιστορικό (N)	Χωρίς οικογενειακό ιστορικό (%)	Με οικογενειακό ιστορικό (%)
Ελλάδα	511	28	94,8%	5,2%
Αλβανία	10	6	62,5%	37,5%
Αλγερία	1	0	100,0%	0,0%
Γερμανία	1	0	100,0%	0,0%
Γιουγκοσλαβία	1	0	100,0%	0,0%
Ιταλία	1	0	100,0%	0,0%
Νέα Ζηλανδία	1	0	100,0%	0,0%

Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ ανά γεωγραφικό διαμέρισμα

Ο πίνακας 15 παρουσιάζει την κατανομή του οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ ανά γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής. Παρατηρήθηκε ότι σε ορισμένες περιοχές, όπως η Ήπειρος (4,3%) και ιδιαίτερα η Μακεδονία (22,2%) και τα Ιόνια Νησιά (21,1%), εμφανίστηκε υψηλότερο ποσοστό συμμετεχόντων με οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ. Αντίθετα, περιοχές όπως η Στερεά Ελλάδα, η Δυτική Ελλάδα, η Θεσσαλία, η Θράκη και τα Νησιά Αιγαίου δεν κατέγραψαν περιπτώσεις ενδοοικογενειακής ΙΦΠΕ. Ο στατιστικός έλεγχος χ^2 ($p < 0,001$) επιβεβαίωσε ότι οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές.

Πίνακας 15. Κατανομή οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ ανά γεωγραφικό διαμέρισμα (καταγωγή)

Γεωγραφικό Διαμέρισμα Καταγωγής	Χωρίς οικογενειακό ιστορικό (N)	Με οικογενειακό ιστορικό (N)	Χωρίς οικογενειακό ιστορικό (%)	Με οικογενειακό ιστορικό (%)
Στερεά Ελλάδα	6	0	100,0%	0,0%
Ήπειρος	291	13	95,7%	4,3%
Δυτική Ελλάδα	23	0	100,0%	0,0%
Μακεδονία	7	2	77,8%	22,2%
Θεσσαλία	23	0	100,0%	0,0%
Θράκη	1	0	100,0%	0,0%
Ιόνια Νησιά	30	8	78,9%	21,1%
Νησιά Αιγαίου	4	0	100,0%	0,0%

Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ ανά τόπο διαμονής

Ο πίνακας 16 παρουσιάζει την κατανομή του οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ ανά τόπο διαμονής. Παρατηρήθηκε ότι οι περισσότερες περιοχές, όπως η Δυτική Ελλάδα, η Θεσσαλία, η Θράκη, τα Νησιά Αιγαίου και οι συμμετέχοντες εκτός Ελλάδας, δεν κατέγραψαν περιπτώσεις οικογενειακής ΙΦΠΕ. Στην Ήπειρο και τη Στερεά Ελλάδα καταγράφηκαν μικρά ποσοστά (5,2% και 6,2% αντίστοιχα), ενώ οι μεγαλύτερες καταγραφές εμφανίστηκαν στη Μακεδονία (22,2%) και τα Ιόνια Νησιά (14,8%). Ο έλεγχος χ^2 έδειξε ότι η γεωγραφική περιοχή διαμονής σχετίζεται με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ ($p=0,039$), με ορισμένες περιοχές να έχουν σημαντικά υψηλότερες καταγραφές.

Πίνακας 16. Κατανομή οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ ανά τόπο διαμονής

Τόπος Διαμονής	Χωρίς οικογενειακό ιστορικό (N)	Με οικογενειακό ιστορικό (N)	Χωρίς οικογενειακό ιστορικό (%)	Με οικογενειακό ιστορικό (%)
Στερεά Ελλάδα	15	1	93,8%	6,2%
Ήπειρος	349	19	94,8%	5,2%
Δυτική Ελλάδα	28	0	100,0%	0,0%
Μακεδονία	7	2	77,8%	22,2%
Θεσσαλία	20	0	100,0%	0,0%
Θράκη	2	0	100,0%	0,0%
Ιόνια Νησιά	46	8	85,2%	14,8%
Νησιά Αιγαίου	1	0	100,0%	0,0%
Εκτός Ελλάδας	10	0	100,0%	0,0%

7.2 Σποραδικές Περιπτώσεις

7.2.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Το υποσύνολο των σποραδικών περιπτώσεων περιλάμβανε 526 συμμετέχοντες, εκ των οποίων οι 312 (59,3%) ήταν άνδρες και οι 214 (40,7%) γυναίκες. Η πλειοψηφία των σποραδικών περιπτώσεων αφορούσε άτομα ελληνικής καταγωγής (97,1%). Η γεωγραφική κατανομή ανέδειξε την Ήπειρο ως την πλέον αντιπροσωπευτική περιοχή (n=291, 75,6%), ενώ οι υπόλοιπες περιοχές παρουσίασαν χαμηλά ποσοστά.

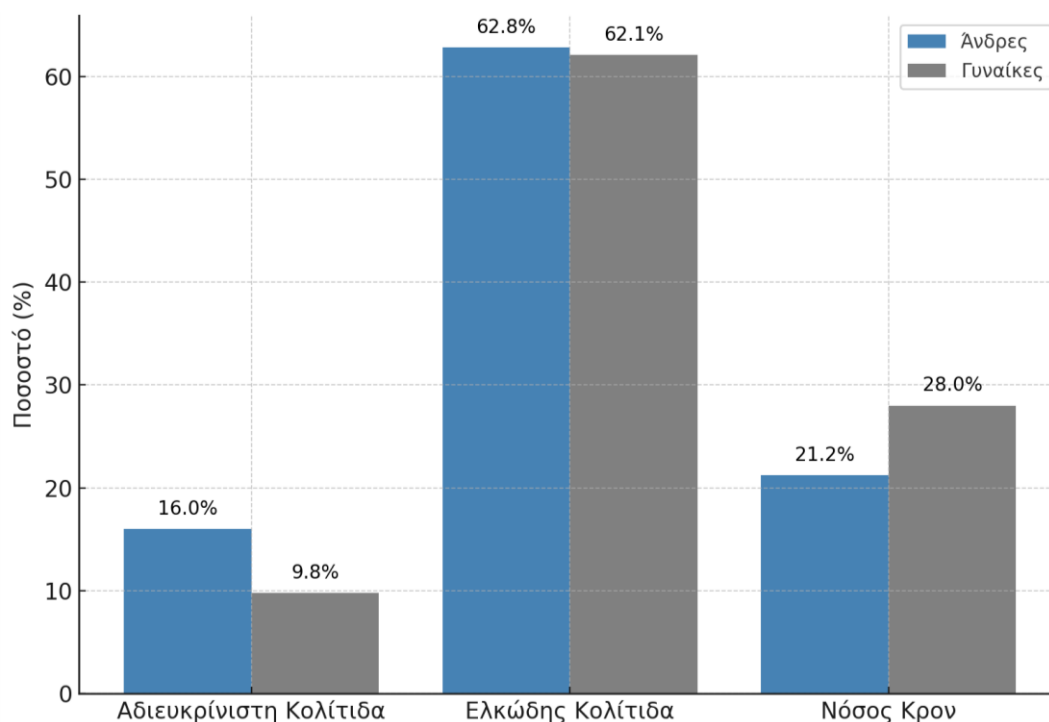
Πίνακας 17. Δημογραφικά χαρακτηριστικά σποραδικών περιπτώσεων

Δημογραφικό Χαρακτηριστικό	Κατηγορία	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Φύλο	Άνδρας	312	59,3%
	Γυναίκα	214	40,7%
Χώρα Καταγωγής	Ελλάδα	511	97,1%
	Αλβανία	10	1,9%
	Άλλες χώρες	5	1%
Γεωγραφικό Διαμέρισμα Καταγωγής	Ήπειρος	291	75,6%
	Ιόνια Νησιά	30	7,8%
	Δυτική Ελλάδα	23	6,0%
	Θεσσαλία	23	6,0%
	Μακεδονία	7	1,8%
	Στερεά Ελλάδα	6	1,6%
	Νησιά Αιγαίου	4	1,0%
	Θράκη	1	0,3%
Τόπος Διαμονής	Ήπειρος	349	73,0%
	Ιόνια Νησιά	46	9,6%
	Δυτική Ελλάδα	28	5,9%
	Θεσσαλία	20	4,2%
	Στερεά Ελλάδα	15	3,1%
	Εκτός Ελλάδας	10	2,1%
	Μακεδονία	7	1,5%
	Θράκη	2	0,4%
	Νησιά Αιγαίου	1	0,2%

7.2.2 Τύπος ΙΦΠΕ

Τύπος ΙΦΠΕ ανά φύλο

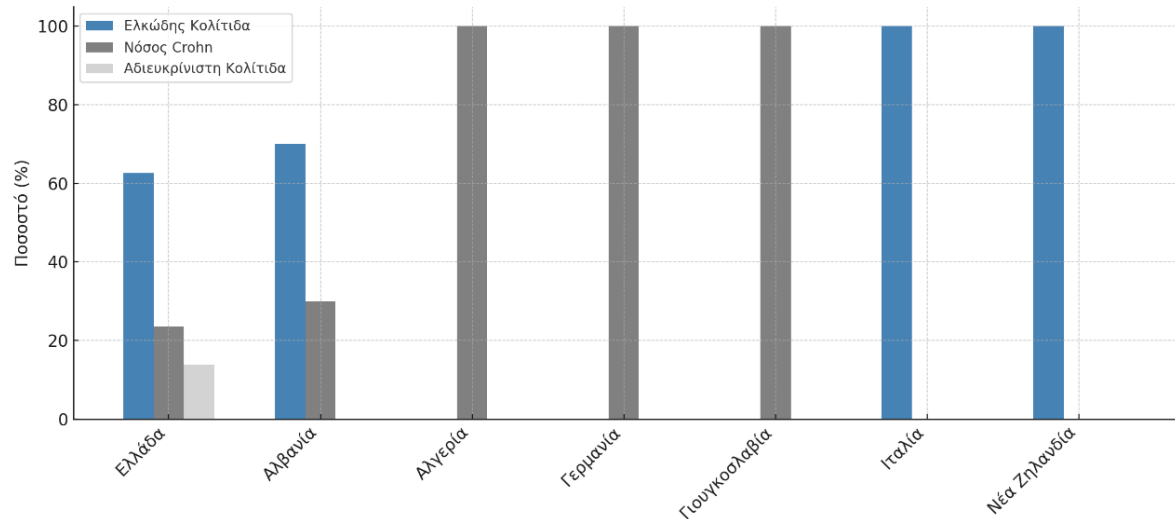
Στις σποραδικές περιπτώσεις παρατηρήθηκαν διαφορές στην κατανομή των μορφών ΙΦΠΕ ανά φύλο. Συγκεκριμένα, η ΕΚ αποτέλεσε τον συχνότερο τύπο τόσο στους άνδρες (62,8%) όσο και στις γυναίκες (62,1 %), ενώ η ΝΚ εμφάνισε υψηλότερη συχνότητα στις γυναίκες (28%). Η διαφορά αυτή εξετάστηκε με τον έλεγχο χ^2 , ο οποίος ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,046$) μεταξύ φύλου και τύπου ΙΦΠΕ.



