



**ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ**

---

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Μ. ΤΣΟΛΙΑ**

**ΝΕΥΡΟΓΕΝΗΣ ΑΝΟΡΕΞΙΑ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ  
ΣΤΟΥΣ ΕΦΗΒΟΥΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΜΑΡΙΑΣ Κ. ΚΑΛΤΣΑ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ**

**ΑΘΗΝΑ 2017**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

|                        |                                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Δ. Καφετζής</b>     | <b>Ομότιμος Καθηγητής</b>                       |
| <b>Α. Γαρούφη</b>      | <b>Αναπληρώτρια Καθηγήτρια- Επιβλέπον μέλος</b> |
| <b>Π. Κουκουτσάκης</b> | <b>Επίκουρος Καθηγητής</b>                      |

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

|                              |                                                 |
|------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Δ. Καφετζής</b>           | <b>Ομότιμος Καθηγητής</b>                       |
| <b>Μ. Τσολιά</b>             | <b>Καθηγήτρια- Διευθύντρια ΒΠΠΚ</b>             |
| <b>Χ. Κανακά- Gantenbein</b> | <b>Καθηγήτρια</b>                               |
| <b>Α. Γαρούφη</b>            | <b>Αναπληρώτρια Καθηγήτρια- Επιβλέπον μέλος</b> |
| <b>Π. Κουκουτσάκης</b>       | <b>Επίκουρος Καθηγητής</b>                      |
| <b>Λ. Κόσσυβα</b>            | <b>Επίκουρη Καθηγήτρια</b>                      |
| <b>Α. Τσίτσικα</b>           | <b>Επίκουρη Καθηγήτρια</b>                      |

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....                                               | 5  |
| Στους Γονείς μου .....                                                  | 9  |
| ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....                                                       | 10 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....                                                          | 11 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....                                                      | 13 |
| A. ΝΕΥΡΟΓΕΝΗΣ ΑΝΟΡΕΞΙΑ (NA) - ΑΤΥΠΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (EDNOS).... | 14 |
| A1. Ορισμός.....                                                        | 14 |
| A1.1 Ιστορική αναδρομή .....                                            | 14 |
| A1.2 Διαγνωστικά κριτήρια- ταξινόμηση .....                             | 15 |
| A2. Επιδημιολογία.....                                                  | 18 |
| A3. Αιτιολογία .....                                                    | 20 |
| A3.1. Γενετικοί.....                                                    | 20 |
| A3.2. Βιολογικοί .....                                                  | 21 |
| A3.3. Αναπτυξιακοί .....                                                | 23 |
| A3.4. Ψυχολογικοί.....                                                  | 23 |
| A3.5. Οικογενειακοί .....                                               | 24 |
| A3.6. Κοινωνικο-πολιτισμικοί.....                                       | 25 |
| A4. Κλινική εικόνα .....                                                | 26 |
| A4.1 Αξιολόγηση του ασθενούς με NA ή άτυπη διατροφική διαταραχή .....   | 26 |
| A4.2 Κλινικά σημεία .....                                               | 27 |
| A5. Παρακλινικές εξετάσεις .....                                        | 30 |
| A5.1 Εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα .....                      | 30 |
| A6. Διαφορική διάγνωση .....                                            | 30 |
| A7. Συννοσηρότητα .....                                                 | 32 |
| A8. Θεραπεία .....                                                      | 33 |
| A8.1 Ενδονοσοκομειακή θεραπεία .....                                    | 35 |
| A8.2 Ψυχοθεραπεία .....                                                 | 36 |
| A8.3 Οικογενειακή συμβουλευτική .....                                   | 37 |
| A8.4 Φαρμακοθεραπεία .....                                              | 38 |
| A9. Πορεία και πρόγνωση.....                                            | 39 |
| B. ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ .....                                                     | 41 |
| B1. Ορισμός.....                                                        | 41 |
| B2. Ιστορική αναδρομή .....                                             | 41 |
| B3. Επιδημιολογία.....                                                  | 42 |
| B4. Παθογένεια .....                                                    | 44 |
| B4.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....                                   | 44 |
| B4.2 Ανοσολογικοί παράγοντες .....                                      | 45 |
| B4.3 Γενετικοί παράγοντες.....                                          | 46 |
| B5. Κλινική εικόνα .....                                                | 48 |
| B6. Διάγνωση .....                                                      | 50 |
| B6.1. Ορολογικές δοκιμασίες.....                                        | 50 |
| B6.2 Γενετικές δοκιμασίες.....                                          | 51 |
| B6.3 Βιοψία λεπτού εντέρου.....                                         | 52 |
| B7. Θεραπεία.....                                                       | 53 |
| B7.1. Συμμόρφωση και παρακολούθηση.....                                 | 55 |

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| B7.2. Επιμονή συμπτωμάτων- αδυναμία συμμόρφωσης .....     | 55 |
| B7.3. Επιπλοκές .....                                     | 56 |
| B8. Πρόγνωση .....                                        | 57 |
| Γ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ..... | 58 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....                                        | 62 |
| A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....                               | 63 |
| B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....                            | 64 |
| Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....                                     | 67 |
| Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....                                         | 77 |
| Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ .....                             | 83 |
| Ζ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....                                         | 84 |
| Η. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....                                 | 86 |
| Θ. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....                                   | 87 |
| Ι. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....                                     | 89 |

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΚΑΛΤΣΑ ΜΑΡΙΑ**

#### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

**ΟΝΟΜΑ:** Καλτσά  
**ΕΠΩΝΥΜΟ:** Μαρία  
**ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:** Κωνσταντίνος  
**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** 27-09-1982  
**ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** Αθήνα  
**ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:** Άγαμη  
**ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ:** Ελληνική  
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:** Σαράντα Εκκλησιών 17, Νέα Σμύρνη  
**ΠΟΛΗ:** Αθήνα  
**ΤΗΛΕΦΩΝΟ:** 6944435166  
**E-MAIL:** kaltsamaria@yahoo.com  
**ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ:** 17124

#### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

- **2000:** Απόφοιτος Λεοντείου Σχολής Νέας Σμύρνης, βαθμός "Άριστα".
- **2001-2007:** Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, βαθμός "Λίαν Καλώς".
- **2007:** Άδεια άσκησης επαγγέλματος, Νομαρχία Αθηνών.
- **2015:** Τίτλος της ιατρικής ειδικότητας της Παιδιατρικής

#### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:**

- **Οκτώβρης 2007 – Ιούνιος 2010:**  
Εργασία στα ΙΕΚ ΔΟΜΗ και ΑΚΜΗ ως καθηγήτρια στα τμήματα φυσικοθεραπείας, αισθητικής και βοηθών φαρμακείου υπεύθυνη των μαθημάτων ανατομίας, νοσολογίας, χειρουργικής, νευρολογίας, γηριατρικής, δερματολογίας, βιοχημείας, βιολογίας, ορθοπαιδικής, παθολογίας, παιδιατρικής, τραυματολογίας, αθλητιατρικής καθώς και πρώτες βοήθειες. Τα έτη 2008 και 2009 βραβεύτηκα από το ΙΕΚ ΔΟΜΗ ως η καθηγήτρια του έτους σύμφωνα με τις προτιμήσεις των σπουδαστών.
- **Νοέμβρης 2007 – Σεπτέμβρης 2010:**

Επιστημονική Συνεργάτιδα Μονάδας Εφηβικής Υγείας «Μ.Ε.Υ.», Β΄ Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών.

- **Σεπτέμβρης 2008 – Σεπτέμβρης 2010:**  
Ιατρός στον διαγνωστικό κέντρο “Ιατρική Διάγνωση” Κυψέλης.
- **05/10/2010 – 08/07/2011:**  
Αγροτική Ιατρός, ΠΙ Βλαχοκερασιάς, Κέντρο Υγείας ‘Αστρους.  
Καθήκοντα: κάλυψη περιφερειακού ιατρείου και κέντρου υγείας καθώς και συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών και εξωτερικών ιατρείων του Γενικού Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια».
- **22/07/2011 – 21/04/2013:**  
Ειδικευόμενη Παιδιατρικής, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας «Κουτλιμπάνειο και Τριανταφύλλειο».
- **10/05/2013 – 10/05/2015:**  
Ειδικευόμενη Παιδιατρικής Β΄ Παιδιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Παν. & Αγλαΐας Κυριακού».
- **Ιανουάριος 2016- σήμερα:**
  - Ιδιωτικό ιατρείο
  - Έως το Μάρτιο 2017: Επιμελητής Α΄ Παιδιατρική κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
  - Επιμελητής, Παιδιατρική κλινική, Μητέρα, Όμιλος Υγεία
  - Επιμελητής, Παιδιατρική Κλινική, Ευρωκλινική Παίδων
  - Ιατρός- Παιδίατρος στο Κέντρο Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ) - ενασχόληση από τον Απρίλιο του 2016 σε δομές φιλοξενίας προσφύγων στην Αττική. Παράλληλα, συμμετοχή σε 3 αποστολές του ΚΕΕΛΠΝΟ στη δομή φιλοξενίας προσφύγων στην Ειδική.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

Διδάκτωρ του Πανεπιστημίου Αθηνών εκπονώντας την διδακτορική μου διατριβή με θέμα «Κοιλιοκάκη και νευρογενής ανορεξία στην εφηβική ηλικία» υπό την εποπτεία της Β΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής «Π. και Α. Κυριακού».

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

Patients with eating disorders showed no signs of coeliac disease before and after nutritional intervention.

**Kaltsa M**, Garoufi A, Tsitsika A, Tsirogianni A, Papasteriades C, Kossiva L. Acta Paediatr. 2015 Feb 26. doi: 10.1111/apa.12985.

Incomplete Kawasaki disease with intermittent fever and retropharyngeal inflammation.

Machaira M, Tsolia M, Constantopoulos I, Garoufi A, **Kaltsa M**, Radiotis A, Georgouli H. Pediatr Infect Dis J. 2012 Apr;31(4):417-8.

Persistent coagulopathy during Escherichia coli sepsis in a previously healthy infant revealed undiagnosed tyrosinaemia type 1.

Georgouli H, Schulpis KH, Michelakaki H, **Kaltsa M**, Sdogou T, Kossiva L. BMJ Case Rep. 2010 Dec 29;2010.

## **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

Celiac disease in adolescents suffering from Anorexia Nervosa.

**Maria Kaltsa**, Maria Kostaki, Artemis Tsitsika, Maria Elia, Louisa Kontara, Eleni Georgouli. 1st Excellence in Pediatrics Highlights 3-6 December 2009, Florence, Italy.

Refractory Iron Deficiency anemia in children. Two case reports.

Kostaki M, **Kaltsa M**, Kontara L, Konstantopoulos I, Georgouli H. 1st Excellence in Pediatrics Highlights 3-6 December 2009, Florence, Italy.

Anorexia Nervosa and Celiac disease in adolescents.

Tsitsika A, **Kaltsa M**, Konstantoulaki E, Tounissidou D, Kritseli H, Freskou A, Tentolouri T, Georgouli H, Kafetzis D. International Association for Adolescent Health 15th European Annual Meeting ,14-15 June 2010, Reykjavik , Iceland .

## **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

Ψυχογενής Ανορεξία και κοιλιοκάκη στους εφήβους.

**Καλτσά Μ**, Κωστάκη Μ, Τσίτσικα Α, Ηλία Μ, Κονταρά Λ, Ελένη Γεωργούλη. 3ο Εντατικό Σεμινάριο Εφηβικής Ιατρικής – 3rd State of The Art Adolescent Medicine Course, 7-9 Μαΐου 2010, Αθήνα.

Παιδιά και έφηβοι με Διατροφικές Διαταραχές.

Τσίτσικα Α, Φιλιπποπούλου Α, **Καλτσά Μ**, Κωνσταντουλάκη Ε, Τουνισσίδου Δ, Κριτσέλη Ε, Φρέσκου Α, Τεντολούρη Δ, Γεωργούλη Ε, Καφετζής Δ. 46<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο , 13 - 15 Ιουνίου 2008, Κέρκυρα.

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ – ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ Η/Υ**

- Αγγλικά (άριστα), Certificate in English, University of Michigan, USA, Certificate in English University of Cambridge.
- Γαλλικά (άριστα), Sorbonne II.
- Γερμανικά (άριστα), Mittelstufe.
- Άριστη χρήση microsoft office, πλοήγηση Internet.