Γράφημα 8. Τύπος ΙΦΠΕ ανά φύλο (σποραδικές περιπτώσεις)

Τύπος ΙΦΠΕ ανά χώρα καταγωγής

Η ΕΚ αποτελούσε τον κυρίαρχο τύπο σε όλες σχεδόν τις χώρες καταγωγής, με τη ΝC να καταγράφεται με μεγαλύτερα ποσοστά σε χώρες εκτός Ελλάδας. Ωστόσο, ο έλεγχος χ^2 δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,413$), υποδηλώνοντας παρόμοια κατανομή ανεξαρτήτως εθνικής προέλευσης στις σποραδικές περιπτώσεις.



Γράφημα 9. Τύπος ΙΦΠΕ ανά χώρα καταγωγής (σποραδικές περιπτώσεις)

Τύπος ΙΦΠΕ ανά γεωγραφικό διαμέρισμα

Στον Πίνακα 18 παρουσιάζεται η κατανομή τύπων ΙΦΠΕ ανά γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής στις σποραδικές περιπτώσεις. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων προερχόταν από την Ήπειρο (n=291), όπου η ΕΚ κατέγραψε την υψηλότερη συχνότητα (72,5%). Στις περιοχές όπως η Θεσσαλία και τα Ιόνια Νησιά, η ΕΚ παρέμεινε ο επικρατέστερος τύπος, ενώ η ΝC κατέγραψε σημαντική παρουσία στη Μακεδονία (71,4%). Ο έλεγχος χ^2 έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0,001$), υποδηλώνοντας ότι το γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής σχετίζεται με την εμφάνιση διαφορετικών τύπων ΙΦΠΕ στις σποραδικές περιπτώσεις.

Πίνακας 18. Τύπος ΙΦΠΕ ανά γεωγραφικό διαμέρισμα (σποραδικές περιπτώσεις)

Γεωγραφικό διαμέρισμα	Σύνολο συμμετεχόντων	ΕΚ (%)	NC (%)	ΑΚ (%)
Στερεά Ελλάδα	6	16,7	50,0	33,3
Ήπειρος	291	72,5	18,6	8,9
Δυτική Ελλάδα	23	56,5	39,1	4,3
Μακεδονία	7	14,3	71,4	14,3
Θεσσαλία	23	47,8	39,1	13,0

Τύπος ΙΦΠΕ ανά τόπο διαμονής

Η κατανομή του τύπου ΙΦΠΕ στις σποραδικές περιπτώσεις διαφοροποιήθηκε ανά τόπο διαμονής. Στην πλειονότητα των περιοχών, η ΕΚ αποτέλεσε την πιο συχνή διάγνωση, με ποσοστά που φτάνουν το 69,3% στην Ήπειρο και το 80,0% για συμμετέχοντες εκτός Ελλάδας. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά της NC σε περιοχές όπως η Μακεδονία (42,9%) και τα Νησιά Αιγαίου (100%). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η κατανομή στην περιοχή της Θράκης, όπου η NC και η ΑΚ καταγράφηκαν ισόποσα, ενώ δεν παρατηρήθηκε καθόλου ΕΚ. Ο έλεγχος χ^2 έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,001$).

Πίνακας 19. Τύπος ΙΦΠΕ ανά τόπο διαμονής

Τόπος Διαμονής	Ελκώδης Κολίτιδα (%)	Νόσος Crohn (%)	Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα (%)
Στερεά Ελλάδα	53,3%	26,7%	20,0%
Ήπειρος	69,3%	19,5%	11,2%
Δυτική Ελλάδα	50,0%	32,1%	17,9%
Μακεδονία	42,9%	42,9%	14,3%
Θεσσαλία	45,0%	35,0%	20,0%
Θράκη	0,0%	50,0%	50,0%
Ιόνια Νησιά	54,3%	37,0%	8,7%
Νησιά Αιγαίου	0,0%	100,0%	0,0%
Εκτός Ελλάδας	80,0%	20,0%	0,0%

7.3 Ασθενείς με ενδοοικογενειακό επιπολασμό ΙΦΠΕ

7.3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

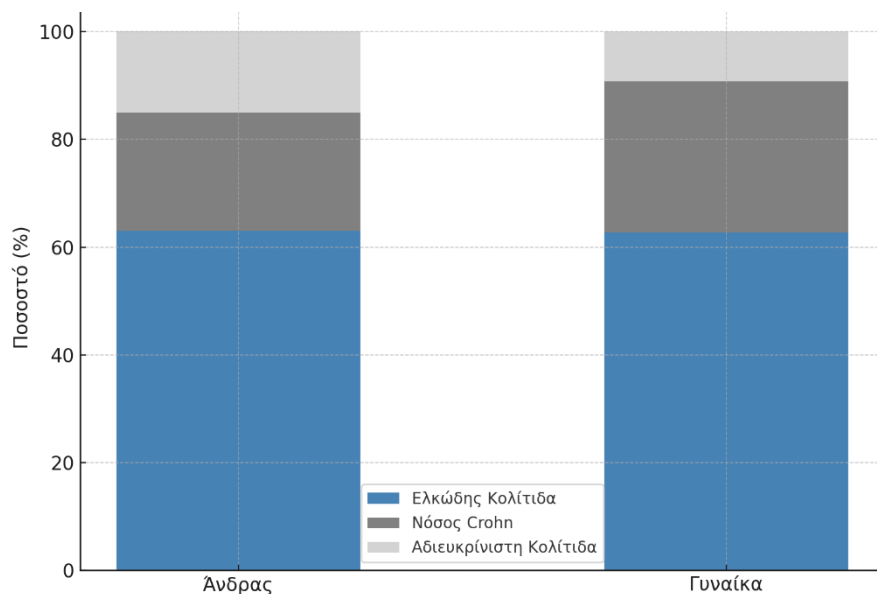
Συνολικά, 34 άτομα (6,1% του δείγματος) ανέφεραν την ύπαρξη συγγενούς με ΙΦΠΕ. Από αυτά, η πλειοψηφία ήταν άνδρες (58,8), ελληνικής καταγωγής (82,4%). Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν γεννηθεί και διέμεναν σε κάποια πόλη της Ηπείρου (56,5%).

Πίνακας 20. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ

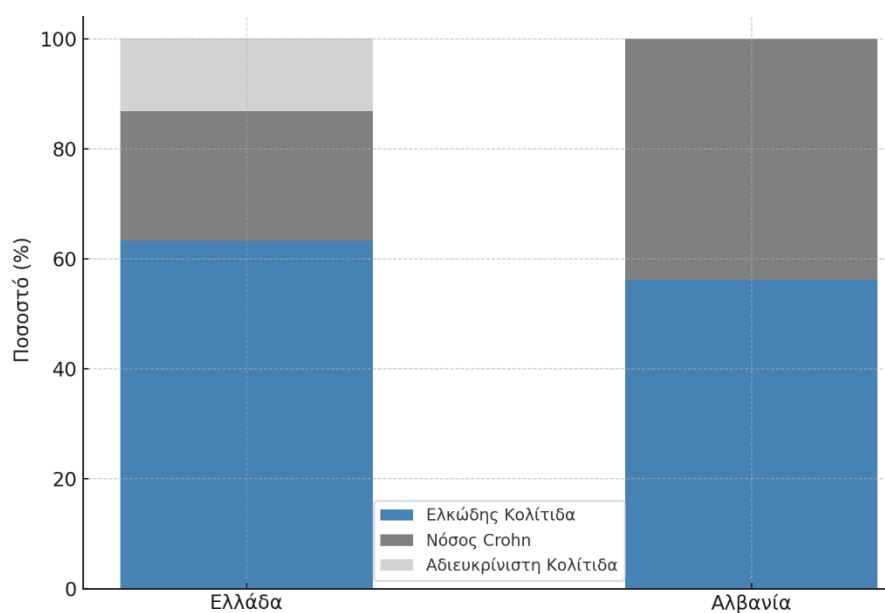
Δημογραφικό Χαρακτηριστικό	Κατηγορία	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Φύλο	Άνδρας	20	58,8%
	Γυναίκα	14	41,2%
Χώρα Καταγωγής	Ελλάδα	28	82,4%
	Αλβανία	6	17,6%
Γεωγραφικό Διαμέρισμα (καταγωγή)	Ήπειρος	13	56,5%
	Μακεδονία	2	8,7%
	Ιόνια Νησιά	8	34,8%
Τόπος Διαμονής	Ήπειρος	19	63,3%
	Ιόνια Νησιά	8	26,7%
	Μακεδονία	2	6,7%
	Στερεά Ελλάδα	1	3,3%

7.3.2 Τύπος ΙΦΠΕ

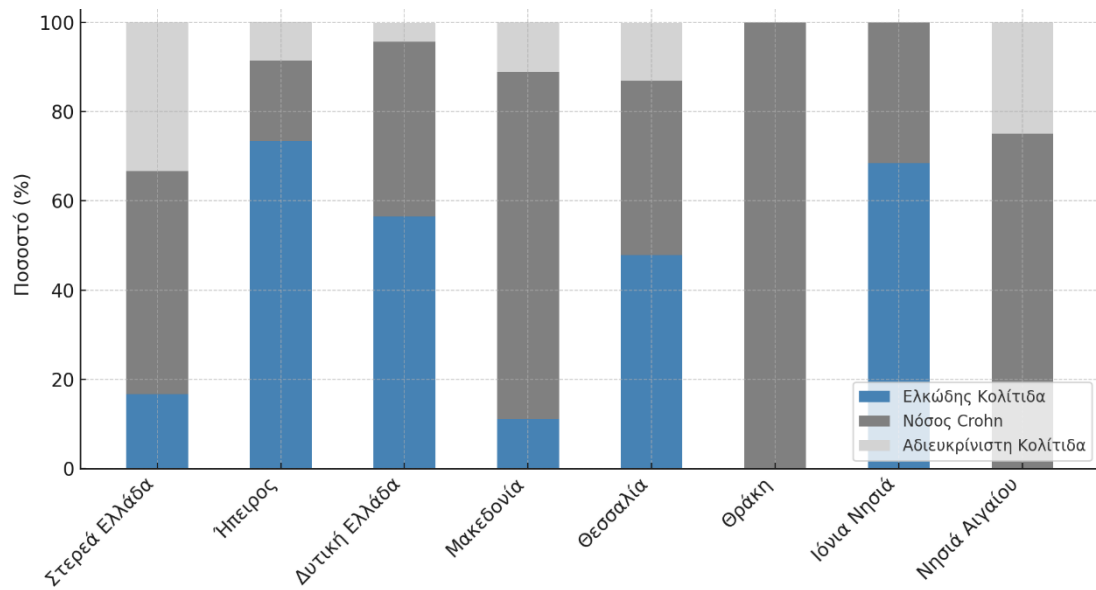
Στα Γραφήματα που ακολουθούν παρουσιάζεται η κατανομή του τύπου ΙΦΠΕ στους ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ. Η ΕΚ παρατηρήθηκε συχνότερα, με την κατανομή να διαφέρει ανά φύλο, χώρα καταγωγής, τόπο διαμονής και γεωγραφικό διαμέρισμα. Η στατιστική ανάλυση έδειξε σημαντική συσχέτιση μόνο για το γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής ($p=0,014$).