**Στους Γονείς μου**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής κα Αναστασία Γαρούφη για τη συνεχή παρουσία της όλα αυτά τα χρόνια, την επίβλεψη κατά τη διάρκεια της συγγραφής της διδακτορικής διατριβής, την ενθάρρυνση καθώς και την πολύτιμη και καίρια επιστημονική της υποστήριξη τόσο στο σχεδιασμό όσο και στη συγγραφή αυτής της μελέτης. Την ευχαριστώ ακόμη διότι αντιμετώπιζε με ευρηματικότητα και αισιοδοξία τις όποιες προκλήσεις της προσπάθειας αυτής, δίνοντάς μου πάντα λύσεις σε κάθε προβληματισμό μου.

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Ομότιμο Καθηγητή, τ. Διευθυντή της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κο Δημήτριο Καφετζή που ανέλαβε με ενθουσιασμό την υποστήριξη του πονήματός μου. Επιπλέον εκφράζω τις εγκάρδιες ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Διευθύντρια της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κα Μαρίζα Τσολιά που ανέλαβε να συνεχίσει την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής.

Το εργαστηριακό σκέλος της παρούσας διατριβής πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Ανοσολογίας- Ιστοσυμβατότητας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ευαγγελισμός». Θέλω να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου τόσο στην τέως όσο και στη νυν Συντονίστρια Διευθύντρια και Επιστημονική Υπεύθυνη του Εργαστηρίου, κα Χρύσα Παπαστεριάδη και Αλεξάνδρα Τσιρογιάννη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν να συνεργαστώ με την ομάδα τους στο ερευνητικό εργαστήριο, την ουσιαστική συμμετοχή τους στη μελέτη με την επεξεργασία των δειγμάτων και τη διενέργεια του ορολογικού ελέγχου ανίχνευσης της κοιλιοκάκης, χωρίς την πολύτιμη συμβολή των οποίων δεν θα ήταν δυνατή η εκπόνηση και η ολοκλήρωση της διατριβής.

Με ιδιαίτερη συγκίνηση και αγάπη επιθυμώ να αναφερθώ στην αείμνηστη Ελένη Γεωργούλη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής για την ανάθεση σε μένα του θέματος της παρούσας διατριβής. Η αγάπη για τα παιδιά, ο αγώνας της για την ιατρική, την έρευνα και τη δια βίου εκπαίδευση αποτελούν παραδείγματα προς μίμηση που κάθε ιατρός πρέπει να ακολουθεί στη ζωή του. Την ευχαριστώ θερμά που ήμουν μαθήτριά της. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής κα Άρτεμις Τσίτσικα για την πολύτιμη βοήθεια της στη συλλογή του υλικού κατά τη χρονική περίοδο που ήμουν επιστημονική συνεργάτιδα στη Μονάδα Εφηβικής Υγείας «Μ.Ε.Υ.», της Β΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής.

Ευχαριστώ επίσης τα παιδιά και τους γονείς που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου οι οποίοι χωρίς την αμέριστη αγάπη, συμπαράσταση και κατανόηση τους θα ήταν αδύνατο να ολοκληρώσω αυτή μου τη προσπάθεια.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νευρογενής ανορεξία αποτελεί μια σοβαρή ψυχική νόσο, ένα σύνδρομο αυτοεπιβαλλόμενης αστίας. Τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά αυτής θεωρούνται η επιδίωξη διατήρησης του βάρους σώματος κάτω από τα φυσιολογικά όρια για το φύλο, ύψος και την ηλικία του ασθενούς, η ακατανίκητη τάση για απίσχναση μέσω συνειδητής αστίας εξαιτίας του υπερβολικού φόβου για την παχυσαρκία ακόμη και όταν το άτομο είναι κάτισχνο, η υπεραπασχόληση με το βάρος με την υιοθέτηση αυστηρών κριτηρίων επιλογής μόνο τροφών χαμηλής θερμιδικής αξίας καθώς και η αμηνόρροια στις ανορεκτικές γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία.

Οι άτυπες διατροφικές διαταραχές (EDNOS) εκφράζουν παρόμοια συμπτωματολογία με αυτή της νευρογενούς ανορεξίας ή της βουλιμίας, χωρίς ωστόσο να πληρούν τις προϋποθέσεις ενός πλήρους οργανωμένου διατροφικού νοσήματος.

Η αιτιολογία των διαταραχών πρόσληψης τροφής θεωρείται πολυδιάστατη και πολυπαραγοντική. Άλλωστε αποτελούν σύνθετες νόσους οι οποίες διαμορφώνονται από τη συνύπαρξη αλλά και την αλληλεπίδραση συγκεκριμένων βιολογικών, γενετικών, ψυχολογικών, ατομικών καθώς και κοινωνικο- πολιτισμικών παραμέτρων.

Οι διατροφικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από οργανική και ψυχοκοινωνική δυσλειτουργία των πασχόντων και παρουσιάζουν μια προκαθορισμένη πορεία, σοβαρές επιπλοκές που καθιστούν δύσκολη την αντιμετώπιση και επιφυλακτική την πρόγνυσή τους, με τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας (5-6%) από όλες τις ψυχιατρικές νόσους.

Η κοιλιοκάκη είναι μια ανοσολογικού τύπου βλάβη του λεπτού εντέρου που οφείλεται στη δυσανεξία που παρουσιάζει ο ασθενής στη γλουτένη, η οποία αποτελεί τη βασική δομική πρωτεΐνη των σιτηρών και άλλων δημητριακών όπως η σίκαλη, το κριθάρι και η βρώμη. Η βλάβη προκαλείται στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου μέσω αυτοάνοσων μηχανισμών σε γενετικά προδιαθετημένα άτομα μετά την κατανάλωση γλουτένης. Η χρόνια φλεγμονή του λεπτού εντέρου και ιδίως της νήστιδας οδηγεί σε ατροφία των λαχνών, υπερπλασία των κρυπτών του εντερικού βλεννογόνου καθώς και σε διήθηση αυτού από φλεγμονώδη κύτταρα. Η προοδευτική ατροφία του εντερικού βλεννογόνου επάγει τη δυσασπορρόφηση ποικίλων θρεπτικών συστατικών, μετάλλων, ιχνοστοιχείων και βιταμινών με συνέπεια την πρόκληση δυστροφίας.