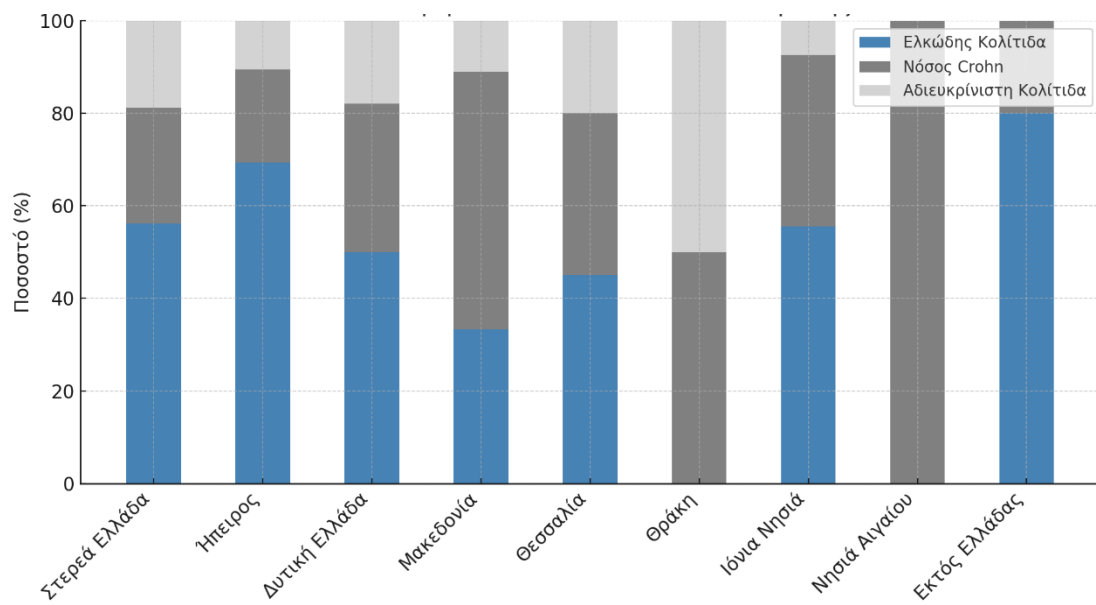
Γράφημα 10. Τύπος ΙΦΠΕ ανά φύλο (ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό)



Γράφημα 11. Τύπος ΙΦΠΕ ανά χώρα καταγωγής (ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό)



Γράφημα 12. Τύπος ΙΦΠΕ ανά γεωγραφικό διαμέρισμα (ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό)



Γράφημα 13. Τύπος ΙΦΠΕ ανά τόπο διαμονής (ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό)

7.3.3 Ενδοοικογενειακός επιπολασμός

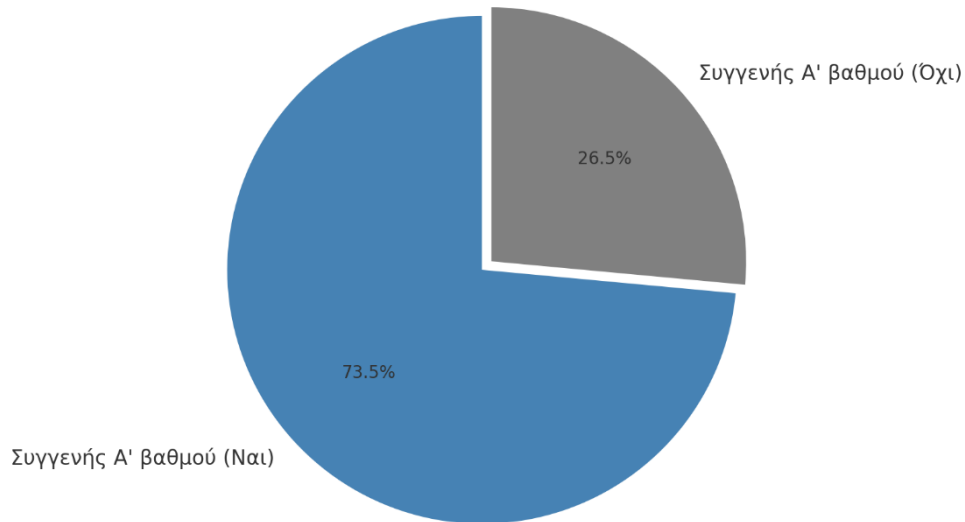
Η ανάλυση του ενδοοικογενειακού επιπολασμού στους ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ παρουσιάζεται συνοπτικά στον Πίνακα 21. Διαπιστώθηκε ότι η πλειονότητα των ασθενών (73,5%) είχε τουλάχιστον έναν συγγενή Α' βαθμού με ΙΦΠΕ, ενώ το 26,5% ανέφερε συγγενή Β' βαθμού. Επιπλέον, το 35,3% ανέφερε αδέρφια με ΙΦΠΕ. Όσον αφορά τον τύπο της νόσησης εντός της οικογένειας, το 79,4% των ασθενών παρουσίασε συμφωνία διάγνωσης με τον συγγενή τους, ενώ το 23,5% ανέφερε διαφορετικό τύπο νόσησης. Τέλος, το 14,7% των ασθενών ανήκε σε οικογένειες με περισσότερα από δύο μέλη που πάσχουν από ΙΦΠΕ, γεγονός που υποδηλώνει ιδιαίτερα υψηλή οικογενειακή επιβάρυνση.

Πίνακας 21. Χαρακτηριστικά οικογενειακού επιπολασμού ΙΦΠΕ

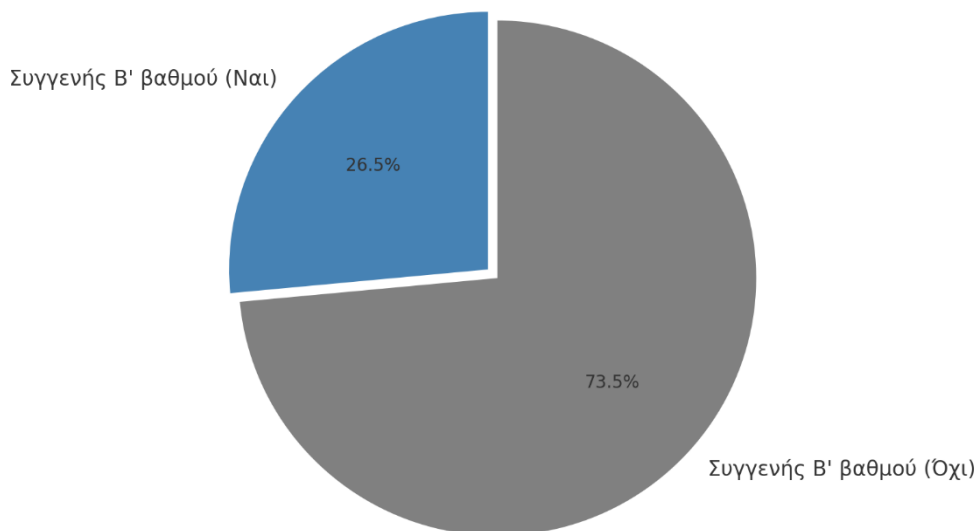
Χαρακτηριστικό	Αριθμός Ασθενών (N)	Σχετική Συχνότητα (%)
Συγγενής Α' βαθμού με ΙΦΠΕ	25	73,5
Συγγενής Β' βαθμού με ΙΦΠΕ	9	26,5
Αδέρφια με ΙΦΠΕ	12	35,3
Ίδιο νόσημα στην οικογένεια	27	79,4
Διαφορετικό νόσημα στην οικογένεια	8	23,5
Οικογένειες με >2 άτομα με ΙΦΠΕ	5	14,7

Αναφορικά με τη συμφωνία στη διάγνωση, στους συγγενείς Α' βαθμού εξετάστηκαν 25 ζεύγη ασθενών, παρατηρώντας συμφωνία τύπου ΙΦΠΕ στο 84% των ζευγών (21/25). Στους συγγενείς Β' βαθμού, η συμφωνία τύπου ΙΦΠΕ ήταν χαμηλότερη, στο 62,5% (5/8). Ιδιαίτερα, ανάμεσα σε αδέρφια με ΙΦΠΕ, το ποσοστό συμφωνίας έφτασε το 83,3% (10/12). Επιπλέον, στο δείγμα μας καταγράφηκαν τρεις οικογένειες με τρία μέλη με ΙΦΠΕ (multiplex οικογένειες). Στις δύο οικογένειες παρατηρήθηκε απόλυτη συμφωνία τύπου ΙΦΠΕ μεταξύ των μελών (100%), ενώ στην τρίτη οικογένεια υπήρξε συμφωνία τύπου στο 66,7% των μελών (2/3).

Η παρουσία συγγενών Α' και Β' βαθμού με ΙΦΠΕ παρουσιάζονται οπτικά στα Γραφήματα 14 και 15. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ είχε κάποιο συγγενή Α' Βαθμού (73,5%), ενώ ένα μικρότερο ποσοστό είχε συγγενή Β' βαθμού (26,5).



Γράφημα 14. Παρουσία συγγενή Α' Βαθμού με ΙΦΠΕ



Γράφημα 15. Παρουσία συγγενή Β' Βαθμού με ΙΦΠΕ

Μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση

Η μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση ανέδειξε ότι το γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την παρουσία οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ (OR=1,36, 95% CI: 1,12–1,64, $p=0,002$). Αντίθετα, το φύλο ($p=0,955$), η χώρα καταγωγής ($p=0,155$), ο τόπος διαμονής ($p=0,097$) και ο τύπος ΙΦΠΕ (NC σε σύγκριση με EK, $p=0,560$) δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

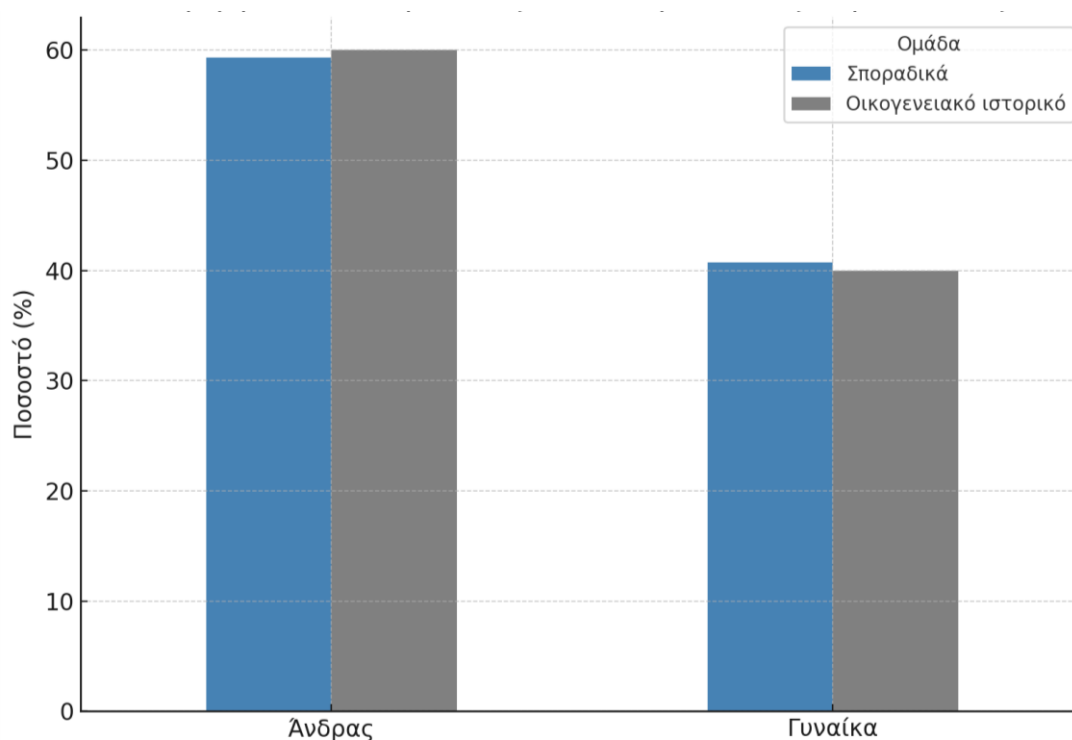
Πίνακας 22. Μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση για την παρουσία οικογενειακού ιστορικού ΙΦΠΕ

Μεταβλητή	OR	95% CI	p-value
Φύλο	1,02	0,50 – 2,07	0,955
Χώρα Καταγωγής	1,40	0,88 – 2,22	0,155
Γεωγραφικό Διαμέρισμα	1,36	1,12 – 1,64	0,002
Τόπος Διαμονής	1,15	0,98 – 1,35	0,097
Τύπος ΙΦΠΕ	1,25	0,59 – 2,64	0,560

7.4 Σύγκριση σποραδικών – οικογενειακών περιπτώσεων

Φύλο

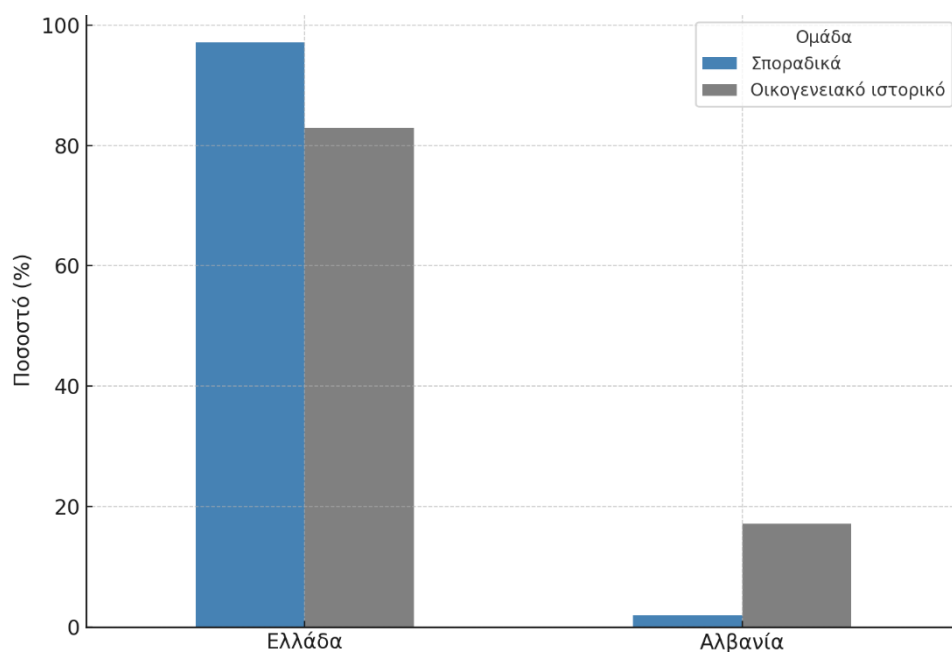
Στο Γράφημα 16 παρουσιάζεται η κατανομή του φύλου μεταξύ σποραδικών και οικογενειακών περιπτώσεων ΙΦΠΕ. Παρατηρείται ότι στις σποραδικές περιπτώσεις οι άνδρες αποτελούσαν το 59,3% και οι γυναίκες το 40,7%, ενώ στις οικογενειακές περιπτώσεις οι άνδρες καταλάμβαναν το 61,8% και οι γυναίκες το 38,2%. Ο έλεγχος χ^2 δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή φύλου μεταξύ σποραδικών και οικογενειακών περιπτώσεων ($p=1,0$).



Γράφημα 16. Κατανομή φύλου: σποραδικές περιπτώσεις Vs οικογενειακό ιστορικό

Χώρα καταγωγής

Στο Γράφημα 17 παρουσιάζεται η κατανομή της χώρας καταγωγής (Ελλάδα και Αλβανία) στις σποραδικές και οικογενειακές περιπτώσεις ΙΦΠΕ. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων και στις δύο ομάδες είχε καταγωγή από την Ελλάδα. Ωστόσο, το ποσοστό συμμετεχόντων αλβανικής καταγωγής ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα με οικογενειακό ιστορικό ΙΦΠΕ (17,6%) σε σύγκριση με τις σποραδικές περιπτώσεις (1,9%). Η ανάλυση με έλεγχο χ^2 ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή της χώρας καταγωγής μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0,001$).

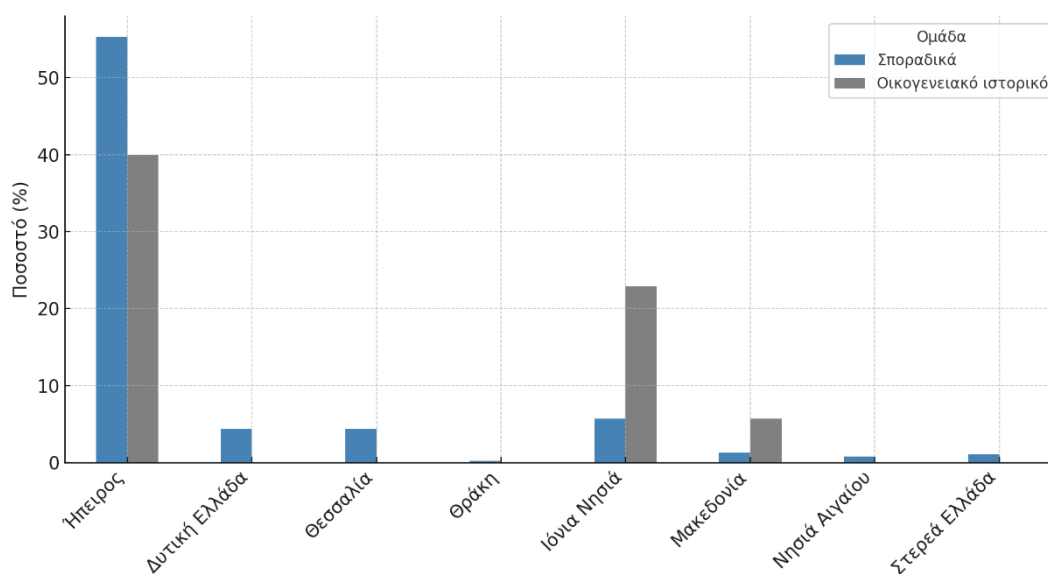


* Στις οικογενειακές περιπτώσεις δεν υπήρχαν συμμετέχοντες από άλλες χώρες πέραν της Ελλάδας και της Αλβανίας.

Γράφημα 17. Χώρα καταγωγής: σποραδικές περιπτώσεις Vs οικογενειακό ιστορικό

Γεωγραφικό διαμέρισμα

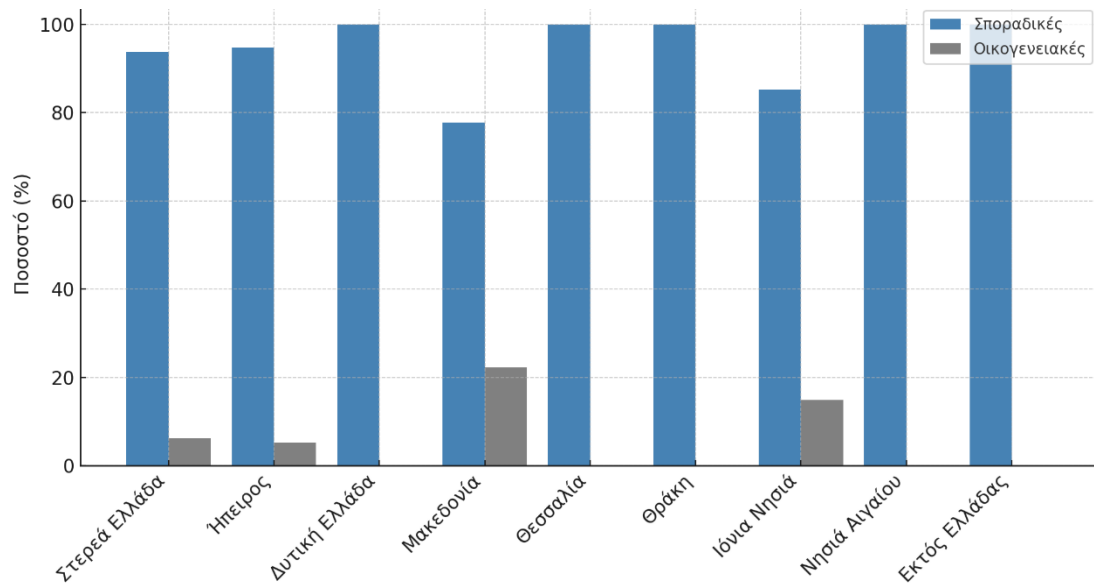
Στο Γράφημα 18 παρουσιάζεται η κατανομή του γεωγραφικού διαμερίσματος καταγωγής στις σποραδικές και οικογενειακές περιπτώσεις ΙΦΠΕ. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων και στις δύο ομάδες είχε καταγωγή από την Ήπειρο. Παρατηρείται υψηλότερη αναλογία συμμετεχόντων από τα Ιόνια Νησιά και την Ήπειρο στις οικογενειακές περιπτώσεις σε σύγκριση με τις σποραδικές, ενώ για τη Μακεδονία το ποσοστό ήταν υψηλότερο στις οικογενειακές (5,9%) σε σχέση με τις σποραδικές (0,4%). Ο έλεγχος χ^2 ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή του γεωγραφικού διαμερίσματος καταγωγής μεταξύ σποραδικών και οικογενειακών περιπτώσεων ΙΦΠΕ ($p < 0,001$).