Η κλινική εικόνα της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων. Αποτελεί κοινή παραδοχή ότι η τυπική προβολή της νόσου που αφορά εντερικές διαταραχές και συμπτώματα δυσασπορρόφησης εμφανίζεται πλέον σε μικρή ποσότητα ασθενών και ότι τα περισσότερα παιδιά και οι έφηβοι διαγιγνώσκονται συνήθως από τις εξωεντερικές εκδηλώσεις ή μπορεί να είναι ασυμπτωματικά. Τα συμπτώματα καθώς και οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις του εντερικού βλεννογόνου των ασθενών με κοιλιοκάκη υποχωρούν άμεσα με τη συμμόρφωση τους σε διατροφή ελεύθερη γλουτένης.

Η συνύπαρξη της κοιλιοκάκης με τις διατροφικές διαταραχές περιγράφεται για πρώτη φορά από τους μελετητές Ferrara και Fontana το 1966. Έκτοτε, πληθώρα κλινικών μελετών τόσο σε εφήβους όσο και σε ενήλικες επισημαίνουν την πιθανή συσχέτιση αυτών των νοσημάτων. Η συνύπαρξη δεν διαφαίνεται παράδοση ή τυχαία. Ποικίλοι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί. Χαρακτηριστικά, η διατροφική νόσος με τη διατροφική πειθαρχία την οποία επιτάσσει δύναται να μιμηθεί την κλινική έκφραση της κοιλιοκάκης με συνέπεια την

καθυστέρηση στη διάγνωση και στη θεραπεία της. Παράλληλα, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι δυνατόν να προβούν σε εκούσια μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής εξαιτίας των οδυνηρών συμπτωμάτων που καθημερινά βιώνουν με συνέπεια την ανάδειξη παράδοξων διατροφικών συμπεριφορών οι οποίες προοιωνίζουν οργανωμένο διατροφικό νόσημα.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερευνά προοπτικά την πιθανή συνύπαρξη της κοιλιοκάκης σε παιδιά και εφήβους με νευρογενή ανορεξία, κατά την οξεία φάση της διατροφικής τους παρεκτροπής όσο και την, μετά από επιτυχή παρέμβαση, καθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών και ανάκτηση του βάρους σώματος. Επιπλέον, αποτελεί τη πρώτη μελέτη που ορίζει με σαφήνεια και ακρίβεια τη ποσότητα γλουτένης (10-15 gr) την οποία πρέπει να καταναλώνει, σε καθημερινή βάση ο ασθενής κατά τη διάρκεια της επανασίτισης προκειμένου να επανελεγχθεί.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **A. ΝΕΥΡΟΓΕΝΗΣ ΑΝΟΡΕΞΙΑ (NA) - ΑΤΥΠΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (EDNOS)**

### **A1. Ορισμός**

Η νευρογενής ανορεξία (NA), η νευρογενής βουλιμία (NB) με τις άτυπες μορφές τους (EDNOS) ορίζουν το φάσμα των διαταραχών πρόσληψης τροφής.

Η NA αποτελεί μια σοβαρή ψυχική νόσο, ένα σύνδρομο αυτοεπιβαλλόμενης ασιτίας. Τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά αυτής θεωρούνται η επιδίωξη διατήρησης του βάρους σώματος κάτω από τα φυσιολογικά όρια για το φύλο, ύψος και την ηλικία με ακατανίκητη την τάση για απίσχναση μέσω συνειδητής ασιτίας εξαιτίας του υπερβολικού φόβου για την παχυσαρκία ακόμη και όταν το άτομο είναι κάτισχνο, η διαταραγμένη αντίληψη της εξωτερικής εικόνας σώματος καθώς και η αμηνόρροια στις ανορεκτικές γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Η προέλευση του όρου «ανορεξία» είναι ελληνική και ορίζεται από το “αν”, δηλαδή πρόθεμα που υποδηλώνει άρνηση και την όρεξη “όρεξις” και ισοδυναμεί με έλλειψη επιθυμίας σίτισης. Η επιλογή ωστόσο των δυο συνθετικών της κλινικής οντότητας είναι μάλλον ανεπιτυχής, δεδομένου ότι η όρεξη δεν προσβάλλεται παρά μόνον στα τελικά στάδια της νόσου, ενώ, αν και θεωρείται ψυχιατρική διαταραχή, η ψυχοπαθολογία της επισκιάζεται από τις κύριες οργανικές συνέπειες του υποσιτισμού (1).

Η NA χαρακτηρίζεται από οργανική και ψυχοκοινωνική δυσλειτουργία των πασχόντων και παρουσιάζει μια προκαθορισμένη πορεία, σοβαρές επιπλοκές που καθιστούν δύσκολη την αντιμετώπιση και επιφυλακτική την πρόγνωσή της, με τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας (5-6%) από όλες τις ψυχιατρικές νόσους (1,2).

Οι άτυπες διατροφικές διαταραχές (EDNOS) εκφράζουν παρόμοια συμπτωματολογία με αυτή της NA ή της NB, χωρίς ωστόσο να πληρούν τις προϋποθέσεις ενός πλήρους οργανωμένου διατροφικού νοσήματος. Επιπλέον, στην κατηγορία αυτή εντάσσονται συνήθως και ασθενείς με παράδοξες διατροφικές πρακτικές και ψυχοδυναμική, οι οποίες ωστόσο διαφοροποιούνται των κριτηρίων της NA και της NB (3,4).