Γράφημα 18. Γεωγραφικό διαμέρισμα (καταγωγή): σποραδικές περιπτώσεις Vs οικογενειακό ιστορικό

Τόπος διαμονής

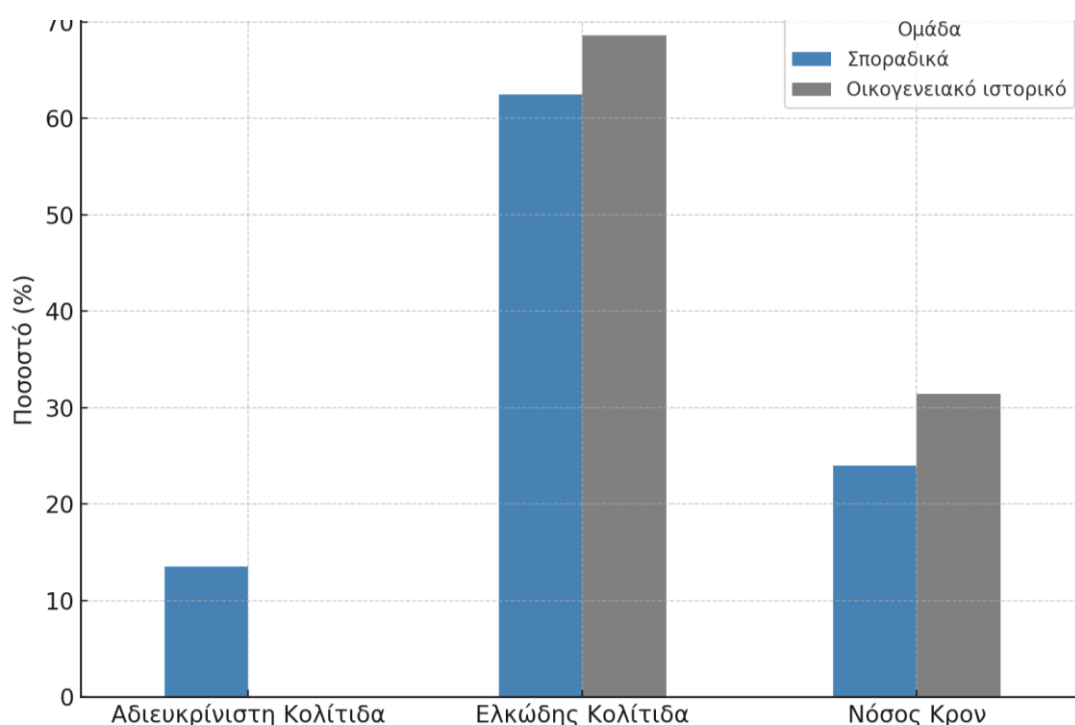
Το Γράφημα 19 παρουσιάζει τη σύγκριση των σποραδικών και οικογενειακών περιπτώσεων ΙΦΠΕ ανά τόπο διαμονής. Παρατηρείται ότι η πλειονότητα των συμμετεχόντων, τόσο με σποραδικές όσο και με οικογενειακές περιπτώσεις, διέμεναν στην Ήπειρο, ακολουθούμενοι από τα Ιόνια Νησιά. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν περιοχές όπως η Μακεδονία και η Στερεά Ελλάδα, όπου καταγράφηκαν υψηλότερα ποσοστά οικογενειακού ιστορικού συγκριτικά με σποραδικές περιπτώσεις. Η στατιστική ανάλυση ($p=0,039$) έδειξε ότι οι διαφορές αυτές είναι στατιστικά σημαντικές.



Γράφημα 19. Τόπος διαμονής: σποραδικές περιπτώσεις Vs οικογενειακό ιστορικό

Τύπος νόσου

Στο Γράφημα 20 παρουσιάζεται η κατανομή των τύπων ΙΦΠΕ) στις σποραδικές και οικογενειακές περιπτώσεις. Η ΕΚ ήταν ο συχνότερος τύπος και στις δύο ομάδες, ενώ η ΝC καταγράφηκε με υψηλότερη αναλογία στις οικογενειακές περιπτώσεις (35,3% έναντι 18,6% στις σποραδικές). Ο έλεγχος χ^2 για την κατανομή τύπων ΙΦΠΕ δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ σποραδικών και οικογενειακών περιπτώσεων ($p=0,059$), αν και το αποτέλεσμα ήταν οριακό και υποδηλώνει τάση διαφοροποίησης.



Γράφημα 20. Κατανομή τύπου ΙΦΠΕ σποραδικές περιπτώσεις Vs οικογενειακό ιστορικό

Κεφάλαιο 8^ο

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη ανέλυσε τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, γεωγραφική κατανομή, εθνοτική καταγωγή) και τη φαινοτυπική έκφραση της νόσου (ΕΚ, ΝC, ΑΚ), με έμφαση στον οικογενειακό επιπολασμό και στη συμφωνία τύπου ΙΦΠΕ σε συγγενείς. Το συνολικό ποσοστό οικογενειακού ιστορικού που καταγράφηκε ήταν 6,1%, ενώ η ΕΚ εμφανίστηκε συχνότερα από τη ΝC τόσο στις σποραδικές όσο και στις οικογενειακές περιπτώσεις. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η υψηλή συμφωνία τύπου ΙΦΠΕ στους συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού (84% και 62,5% αντίστοιχα), καθώς και η καταγραφή συμφωνίας τύπου ΙΦΠΕ σε οικογένειες με ≥ 3 μέλη με ΙΦΠΕ (multiplex οικογένειες). Τέλος, η κατανομή των ασθενών ανά γεωγραφική και εθνοτική καταγωγή ανέδειξε την πιθανή επίδραση αυτών των παραμέτρων στην εμφάνιση και τον τύπο της νόσου.

Στο συνολικό δείγμα, παρατηρήθηκε υπερχρή των ανδρών (59,3%), εύρημα που συνάδει με διεθνείς μελέτες οι οποίες καταγράφουν ελαφρώς υψηλότερη επίπτωση των ΙΦΠΕ συνολικά στους άνδρες [233]. Επιπλέον, στη μελέτη μας, καταγράφηκε μία ήπια τάση για υψηλότερη συχνότητα της ΝC στις γυναίκες, αν και χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με δεδομένα από ευρωπαϊκές και αμερικανικές μελέτες, όπου έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση της ΝC στις γυναίκες, σε αντίθεση με την Ασία όπου η νόσος καταγράφεται συχνότερα στους άνδρες [234].

Αναφορικά με τον τύπο της νόσου, η ΕΚ ήταν η επικρατέστερη μορφή (62,9%), ακολουθούμενη από τη ΝC (24,5%) και την ΑΚ (12,7%), σε συμφωνία με μελέτες που έχουν διενεργηθεί στην Ευρώπη [235,236]. Ωστόσο, ενώ η ΕΚ ιστορικά υπερίσχυε στις χώρες της Νότιας Ευρώπης, τα τελευταία χρόνια καταγράφεται συνεχής αύξηση της ΝC, με αποτέλεσμα η διαφορά ΕΚ και ΝC να μειώνεται σταδιακά και οι δύο μορφές να παρουσιάζουν συγκρίσιμη συχνότητα [237]. Προς την ίδια κατεύθυνση κινούνται και τα αποτελέσματα πρόσφατων ελληνικών μελετών [218,238,239]. Ακόμη, στο σύνολο του δείγματος παρατηρήθηκαν σαφείς γεωγραφικές διαφοροποιήσεις: τα άτομα που είχαν καταγωγή από κάποια πόλη της Ήπειρου εμφάνισαν πιο συχνά ΕΚ, ενώ η Μακεδονία παρουσίασε αυξημένη συχνότητα ΝC. Ομοίως, η κατανομή ανά τόπο διαμονής εμφάνισε σημαντικές διαφοροποιήσεις, γεγονός που υποδηλώνει την επίδραση τοπικών περιβαλλοντικών και μικροβιακών παραμέτρων (π.χ. διατροφή, κοινωνικοοικονομικές συνθήκες) στη φαινοτυπική έκφραση της νόσου [8,202].

Η ύπαρξη συγγενή με ΙΦΠΕ καταγράφηκε στο 6,1% του ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, ποσοστό που τοποθετείται στο κατώτερο όριο των διεθνών αναφορών (4–25%) [8] και είναι ελαφρώς χαμηλότερο από τα διαθέσιμα ελληνικά δεδομένα, τα οποία ωστόσο παραμένουν περιορισμένα (8–12%) [218]. Παρά την παραδοσιακή άποψη ότι η NC συνδέεται με ισχυρότερο γενετικό υπόβαθρο, στη μελέτη μας το οικογενειακό ιστορικό δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο κύριες μορφές ΙΦΠΕ (6,3% στην ΕΚ και 7,9% στη NC). Ως προς τον βαθμό συγγένειας, η πλειονότητα των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό ανέφερε συγγενείς πρώτου βαθμού, σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες [8,203]. Η υψηλή συμφωνία τύπου ΙΦΠΕ ανάμεσα τους (79,4%), ειδικά μεταξύ αδελφών (83,3%), καταδεικνύει τη σημαντική γενετική συνιστώσα στην εκδήλωση της νόσου, όπως έχει ήδη τεκμηριωθεί σε οικογενειακές και διδυμικές μελέτες [31,36,38,202,209]. Παράλληλα, η καταγραφή multiplex οικογενειών ενισχύει περαιτέρω αυτή την θεώρηση, ευθυγραμμιζόμενη με τα διεθνή δεδομένα [205,206,240], αν και στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν μόνο τρεις τέτοιες οικογένειες. Τέλος, η μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση ανέδειξε ως σημαντικό προσδιοριστικό παράγοντα του οικογενειακού ιστορικού το γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής, ενώ η απουσία σημαντικής συσχέτισης με το φύλο, τον τόπο διαμονής ή τον τύπο ΙΦΠΕ ενισχύει την άποψη ότι οι γεωγραφικοί και γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στον ενδοοικογενειακό επιπολασμό [32,202].