#### **A1.1 Ιστορική αναδρομή**

Η NA δεν αποτελεί μια νέα πάθηση. Περιγραφές κλινικών περιπτώσεων που σχετίζονται με εκούσια μείωση σίτισης περιγράφονται από την αρχαιότητα έως και τον 17<sup>ο</sup> αιώνα. Αναλυτικά, στο Μεσαίωνα αναφέρεται αποδοκιμασία υπερβολικής κατανάλωσης τροφής με παράλληλη θεοποίηση ατόμων οι οποίοι κατόρθωναν να υποσιτίζονται στην προσπάθεια προσομοίωσης στη θεϊκή υπόσταση (αναφορές για ασκητές θρησκευτικών δογμάτων). Η εννοιολογική έκφραση της νόσου τροποποιείται στους χρόνους της Αναγέννησης, όπου η αποστέρηση τροφής συσχετίζεται με ψυχικές νόσους (μανία, σχιζοφρένια, φοβίες), ενώ παύει να αποτελεί μέσο ψυχικής ανάτασης. (5)

Ο Άγγλος ιατρός Morton πρώτος περιγράφει, το 1689, τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου σε δυο γυναίκες ασθενείς οι οποίες παρουσίαζαν άρνηση σίτισης, σοβαρή απίσχναση έως λιμοκτονία, αμηνόρροια καθώς και συνειδητή αποχή από όποια θεραπευτική παρέμβαση (6,7).

Το 1873, η NA αναγνωρίζεται για πρώτη φορά ως ψυχική νόσος και ορίζεται ως «υστερική ανορεξία» από τον Άγγλο ιατρό William Gull και το Γάλλο ψυχίατρο Charles Laseque. Ο δεύτερος διατυπώνει την ελλιπή οικογενειακή συνοχή στην αιτιολογία της

νόσου καθώς οι έφηβες εκούσια αποστρέφονται τη σίτιση ως κύρια έκφραση της ενδοοικογενειακής απόρριψης την οποία βιώνουν (8).

Το 1896, οι παιδίατροι Soltman και Kissel επισημαίνουν τη νόσο στον παιδιατρικό πληθυσμό (9)

Το 1914, ο Morris Simmonds διατυπώνει ότι το αίτιο της ΝΑ είναι αμιγώς οργανικό και αφορά την υποφυσιακή ανεπάρκεια με συνέπεια την ανατροπή της μέχρι τότε ψυχογενούς αιτιολογικής θεώρησης της νόσου. Εντούτοις, η θεώρηση αυτή απορρίπτεται το 1930 από μελετητές οι οποίοι διατυπώνουν ότι η υποφυσιακή διαταραχή είναι απότοκος του υποσιτισμού, δεν αφορά το κύριο γενεσιουργό αίτιο κατά συνέπεια επανακαθιερώνουν τη ψυχογενή ερμηνεία της διαταραχής (10).

Στις επόμενες δεκαετίες, ερευνητές όπως οι Bruch (1966) (11-13), Crisp (1967) (14), Russell (1979) (15) και Minnuchin (16) περιγράφουν την ΝΑ ως «ανυποχώρητη επιδίωξη της ισχύος», αναδεικνύουν την επίδραση της «φοβίας του πάχους» καθώς και της διαταραγμένης εικόνας σώματος στην ψυχοπαθολογία των ασθενών, μελετούν την οικογενειακή δυσλειτουργία σε ανορεκτικούς ασθενείς, συμβάλλουν στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου και εισάγουν τα πρώτα διαγνωστικά κριτήρια και τις μεθοδολογίες θεραπευτικής παρέμβασης. Η ΝΑ αναγνωρίζεται πλέον καθολικά ως διακριτή κλινική οντότητα, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, με σαφή κριτήρια διάγνωσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι ορόσημο στην έρευνα των διαταραχών διατροφής είναι η περιγραφή από τον Russell το 1979 της ΝΒ ως διακριτής κλινικής οντότητας, με κύρια χαρακτηριστικά τα αδηφαγικά επεισόδια, τις συνοδές καθαρκτικές πρακτικές αποφυγής αύξησης του σωματικού βάρους καθώς και το νοσηρό φόβο του πάχους (10,15)

Έκτοτε, οι διαταραχές πρόσληψης τροφής αναγνωρίζονται καθολικά ως διακριτές κλινικές οντότητες με συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια.

## **A1.2 Διαγνωστικά κριτήρια- ταξινόμηση**

Τα διαγνωστικά κριτήρια για τον ταυτοποίηση των ασθενών που πάσχουν από ΝΑ έχουν διατυπωθεί από τα δυο πιο σημαντικά και ευρέως χρησιμοποιούμενα ταξινομικά συστήματα. Συγκεκριμένα, αυτά αφορούν την τέταρτη αναθεωρημένη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου για τις Ψυχικές Διαταραχές (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM-IV) καθώς και τη δέκατη αναθεωρημένη έκδοση της διεθνούς στατιστικής ταξινόμησης νοσημάτων και συναφών προβλημάτων υγείας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10). Αξίζει να σημειωθεί ότι, το ICD-10 κατατάσσει τις διαταραχές πρόσληψης τροφής στα «σύνδρομα συμπεριφοράς που συνδέονται με διαταραχές των φυσιολογικών λειτουργιών και με σωματικούς παράγοντες», σε αντίθεση με το DSM-IV το οποίο τις θεωρεί και κατά συνέπεια τις κατηγοριοποιεί ως ξεχωριστή κλινική οντότητα. Επιπλέον, μόνο το DSM-IV εγχειρίδιο ορίζει την αμιγή και τη βουλιμική ως τις δυο διακριτές κλινικές μορφές της ΝΑ.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΝΑ σύμφωνα με το DSM-IV είναι τα κάτωθι (APA, 1994) (17):

Α). Άρνηση του ατόμου να διατηρήσει το βάρος του σώματος στο επίπεδο, ή πάνω από ένα ελάχιστο φυσιολογικό βάρος για την ηλικία και το ύψος του (π.χ. απώλεια βάρους που οδηγεί στη διατήρηση βάρους σώματος στο 85% κάτω από το αναμενόμενο ή στην αδυναμία να κερδίσει το αναμενόμενο βάρος στη διάρκεια της περιόδου αύξησης που οδηγεί σε βάρος σώματος 85% κάτω από το αναμενόμενο).

Β). Έντονος φόβος του ατόμου ότι θα αυξηθεί το βάρος του ή ότι θα γίνει παχύ, ακόμη και όταν το βάρος του είναι κάτω από το φυσιολογικό.

Γ). Διαταραχή του τρόπου με τον οποίο βιώνεται το βάρος ή το σχήμα, υπέρμετρη επίδραση του βάρους ή του σχήματος του σώματος στην αυτοαξιολόγηση, ή άρνηση της σοβαρότητας του υπάρχοντος χαμηλού βάρους του σώματος.

Δ). Σε γυναίκες μετά την εμμηνарχή, αμηνόρροια δηλαδή απουσία τουλάχιστον τριών διαδοχικών εμμηνορρυσιακών κύκλων.

Όπως προαναφέρθηκε, προσδιορίζονται δύο υπότυποι της ΝΑ:

1). Περιοριστικός τύπος (Αμιγής ΝΑ): κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της ΝΑ το άτομο δεν επιδίδεται συστηματικά σε υπερφαγική συμπεριφορά ή συμπεριφορές κάθαρσης (αυτοπροκαλούμενοι έμετοι, χρήση καθαρτικών και διυρητικών ή υποκλυσμών)

2). Υπερφαγικός ή Καθαρκτικός τύπος (Βουλιμική ΝΑ): κατά τη διάρκεια του επεισοδίου ΝΑ το άτομο επιδίδεται συστηματικά σε υπερφαγική συμπεριφορά ή συμπεριφορές κάθαρσης.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΝΑ κατά ICD-10 είναι τα ακόλουθα (18):

Α). Το σωματικό βάρος παραμένει τουλάχιστον 15% κάτω από το αναμενόμενο ή ο ΔΜΣ είναι  $\leq 17,5 \text{ kg/m}^2$ . Σε ασθενείς προεφηβικής ηλικίας μπορεί να παρατηρείται αδυναμία να επιτευχθεί η προσδοκώμενη για την ηλικία αύξηση του σωματικού βάρους.

Β). Η απώλεια βάρους αυτοπροκαλείται με την αποφυγή «παχυντικών» τροφών. Είναι δυνατόν επίσης να υπάρχουν ένα ή περισσότερα από τα επόμενα: αυτοπροκαλούμενοι έμετοι/κενώσεις με καθαρτικές ουσίες, υπερβολική σωματική άσκηση, χρήση φαρμάκων κατασταλτικών της όρεξης ή/και διουρητικών.

Γ). Υπάρχει παραμόρφωση της εικόνας του σωματικού εγώ υπό τη μορφή ειδικής ψυχοπαθολογίας, κατά την οποία ο φόβος του πάχους επικυριαρχεί ως παρέμβλητη, υπερτιμημένη ιδέα και ο ασθενής επιβάλλει στον εαυτό του χαμηλό επίπεδο σωματικού βάρους.

Δ). Υπάρχει εκτεταμένη ενδοκρινική διαταραχή του υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικού άξονα εκδηλούμενη στις γυναίκες ως αμηνόρροια και στους άνδρες ως απώλεια του σεξουαλικού ενδιαφέροντος και της ικανότητας. Δυνατόν επίσης να υπάρχουν αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης και κορτιζόλης, μεταβολές στον περιφερικό μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών και ανωμαλίες στην έκκριση ινσουλίνης.

Ε). Εάν η έναρξη της ΝΑ τοποθετείται στην προεφηβική ηλικία, η διαδοχή των γεγονότων της ήβης καθυστερεί ή αναστέλλεται, στα κορίτσια οι μαστοί δεν αναπτύσσονται και υπάρχει πρωτογενής αμηνόρροια ενώ στα αγόρια τα γεννητικά όργανα παραμένουν παιδικά. Με την ανάρρωση η ήβη συχνά συμπληρώνεται φυσιολογικά αλλά η εμμηνарχή καθυστερεί.

Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα των ασθενών με άτυπες διατροφικές διαταραχές (Διατροφικές Διαταραχές που δεν ταξινομούνται αλλού- Eating Disorders Not Otherwise Specified- EDNOS) περιλαμβάνουν (3,4):

- 1) συνεχόμενη μείωση και απώπτυση, χωρίς κατάποση μεγάλων ποσοτήτων τροφής
- 2) φυσιολογική έμμηνος ρύση σε ασθενή με ΝΑ η οποία πληρεί τα υπολοιπα κριτήρια αυτής
- 3) διατήρηση φυσιολογικού βάρους σώματος σε ασθενή με ΝΑ ο οποίος πληρεί τα υπόλοιπα κριτήρια αυτής, παρά τη μεγάλη απώλεια βάρους.
- 4) συστηματική χρήση ακατάλληλων περιοριστικών μεθόδων από άτομα φυσιολογικού βάρους σώματος κατόπιν κατανάλωσης μικρών ποσοτήτων φαγητού (αυτοπροκαλούμενοι έμετοι μετά από κατανάλωση δυο γλυκών).



- 5) αδηφαγικά επεισόδια με συνοδούς καθαρκτικές πρακτικές σε συχνότητα μικρότερη από δυο φορές την εβδομάδα ή χρονική διάρκεια μικρότερη από τρεις μήνες, σε ασθενή με NB που πληροί τα υπόλοιπα κριτήρια της νόσου
- 6) επαναλαμβανόμενα επεισόδια αδηφαγίας με απουσία ωστόσο καθαρκτικών συμπεριφορών δηλωτικών της NB.

Η επεισοδιακή υπερφαγία ή αδηφαγική διαταραχή (Binge Eating Disorder- BED) θεωρείται πλέον ξεχωριστή διατροφική νόσος και ορίζεται ως εξής (19):

A) Επαναλαμβανόμενα βουλιμικά επεισόδια (Binge Eating Episode) τα οποία χαρακτηρίζονται από:

- 1) κατανάλωση σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (π.χ δυο ώρες) μεγάλης ποσότητας τροφής, πολύ μεγαλύτερης από αυτή που θα μπορούσε να καταναλώσει φυσιολογικά ένα άτομο στο ίδιο χρονικό διάστημα και κάτω από παρόμοιες συνθήκες και
- 2) αίσθηση απώλειας ελέγχου της κατανάλωσης τροφής κατά τη διάρκεια του επεισοδίου.

B) Επεισόδια αδηφαγίας τα οποία σχετίζονται με τρία τουλάχιστον από τα χαρακτηριστικά που ακολουθούν.