Συμπληρωματικά προς τα παραπάνω, η σύγκριση των σποραδικών με τις οικογενειακές περιπτώσεις ΙΦΠΕ ανέδειξε ορισμένες ενδιαφέρουσες διαφοροποιήσεις. Αν και το φύλο δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές διαφορές, σημαντικές διαφοροποιήσεις παρατηρήθηκαν στην κατανομή της χώρας καταγωγής, με υψηλότερη αναλογία ατόμων αλβανικής καταγωγής και περιοχών όπως τα Ιόνια Νησιά και η Μακεδονία στις οικογενειακές περιπτώσεις. Παρόμοια τάση καταγράφηκε και στον τόπο διαμονής, με υψηλότερη αναλογία οικογενειακών περιπτώσεων στη Στερεά Ελλάδα. Η ΕΚ παρέμεινε ο επικρατέστερος τύπος και στις δύο ομάδες, με την NC να εμφανίζεται συχνότερα στις οικογενειακές περιπτώσεις χωρίς στατιστική σημαντικότητα ($p=0,059$), εύρημα που έχει περιγραφεί και σε διεθνείς μελέτες [8]. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι οι οικογενειακές περιπτώσεις ΙΦΠΕ ενδέχεται να χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα γεωγραφικά και

εθνοτικά πρότυπα, ενισχύοντας την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της γενετικής και των περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης εμπλουτίζουν σημαντικά τις υπάρχουσες γνώσεις για την επιδημιολογία και τον ενδοοικογενειακό επιπολασμό των ΙΦΠΕ στον ελληνικό πληθυσμό. Η καταγραφή υψηλής συμφωνίας τύπου ΙΦΠΕ ανάμεσα σε συγγενείς και η παρατηρούμενη γεωγραφική διαφοροποίηση αναδεικνύουν την αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών και μικροβιακών παραγόντων στην εκδήλωση της νόσου. Παράλληλα, η παρουσία ιδιαίτερων γεωγραφικών και εθνοτικών προτύπων υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση σε τοπικό επίπεδο, με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης των ΙΦΠΕ. Η σημασία των ευρημάτων επεκτείνεται και στην κλινική πράξη, καθώς τονίζουν τη σημασία της λήψης αναλυτικού οικογενειακού ιστορικού σε κάθε ασθενή με ΙΦΠΕ και της προσαρμογής της διαχείρισης με βάση γεωγραφικούς και εθνοτικούς παράγοντες. Η αναγνώριση τέτοιων προτύπων θα μπορούσε να διευκολύνει την πρόωπη διάγνωση, να κατευθύνει στρατηγικές πρόληψης και, ενδεχομένως, να συμβάλει στην ανάπτυξη πιο εξατομικευμένων θεραπευτικών επιλογών [24]

Παρά τον μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και την εμπειριστατωμένη καταγραφή των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών, η μελέτη μας παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Το ποσοστό οικογενειακού ιστορικού βασίστηκε σε αυτοαναφορές των ασθενών, γεγονός που εισάγει πιθανότητα μεροληψίας ανάκλησης (recall bias) και πιθανή ανακρίβεια λόγω μη διασταύρωσης με επίσημες ιατρικές πηγές. Επιπλέον, η μελέτη επικεντρώθηκε σε συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή (ΒΔ Ελλάδα), γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Η έλλειψη στοιχείων για την ηλικία διάγνωσης ή τη διάρκεια παρακολούθησης ενδέχεται επίσης να επηρεάζει την ακρίβεια των εκτιμήσεων, ειδικά για το οικογενειακό ιστορικό που μπορεί να προκύψει μεταγενέστερα. Τέλος, η απουσία γενετικών ή μικροβιακών δεικτών στη μελέτη αποτελεί σημαντικό πεδίο για μελλοντική έρευνα, ιδιαίτερα όσον αφορά την κατανόηση της υψηλής συμφωνίας τύπου ΙΦΠΕ στις οικογενειακές περιπτώσεις.

Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εστιάσουν σε μεγαλύτερα και πιο αντιπροσωπευτικά δείγματα ασθενών, αξιοποιώντας βιολογικούς δείκτες (γενετικά προφίλ, ανάλυση μικροβιώματος) και πιο ολοκληρωμένα φαινοτυπικά δεδομένα, ώστε να ενισχυθεί η ακρίβεια και η αξιοπιστία των συμπερασμάτων. Η χρήση προοπτικών μελετών με διασταύρωση πληροφοριών για το οικογενειακό ιστορικό θα

μπορούσε να περιορίσει τις πιθανές μεροληψίες και να προσφέρει βαθύτερη κατανόηση της γενετικής προδιάθεσης και των περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων.

Συμπεράσματα

Η ΙΦΠΕ αποτελεί μία πολύπλοκη νόσο, στην οποία συνδυάζονται γενετικοί, περιβαλλοντικοί και μικροβιακοί παράγοντες. Ο ρόλος του γενετικού υπόβαθρου, που αντανακλάται μέσα από τον οικογενειακό επιπολασμό, είναι καθοριστικός τόσο για την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας όσο και για τη βελτίωση της κλινικής διαχείρισης.

Η παρούσα μελέτη έρχεται να προστεθεί σε αυτό το πεδίο, φωτίζοντας τη σημασία του οικογενειακού ιστορικού στον ελληνικό πληθυσμό και υπογραμμίζοντας την ανάγκη περαιτέρω έρευνας. Η υψηλή συμφωνία τύπου ΙΦΠΕ σε συγγενείς και οι γεωγραφικές διαφοροποιήσεις που καταγράφηκαν, αναδεικνύουν την πολυπαραγοντική φύση της νόσου και επιβεβαιώνουν τη σημασία των γενετικών και περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων.

Τα δεδομένα αυτά προσφέρουν πολύτιμη πληροφορία για την κατανόηση της κατανομής των ΙΦΠΕ σε τοπικό επίπεδο, ενισχύοντας την ανάγκη για μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερα και πιο αντιπροσωπευτικά δείγματα. Η ενσωμάτωση γενετικών δεικτών, δεδομένων μικροβιώματος και λεπτομερούς φαινοτυπικής καταγραφής μπορεί να προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα, με στόχο τη βελτίωση της πρόληψης, της διάγνωσης και της εξατομικευμένης θεραπείας των ασθενών

με

ΙΦΠ

Περίληψη

Εισαγωγή: Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Παθήση του Εντέρου (ΙΦΠΕ), που περιλαμβάνει τη νόσο Crohn (NC) και την Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ), αποτελεί μια χρόνια, πολυπαραγοντική νόσο με αυξανόμενη επίπτωση παγκοσμίως. Ο ενδοοικογενειακός επιπολασμός της, όπως και οι γεωγραφικές και εθνοτικές διαφοροποιήσεις στην κατανομή της, υπογραμμίζουν τον ρόλο της κληρονομικότητας και του τοπικού περιβάλλοντος στην παθογένειά της.

Σκοπός: Σκοπός της διατριβής ήταν η καταγραφή και ανάλυση των δημογραφικών και φαινοτυπικών χαρακτηριστικών ασθενών με ΙΦΠΕ στη ΒΔ Ελλάδα, με έμφαση στον ενδοοικογενειακό επιπολασμό και τη συσχέτισή του με γεωγραφικά και εθνοτικά χαρακτηριστικά.

Υλικό και Μέθοδος: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη βασισμένη σε δεδομένα από ιατρικά αρχεία. Συλλέχθηκαν πληροφορίες για το φύλο, την εθνοτική/γεωγραφική καταγωγή, τον τύπο ΙΦΠΕ (ΕΚ, NC, ΑΚ) και την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού. Η στατιστική ανάλυση (IBM SPSS Statistics 27.0) περιέλαβε περιγραφικά στατιστικά, χ^2 -τεστ και μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση.

Αποτελέσματα: Η πλειονότητα των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό ανέφερε συγγενείς πρώτου βαθμού με ΙΦΠΕ, με υψηλή συμφωνία τύπου ΙΦΠΕ εντός των οικογενειών. Το γεωγραφικό διαμέρισμα καταγωγής αναδείχθηκε σημαντικός παράγοντας, ενώ δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με το φύλο, τον τύπο ΙΦΠΕ ή τον τόπο διαμονής.

Συμπεράσματα: Η μελέτη ανέδειξε τον ρόλο του ενδοοικογενειακού επιπολασμού και της γεωγραφικής κατανομής στις ΙΦΠΕ, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη εξατομικευμένων στρατηγικών πρόληψης και παρακολούθησης.

Abstract

Introduction: Inflammatory Bowel Disease (IBD), encompassing Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is a chronic, multifactorial disorder with a rising global incidence. The intrafamilial clustering of IBD, alongside geographic and ethnic variations in its distribution, underscores the role of genetic predisposition and local environmental factors in its pathogenesis.

Aim: This dissertation aimed to describe and analyze the demographic and phenotypic features of IBD patients in Northwestern Greece, with a focus on the frequency and patterns of intrafamilial clustering and the association of disease type with geographic and ethnic factors.

Materials and Methods: This was a retrospective study based on data collected from medical records. Information on sex, ethnic and geographic origin, IBD type (UC, CD, IBDU), and family history was gathered. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics (version 27.0), incorporating descriptive statistics, chi-square tests, and univariate logistic regression to explore associations with intrafamilial clustering.

Results: Most patients with a family history of IBD reported first-degree relatives with the disease, with high concordance for IBD type within families. Geographic origin was identified as a significant factor, while no significant associations with sex, disease type, or place of residence were observed.

Conclusions: The findings highlight the role of intrafamilial clustering and geographic patterns in the manifestation of IBD, emphasizing the need for further research to deepen our understanding of genetic and environmental interactions and to inform targeted prevention and monitoring strategies.

Βιβλιογραφία

1. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019 Jan 1;94(1):155–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>
2. de Souza HSP. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: today and tomorrow. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(4):222–9.
3. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(7):390–407.
4. Li D, Liu Z, Fan X, Zhao T, Wen D, Huang X, et al. Lactic Acid Bacteria–Gut–Microbiota-Mediated Intervention towards Inflammatory Bowel Disease. Vol. 12, *Microorganisms*. 2024.
5. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP, Sandborn WJ, Vatn MH, et al. Indeterminate colitis: a review of the concept—what's in a name? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):850–7.
6. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. *Surg Clin*. 2019;99(6):1051–62.
7. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–17.
8. Halfvarson J. Genetic epidemiology of inflammatory bowel disease, early twin and family studies. *Mol Genet Inflamm Bowel Dis*. 2019;25–45.
9. Kirsner JB. The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 1995 Feb 1;1(1):2–26. Available from: <https://doi.org/10.1097/00054725-199503000-00002>
10. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *Med Times Gaz*. 1859;2(2):264–5.
11. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(5):341–8.
12. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. REGIONAL ILEITIS: A PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1932 Oct 15;99(16):1323–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1932.02740680019005>
13. Colles A. Practical observations upon certain diseases of intestines, colon and rectum. *Dublin Hosp Reports*. 1830;5:131.
14. Combe C, Saunders W. A singular case of stricture and thickening of the ileum. *Med Trans R Coll Physicians London*. 1813;4:16–21.
15. Κατσάνος, Κ., Αλμπάνη, Ε. Ν., Σαρίδη, Μ., Λιανός, Γ., & Μπακάσης Α. Θέματα Γαστρεντερολογίας και Ηπατολογίας. In: Χριστοδούλου Δ, editor. *NEON*; 2020. p. 151–82.
16. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313–21.
17. Chen X, Xiang X, Xia W, Li X, Wang S, Ye S, et al. Evolving trends and burden of inflammatory bowel disease in Asia, 1990–2019: A comprehensive analysis based on the global burden of disease study. *J Epidemiol Glob Health*. 2023;13(4):725–39.
18. Mosli M, Alawadhi S, Hasan F, Abou Rached A, Sanai F, Danese S. Incidence, prevalence, and clinical epidemiology of inflammatory bowel disease in the Arab world: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Intest Dis*. 2021;6(3):123–31.

19. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;18(2):304–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356519306688>
20. Watermeyer G, Katsidzira L, Setshedi M, Devani S, Mudombi W, Kassianides C. Inflammatory bowel disease in sub-Saharan Africa: epidemiology, risk factors, and challenges in diagnosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(10):952–61.
21. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56–66.
22. Kwak MS, Cha JM, Lee HH, Choi YS, Seo SI, Ko KJ, et al. Emerging trends of inflammatory bowel disease in South Korea: a nationwide population-based study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(6):1018–26.
23. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr*. 2023;10:1103713.
24. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78.
25. Molodecky NA, Soon S, 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(1):46–54.
26. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
27. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023;13(3):e065186.
28. Sharara AI, Al Awadhi S, Alharbi O, Al Dhahab H, Mounir M, Salese L, et al. Epidemiology, disease burden, and treatment challenges of ulcerative colitis in Africa and the Middle East. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(9):883–97.
29. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1345–53.
30. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):290–8.
31. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, Montgomery SM, Orholm M, Tysk C, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(10):925–33.
32. Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(3):525–39.
33. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205–17.
34. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial

- empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993;34(4):517–24.
35. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2006;12(23):3668.
 36. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(7):968–76.
 37. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448(7152):427–34.
 38. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TIA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991;324(2):84–8.
 39. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(1):91.
 40. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599–603.
 41. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 2017. p. 1088–103.
 42. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119–24.
 43. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science (80-)*. 2012;336(6086):1268–73.
 44. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11:1–10.
 45. Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2017;152(2):327–39.
 46. Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(9):607–13.
 47. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2010;105(12):2687–92.
 48. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):345–51.
 49. Kosmidou M, Karavasili NT, Saridi M, Skamnelos A, Kavvadias A, Batistatou A, et al. *Clostridium Difficile* Infection in Patients Impact Suspected Cytomegalovirus Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Mater Sociomed*. 2020;32(1):41.
 50. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(3):481–96.
 51. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 2006. p. 1462–71.

52. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996;110(2):424–31.
53. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2011;106(4):563–73.
54. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(5):776–84.
55. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2010;105(10):2195–201.
56. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2013;108(4):478–98.
57. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011;3(10):858–76.
58. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ Br Med J*. 1989;299(6710):1259.
59. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347(12):911–20.
60. Timm S, Svanes C, Janson C, Sigsgaard T, Johannessen A, Gislason T, et al. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:429–37.
61. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, Mutius E von, Koletzko S, et al. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics*. 2007;120(2):354–61.
62. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2006;101(5):993–1002.
63. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2009;155(3):421–6.
64. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):857–62.
65. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2010;105(9):1994–2002.
66. Taylor SE. Mechanisms linking early life stress to adult health outcomes. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(19):8507–12.
67. Gomez-Gil E, Vidal A, Panes J, Jaen J, Peri JM, Fernandez-Egea E, et al. Relationship between patient's subjective stress perception and the course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(7):411–6.
68. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet*. 2024;403(10432):1177–91.
69. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741–55.

70. Herren R, Geva-Zatorsky N. Spatial features of skip lesions in Crohn's disease. *Trends Immunol.* 2024;
71. Giulia R, Siew CN, Kotze PG, Marjorie A, Remo P, Antonino S, et al. Crohn's disease (Primer). *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1).
72. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1430–8.
73. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis—how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(5):614–20.
74. Wenzl HH. Diarrhea in chronic inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(3):651–75.
75. Nóbrega VG, SILVA IN de N, Brito BS, Silva J, SILVA MCM da, Santana GO. The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(03):290–5.
76. Nolan JD, Johnston IM, Pattni SS, Dew T, Orchard TR, Walters JRF. Diarrhea in Crohn's disease: investigating the role of the ileal hormone fibroblast growth factor 19. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(2):125–31.
77. Mena-Bares LM, Benitez-Cantero JM, Iglesias-Flores E, Gros-Alcalde B, Moreno-Ortega E, Maza-Muret FR, et al. Bile acid malabsorption in patients with chronic diarrhea and Crohn's disease. *Rev Esp Enfermadades Dig.* 2019;111(1):40–5.
78. Wójcik B, Loga K, Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, Padysz M, Wiśniewska-Jarosińska M. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterol Rev Gastroenterol.* 2016;11(3):218–21.
79. Srinath AI, Walter C, Newara MC, Szigethy EM. Pain management in patients with inflammatory bowel disease: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5(5):339–57.
80. Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(5):778–88.
81. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr.* 2013;32(6):904–10.
82. Elsherif Y, Alexakis C, Mendall M. Determinants of weight loss prior to diagnosis in inflammatory bowel disease: a retrospective observational study. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014(1):762191.
83. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2005;19:5A-36A.
84. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jun;17(6):1314–21.
85. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern Jr F. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70(3):439–44.
86. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe*

- d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989;30(7):983–9.
87. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505–12.
 88. Tripathi K, Feuerstein JD. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs Context*. 2019;8:212572.
 89. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):343–56.
 90. Juillera P, Grueber MM, Ruetsch R, Santi G, Vuillèmoz M, Michetti P. Positioning biologics in the treatment of IBD: A practical guide – Which mechanism of action for whom? *Curr Res Pharmacol Drug Discov [Internet]*. 2022;3:100104. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590257122000244>
 91. Zenlea T, Peppercorn MA. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(12):3146.
 92. Viazis N, Karamanakis A, Mousourakis K, Christidou A, Fousekis F, Mpakogiannis K, et al. Switching from intravenous to subcutaneous infliximab in patients with immune mediated diseases in clinical remission. *Front Med*. 2025;12:1583401.
 93. Leone S, Samhan-Arias A, Ben-Shachar I, Derieppe M, Dinc F, Grosu I, et al. ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Ulcerative Colitis (UC). Brussels: EFCCA. 2016;21:1–29.
 94. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(10):991–1030.
 95. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1954;2(4884):375.
 96. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1841–5.
 97. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(3):273–84.
 98. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041.
 99. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1660–6.
 100. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*. 2013;145(5):987–95.
 101. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749–53.
 102. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel*

- Dis. 2015 Aug;21(8):1982–92.
103. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2001;96(4):1116–22.
 104. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin*. 2002;31(1):307–27.
 105. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;161(4):1118–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508521033370>
 106. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235.
 107. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585–95.
 108. Annese V. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi J Med Med Sci*. 2019;7(2):66–73.
 109. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228–33.
 110. Beaugerie L, Carrat F, Nahon S, Zeitoun JD, Sabaté JM, Peyrin-Biroulet L, et al. High risk of anal and rectal cancer in patients with anal and/or perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):892–9.
 111. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(2):144–164K.
 112. Dudley M, Kojinkov M, Baraga D, Donnet X, Groß E, Lantzanaki S, et al. ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease (CD). *Eur Crohn's Colitis Organ*. 2016;
 113. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim acta*. 2020;510:556–65.
 114. Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, et al. ASCA, ANCA, ALCA and many more: are they useful in the diagnosis of inflammatory bowel disease? *Dig Dis*. 2016;34(1–2):90–7.
 115. Friedman, S., & Blumberg R. Harrison: Γαστρεντερολογία και Ηπατολογία. In: D. L. Long. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε; 2013. p. 156–75.
 116. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):4014.
 117. Daperno M. Endoscopy in IBD: when and how? *Diagnostics*. 2023;13(22):3423.
 118. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease: diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*. 1987;92(1):181–5.
 119. Skamnelos A, Lazaridis N, Vlachou E, Koukias N, Apostolopoulos P, Murino A, et al. The role of small-bowel endoscopy in inflammatory bowel disease: an updated review on the state-of-the-art in 2021. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(5):599.
 120. Cicero G, Mazziotti S. Crohn's disease at radiological imaging: focus on

- techniques and intestinal tract. *Intest Res.* 2021;19(4):365–78.
121. Davari M, Keshtkar A, Sajadian ES, Delavari A, Iman R. Safety and effectiveness of MRE in comparison with CTE in diagnosis of adult Crohn's disease. *Med J Islam Repub Iran.* 2019;33:132.
 122. Qiu Y, Mao R, Chen B, Li X, He Y, Zeng Z, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(2):134–46.
 123. El-Assaly H, Mohamed AAB, Mustafa HAAF. Could ultrasound alone substitute MR imaging in evaluation of Crohn's disease complications? *Egypt J Radiol Nucl Med [Internet].* 2024;55(1):170. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43055-024-01343-7>
 124. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohn's Colitis.* 2020;14(1):4–22.
 125. Argollo M, Fiorino G, Hindryckx P, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *J Autoimmun.* 2017;85:103–16.
 126. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* 2015;110(9):1324–38.
 127. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570–83.
 128. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohn's Colitis.* 2024;18(10):1531–55.
 129. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* 2019;114(3):384–413.
 130. Sandborn WJ, Hanauer SB. The pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(1):29–42.
 131. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, De la Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6628.
 132. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Reports.* 2011;63(3):629–42.
 133. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical practice. *Front Immunol.* 2021;12:691480.
 134. Ledder O. Antibiotics in inflammatory bowel diseases: do we know what we're doing? *Transl Pediatr.* 2019;8(1):42.
 135. Rabbenou W, Chang S. Medical treatment of pouchitis: a guide for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211023376.
 136. Perencevich M, Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory

- bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):651–64.
137. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: Pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004;2(9):731–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356504003441>
 138. Singh A, Mahajan R, Kedia S, Dutta AK, Anand A, Bernstein CN, et al. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: an update. *Intest Res*. 2022 Jan;20(1):11–30.
 139. Coskun M, Steenholdt C, de Boer NK, Nielsen OH. Pharmacology and optimization of thiopurines and methotrexate in inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:257–74.
 140. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022;399(10342):2200–11.
 141. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699–710.
 142. Grégoire C, Lechanteur C, Briquet A, Baudoux É, Baron F, Louis E, et al. mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):205–21.
 143. Fousekis FS, Mpakogiannis K, Lianos GD, Koukoudis A, Christodoulou DK, Papaconstantinou I, et al. Effectiveness and safety of darvadstrocel in patients with complex perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review. *Ann Gastroenterol*. 2023;37(1):46.
 144. Lowe SC, Sauk JS, Limketkai BN, Kwaan MR. Declining rates of surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(1):211–9.
 145. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: clinical diagnosis and surgical treatment-overview. *Medicina (B Aires)*. 2022;58(5):567.
 146. Kotze PG, Heuthorst L, Lightner AL, Damião AOMC, Bemelman WA. New insights on the surgical management of ulcerative colitis in the 21st century. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(7):679–88.
 147. Meima-van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:1133–45.
 148. Spinelli A, Sacchi M, Bazzi P, Leone N, Danese S, Montorsi M. Laparoscopic Surgery for Recurrent Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012(1):381017.
 149. Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(6):791–803.
 150. Slattery E, Keegan D, Hyland J, O'donoghue D, Mulcahy HE. Surgery, Crohn's disease, and the biological era: has there been an impact? *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):691–3.
 151. Dittrich AE, Sutton RT, Haynes K, Wang H, Fedorak RN, Kroeker KI. Incidence rates for surgery in Crohn's disease have decreased: a population-based time-trend analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(12):1909–16.
 152. Zaman S, Mohamedahmed AYY, Abdelrahman W, Abdalla HE, Wuheb AA, Issa MT, et al. Minimally invasive surgery for inflammatory bowel disease: a

- systematic review and meta-analysis of robotic versus laparoscopic surgical techniques. *J Crohn's Colitis*. 2024;18(8):1342–55.
153. Gunnells D, Cannon J. Robotic surgery in Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021;34(05):286–91.
 154. Hota S, Parascandola S, Smith S, Tampo MM, Amdur R, Obias V. Robotic and laparoscopic surgical techniques in patients with Crohn's disease. *Surg Endosc*. 2021;35:4602–8.
 155. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(2):179–89.
 156. Bohl JL, Sobba K. Indications and options for surgery in ulcerative colitis. *Surg Clin*. 2015;95(6):1211–32.
 157. Gallo G, Kotze PG, Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How? Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2018;32–33:71–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691818300283>
 158. Hata K, Kazama S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka J, et al. Laparoscopic surgery for ulcerative colitis: a review of the literature. *Surg Today*. 2015;45:933–8.
 159. Anderson M, Grucela A. Robotic surgery for ulcerative colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021;34(05):292–6.
 160. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;124(2):521–36.
 161. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2014;27(4):294.
 162. Wawrzyniak M, Scharl M. Genetics and epigenetics of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*. 2018;148(3738):w14671–w14671.
 163. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*. 2013;62(10):1505–10.
 164. El Hadad J, Schreiner P, Vavricka SR, Greuter T. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2024;28(1):27–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40291-023-00678-7>
 165. Kaistha A, Levine J. Inflammatory Bowel Disease: The Classic Gastrointestinal Autoimmune Disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2014;44(11):328–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538544214001096>
 166. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* (80-). 2005;308(5720):385–9.
 167. Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J, Paolucci M, Butler H, Jewell D, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum Mol Genet*. 2005;14(22):3499–506.
 168. McGovern DPB, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1163–76.
 169. Ferguson LR, Shelling AN, Browning BL, Huebner C, Petermann I. Genes, diet and inflammatory bowel disease. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 2007;622(1–2):70–83.
 170. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60(12):1739–53.

171. Riancho JA. Genome-wide association studies (GWAS) in complex diseases: advantages and limitations. *Reumatol Clínica (English Ed)*. 2012;8(2):56–7.
172. Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front Immunol*. 2015;6:551.
173. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603–6.
174. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, Inohara N, Saab L, Tanabe T, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology* [Internet]. 2003;124(1):140–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508503500270>
175. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012 Feb;18(5):412–24.
176. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* (80-). 2006;314(5804):1461–3.
177. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*. 2007;39(2):207–11.
178. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*. 2008;40(8):955–62.
179. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2007;39(7):830–2.
180. Cho JH, Brant SR. Recent Insights Into the Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2011;140(6):1704-1712.e2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508511002009>
181. Ahmad T, Marshall SE, Jewell D. Genetics of inflammatory bowel disease: the role of the HLA complex. *World J Gastroenterol WJG*. 2006;12(23):3628.
182. Waddington CH. The epigenotype. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):10–3.
183. Jenke AC, Zilbauer M. Epigenetics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(6):577–84.
184. Hamilton JP. Epigenetics: principles and practice. *Dig Dis*. 2011;29(2):130–5.
185. Glória L, Cravo M, Pinto A, de Sousa LS, Chaves P, Leitão CN, et al. DNA hypomethylation and proliferative activity are increased in the rectal mucosa of patients with long-standing ulcerative colitis. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc*. 1996;78(11):2300–6.
186. Rapozo DCM, Bernardazzi C, de Souza HSP. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol*. 2017;23(12):2124.
187. Yi JM. DNA methylation change profiling of colorectal disease: screening towards clinical use. *Life*. 2021;11(5):412.
188. Bowman GD, Poirier MG. Post-translational modifications of histones that influence nucleosome dynamics. *Chem Rev*. 2014;115(6):2274–95.
189. Ramos GP, Bamidele AO, Klatt EE, Sagstetter MR, Kurdi AT, Hamdan FH, et al. G9a modulates lipid metabolism in CD4 T cells to regulate intestinal

- inflammation. *Gastroenterology*. 2023;164(2):256–71.
190. Braga-Neto MB, Gaballa JM, Bamidele AO, Sarmiento OF, Svingen P, Gonzalez M, et al. Deregulation of long intergenic non-coding RNAs in CD4+ T cells of lamina propria in Crohn's disease through transcriptome profiling. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):96–109.
 191. Arijis I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2009;58(12):1612–9.
 192. Halloran B, Chang J, Shih DQ, McGovern D, Famulski K, Evaschesen C, et al. Molecular patterns in human ulcerative colitis and correlation with response to infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2353–63.
 193. Park SC, Jeon YT. Genetic studies of inflammatory bowel disease-focusing on Asian patients. *Cells*. 2019;8(5):404.
 194. Chouchana L, Narjoz C, Beaune P, Lorient M, Roblin X. The benefits of pharmacogenetics for improving thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):15–36.
 195. Ye BD, McGovern DPB. Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(10):1091–107.
 196. Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, Singh A, Chen M, Satchwell JB, et al. HLA-DQA1–HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nat Genet*. 2014;46(10):1131–4.
 197. Binder V, Weeke E, Olsen JH, Anthonisen P, Rus P. A genetic study of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1966;1(1):49–56.
 198. KIRSNER JB, Spencer JA. Family occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis. *Ann Intern Med*. 1963;59(2):133–44.
 199. Mařatka Z, Šerá J. Familiar occurrence of ulcerative colitis. *Gastroenterologia*. 1965;103(5):321–5.
 200. Torres J, Gomes C, Jensen CB, Agrawal M, Ribeiro-Mourão F, Jess T, et al. Risk factors for developing inflammatory bowel disease within and across families with a family history of IBD. *J Crohn's Colitis*. 2023;17(1):30–6.
 201. Halfvarson J, Ludvigsson JF, Bresso F, Askling J, Sachs MC, Olén O. Age determines the risk of familial inflammatory bowel disease—a nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(3):491–500.
 202. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2017;31(1):14.
 203. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2015;110(4):564–71.
 204. Bernstein CN, Burchill C, Targownik LE, Singh H, Roos LL. Events within the first year of life, but not the neonatal period, affect risk for later development of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2190–7.
 205. Joossens M, Van Steen K, Branche J, Sendid B, Rutgeerts P, Vasseur F, et al. Familial aggregation and antimicrobial response dose-dependently affect the risk for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(1):58–67.
 206. Olivera PA, Martinez-Lozano H, Leibovitz H, Xue M, Neustaeter A, Espin-Garcia O, et al. Healthy first-degree relatives from multiplex families vs simplex families have higher subclinical intestinal inflammation, a distinct fecal microbial signature, and harbor a higher risk of developing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2025;168(1):99–110.

207. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29(7):990–6.
208. Orholm M, Binder V, Sørensen TIA, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(10):1075–81.
209. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg EVA, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1767–73.
210. Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(4):725–36.
211. Jess T, Riis L, Jespersgaard C, Hougs L, Andersen PS, Orholm MK, et al. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2005;100(11):2486–92.
212. Gordon H, Blad W, Trier Møller F, Orchard T, Steel A, Trevelyan G, et al. UK IBD twin registry: concordance and environmental risk factors of twins with IBD. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2444–50.
213. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. Vol. 17, *Inflammatory bowel diseases*. Oxford University Press Oxford, UK; 2011. p. 1–5.
214. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus E V, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630–49.
215. Andreu M, Márquez L, Domènech E, Gisbert JP, García G V, Marín-Jiménez MJ, et al. Disease severity in familial cases of IBD. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(3):234–9.
216. Cabré E, Mañosa M, García-Sánchez V, Gutiérrez A, Ricart E, Esteve M, et al. Phenotypic concordance in familial inflammatory bowel disease (IBD). Results of a nationwide IBD Spanish database. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul;8(7):654–61.
217. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, Meyer AM De, Vlietinck R, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology-Orlando*. 1996;111(3):597–603.
218. Liava C, Chourmouzi D, Sinakos E, Dimitroulas T, Navrozidou C, Akriviadis E. Prevalence, Clinical Features, and Extraintestinal Manifestations in Patients with Familial Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2025 Apr;70(4):1467–76.
219. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito 2nd JM, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences. *Gastroenterology*. 1996;111(3):573–9.
220. Halme L, Turunen U, Heliö T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(6):692–8.
221. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Vatn MH, Moum B, Group IS. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic

- cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2007;102(9):1955–63.
222. Annese V, Andreoli A, Astegiano M, Campieri M, Caprilli R, Cucchiara S, et al. Clinical features in familial cases of Crohn's disease and ulcerative colitis in Italy: a GISC* study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2001;96(10):2939–45.
 223. Chung SH, Park SJ, Lee HS, Hong SP, Cheon JH, Kim T Il, et al. Similar clinical characteristics of familial and sporadic inflammatory bowel disease in South Korea. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(45):17120.
 224. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, et al. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(9):981–7.
 225. Hwang SW, Kwak MS, Kim WS, Lee JM, Park SH, Lee HS, et al. Influence of a positive family history on the clinical course of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(9):1024–32.
 226. Schiff ER, Frampton M, Semplici F, Bloom SL, McCartney SA, Vega R, et al. A new look at familial risk of inflammatory bowel disease in the Ashkenazi Jewish population. *Dig Dis Sci*. 2018;63:3049–57.
 227. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology*. 1992;102(6):1940–8.
 228. Gupta A, Bopanna S, Kedia S, Yadav DP, Goyal S, Jain S, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in patients with ulcerative colitis. *Intest Res*. 2017;15(3):388.
 229. Afzali A, Cross RK. Racial and ethnic minorities with inflammatory bowel disease in the United States: a systematic review of disease characteristics and differences. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):2023–40.
 230. Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013;9(1):28.
 231. Dassopoulos T, Nguyen GC, Talor MV, Datta LW, Isaacs KL, Lewis JD, et al. NOD2 Mutations and Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies Are Risk Factors for Crohn's Disease in African Americans. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2010;105(2):378–86.
 232. Bernstein CN, El-Gabalawy H, Sargent M, Landers CJ, Rawsthorne P, Elias B, et al. Assessing inflammatory bowel disease-associated antibodies in Caucasian and First Nations cohorts. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2011;25(5):269–73.
 233. Loftus EVJ. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1504–17.
 234. Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L. Gender differences in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2020;101(Suppl. 1):98–104.
 235. 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):690–7.
 236. Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(12):1275–80.
 237. Arias-Loste MT, Castro B, Rivero M, Crespo J. Epidemiology of intrafamilial

- inflammatory bowel disease throughout Europe. *Ann Gastroenterol.* 2012;25(3):188–92.
238. Kyriakos N, Papaefthymiou A, Giakoumis M, Galanopoulos M, Galanis P, Mylonas I, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in young Greek Army male recruits from 2006 to 2018: a 13-year retrospective study from a tertiary center. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb;34(2):153–60.
239. Markopoulos P, Gaki A, Kokkotis G, Chalakatevaki K, Kioulos N, Kitsou V, et al. Temporal Trends in the Use of Biological Agents in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Real-World Data from a Tertiary Inflammatory Bowel Disease Greek Center During a 5-Year Period. *J Clin Med.* 2025;14(4):1357.
240. Freeman HJ. Familial Crohn’s disease in single or multiple first-degree relatives. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(1):9–13.