Το άτομο:

- 1) τρώει πιο γρήγορα από το συνηθισμένο ρυθμό κατανάλωσης γεύματος,
- 2) τρώει μέχρι να νιώσει δυσφορία,
- 3) τρώει μεγάλες ποσότητες φαγητού, ενώ δεν πεινά,
- 4) τρώει μόνο του, γιατί νιώθει αμήχανα ως προς την ποσότητα του φαγητού που καταναλώνει και
- 5) αισθάνεται αηδία για τον εαυτό του, κατάθλιψη ή μεγάλες ενοχές μετά το επεισόδιο αδηφαγίας.

Γ). Δυστυχία κατά τη διάρκεια του υπερφαγικού επεισοδίου

Δ). Επεισόδια αδηφαγίας τα οποία συμβαίνουν, κατά μέσο όρο, τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τρεις μήνες.

Ε). Αδηφαγικά επεισόδια τα οποία δεν συνοδεύονται από καθαρκτικές συμπεριφορές και δεν εκδηλώνονται αποκλειστικά σε ασθενείς με NA ή NB.

Το Μάιο του 2013, η πέμπτη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Ένωσης (DSM V) (19,20) σχετικά με την κλινική έκφραση, την επιδημιολογία και τη διάγνωση των διατροφικών διαταραχών δημοσιεύτηκε μετά από μακροχρόνια δημόσια διαβούλευση. Κύριο σκοπό αυτού του εγχειρήματος αποτελεί η αναθεώρηση των ήδη υπαρχόντων διαγνωστικών κριτηρίων των διαταραχών πρόσληψης τροφής (DSM IV), εξαιτίας της διαπίστωσης ελλειμμάτων τόσο στην κλινική χρησιμότητα όσο και στη διαγνωστική ακρίβεια αυτών και της καθολικής ενσωμάτωσης διαφόρων διατροφικών συνδρόμων στην ευρεία κατηγορία των άτυπων διατροφικών διαταραχών. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα DSM V κριτήρια διάγνωσης της NA, η λέξη «άρνηση», όσον αφορά τη διατήρηση του βάρους σώματος κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα καθώς και ο όρος «υπέρμετρος φόβος» πρόσληψης βάρους καταργούνται, ενώ ταυτόχρονα δίνεται έμφαση στις παράδοξες σιτιστικές στάσεις και συμπεριφορές του ανορεκτικού ασθενούς, όπως την καταμέτρηση των θερμίδων αλλά και στην επιλογή τροφών με χαμηλή θερμιδική αξία. Επιπλέον, το κριτήριο της αμηνόρροιας αφαιρείται καθώς δεν αφορά προ-εμμηνορρυσιακά κορίτσια, γυναίκες που λαμβάνουν σκευάσματα αντισύλληψης, εμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς και άντρες οι οποίοι πάσχουν από NA. Παράλληλα, τόσο στον υπερφαγικό όσο και στον καθαρκτικό τύπο της

NA, η διαταραγμένη διατροφική συμπεριφορά του ασθενούς δεν προσδιορίζει το τρέχον επεισόδιο αλλά τους τελευταίους τρεις μήνες της νόσου.

Τέλος, ο όρος “Άτυπες Διατροφικές Διαταραχές» αντικαθίσταται από «Διατροφικές Διαταραχές οι οποίες Δεν Ταξινομούνται Αλλού- Feeding and Eating Conditions Not Elsewhere Classified”, και ορίζονται ως:

- 1) Άτυπη μορφή NA η οποία χαρακτηρίζεται από διατήρηση φυσιολογικού βάρους σώματος, παρά τη μεγάλη απώλεια αυτού, σε ασθενή με NA ο οποίος πληρεί τα υπόλοιπα κριτήριά της.
- 2) Μικρής συχνότητας ή περιορισμένης διάρκειας NB η οποία χαρακτηρίζεται από αδηφαγικά επεισόδια με συνοδές καθαρτικές πρακτικές σε συχνότητα μικρότερη από μία φορά την εβδομάδα και/ ή χρονική διάρκεια μικρότερη από τρεις μήνες, σε ασθενή με NB που πληρεί τα υπόλοιπα κριτήριά της νόσου
- 3) Μικρής συχνότητας ή περιορισμένης διάρκειας αδηφαγική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από υπερφαγικά επεισόδια σε συχνότητα μικρότερη από μία φορά την εβδομάδα και/ ή χρονική διάρκεια μικρότερη από τρεις μήνες, σε ασθενή που, ωστόσο, πληρεί τα υπόλοιπα κριτήριά της.
- 4) Καθαρκτική συμπεριφορά η οποία αφορά την επαναλαμβανόμενη χρήση καθαρτικών μέσων ως κύριο τρόπο ελέγχου του σωματικού βάρους χωρίς την παρουσία αδηφαγικών επεισοδίων. Υπερβολική ενασχόληση με το σχήμα και το βάρος σώματος καθώς και φοβία πρόσληψης βάρους ή παχυσαρκίας.
- 5) Σύνδρομο νυχτερινής υπερφαγίας, το οποίο χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια βραδινής υπερφαγίας, ιδίως μετά τον ύπνο ή μετά το βραδινό γεύμα. Τα επεισόδια αυτά συνοδεύονται από δυσθυμία και διαταραχές στην καθημερινή δραστηριότητα του ασθενούς και δεν αποδίδονται σε εξωγενείς παράγοντες, όπως σε διαταραχές ύπνου ή σε τοπικές κοινωνικές νόρμες.
- 6) Άλλες διατροφικές διαταραχές οι οποίες δεν ταξινομούνται αλλού. Αυτή αποτελεί υπολειμματική κατηγορία η οποία αφορά παθολογικές καταστάσεις σίτισης, οι οποίες, ωστόσο, δεν πληρούν τα κριτήρια οργανωμένης διατροφικής νόσου (19,20).

## A2. Επιδημιολογία

Η NA στις πρώτες δεκαετίες του 20<sup>ου</sup> αιώνα θεωρείται σπάνια νόσος με καταγραφή μόνον μεμονωμένων κλινικών περιπτώσεων. Μετά το 1960, σημειώνεται σημαντική αύξηση της επίπτωσης της, με χρονικό ορόσημο έναρξης την περίοδο της εφηβείας και δικόρυφη καμπύλη έκφρασης τα 14 και 18 έτη.

Ο επιπολασμός της NA στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σύμφωνα με την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία σε 0.5-1% και αφορά 5-8 νέες κλινικές περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος. Όσον αφορά τη φυλετική κατανομή, ο επιπολασμός της εκτιμάται στο 0,5-2% στις γυναίκες με αυξητική δυναμική, ενώ στους άνδρες στο 0,29% (21,22).

Στην Ελλάδα, τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα είναι ελλιπή. Εκτιμάται ότι η NA απαντάται στο 1% των ασθενών που προσέρχονται σε ψυχιατρικό εξωτερικό ιατρείο (23). Σε μια αναδρομική μελέτη της ψυχιατρικής κλινικής του Πανεπιστημίου των Ιωαννίνων η οποία διενεργήθηκε σε 856 εφήβους οι οποίοι διέμεναν στη πόλη, 20 από αυτούς εκδήλωσαν διατροφική διαταραχή και συγκεκριμένα 14 NA και 6 NB. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι ασθενείς αυτοί αντιπροσώπευαν κατά προσέγγιση το 0,2 % του συνολικού αριθμού των ασθενών που εξετάστηκαν στο εξωτερικό ψυχιατρικό ιατρείο. Επιπλέον, μια προοδευτική αύξηση του αριθμού των ασθενών αυτών καταγράφηκε προϊόντος του χρόνου (1982-1990: 5 ασθενείς, 1991-1993: 15 ασθενείς) (24,25).

Οι άτυπες διατροφικές διαταραχές εκφράζουν το 20-60% του συνόλου των διαταραχών πρόσληψης τροφής. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι ποσοστό άνω του 50% εφήβων που προσέρχονται στον παιδίατρο αιτιώμενοι ΝΑ δεν πληρούν στην πραγματικότητα τα κριτήρια αυτής.

Παρόλο που η ΝΑ και οι άτυπες μορφές της εκφράζουν νόσους της εφηβείας, σύγχρονες μελέτες αναφέρουν συχνή έναρξη αυτών στην παιδική ηλικία καθώς και στην πρώιμη ενήλικη ζωή (26). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ΝΑ στον παιδιατρικό πληθυσμό εκδηλώνεται συνήθως άτυπα, γεγονός που δικαιολογεί την αυξημένη συχνότητα υποδιάγνωσης της. Στη μελέτη των Bryant Waugh and Lask, μόνον το 50% του παιδιατρικού πληθυσμού (7-14 ετών) που παραπέμφθηκε σε ειδικευμένο κέντρο διαταραχών πρόσληψης τροφής πληρούσε όλα τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου. Στην κλινική πρακτική, άρνηση λήψης τροφής, συνεχής ενασχόληση με το σωματικό βάρος, ψυχαναγκαστική συμπεριφορά κατά τη διάρκεια γευμάτων, συγκρούσεις αλλά και φοβίες σε σχέση με συγκεκριμένες τροφές χαρακτηρίζουν τόσο τους εφήβους όσο και τους ενήλικες ασθενείς (27).

Όσον αφορά στη φυλετική κατανομή, οι διατροφικές διαταραχές αφορούν κυρίως το γυναικείο φύλο, δεδομένου ότι το 90% των διαγνωσμένων περιπτώσεων είναι γυναίκες. Εξαίρεση αποτελεί η έκφραση αυτών στην πρώτη παιδική ηλικία όπου τα αγόρια εκδηλώνουν ανορεκτική συμπεριφορά πιο συχνά συγκριτικά με τα κορίτσια. Στη σχολική ηλικία η αναλογία των φύλων εξισώνεται, ενώ από την εφηβεία έως και την ενηλικίωση είναι σαφής η υπεροχή των γυναικών συγκριτικά με τους άνδρες ασθενείς (άνδρες/γυναίκες: 1/8 – 1/10). Η διαρκής έκθεση σε εικόνες του τύπου και άλλων μέσων μαζικής ενημέρωσης και ψυχαγωγίας και η ακόλουθη εσωτερίκευση ενός ιδεώδους πρότυπου ισχύτητας, επάγουν έντονη δυσaréσκεια σώματος, υπέρμετρη ενασχόληση με τη διατροφή και το σωματικό βάρος με συνέπεια την πρόκληση διατροφικής νόσου. Τα νοσήματα αυτά απαντώνται άλλωστε πιο συχνά σε άτομα που ασκούν επαγγέλματα τα οποία επιτάσσουν ισχύτητα, παιδισμό στην εμφάνιση ή σε αυτά όπου το βάρος σώματος συσχετίζεται με την επίδοση, όπως για παράδειγμα το μόντλινγκ, το μπαλέτο, ορισμένα αθλήματα (ρυθμική, δρομείς μακρών αποστάσεων) καθώς και επαγγελματίες του θεάματος (χορευτές, παρουσιαστές, ηθοποιοί). Οι άνδρες αποτελούν το 5-10% των ανορεκτικών ασθενών, με κύριους εκφραστές τους αθλητές (παλαιστές, αναβάτες ιππασίας, χορευτές, body builders) καθώς και τους παρουσιαστές θεάματος. Είναι σαφές ότι οι άνδρες επιλέγουν τη δημιουργία ενός καλίγραμμου, μυώδους παρά απισχνασμένου σωματότυπου συγκριτικά με τις γυναίκες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ΝΑ που εκδηλώνεται στα αγόρια κατά τη διάρκεια της εφηβείας υποκρύπτει συχνά σοβαρή ψυχική νόσο όπως ψύχωση ή ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Ακόμη έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εφήβων με διαταραχή ταυτότητας φύλου οι οποίοι εκδηλώνουν ΝΑ (28,29).

Η διεθνής κατανομή των διατροφικών διαταραχών αφορά κυρίως τα αναπτυσσόμενα κράτη της Δύσης, στα οποία η πληθώρα καθώς και η υπερπροσφορά τροφής συνυπάρχει με την εξιδανίκευση ενός λιπόσαρκου σώματος. Σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες επισημαίνουν τη ραγδαία αύξηση αυτών και στις αναπτυσσόμενες χώρες λόγω εισβολής και ταχείας αφομοίωσης του δυτικού ιδεώδους της ισχύτητας του ανθρώπινου σώματος. Άλλωστε, η ορθορεκτική νόρμα επιτάσσεται πλέον τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, με συνέπεια την αναθεώρηση των αξιών και τη διαμόρφωση νέας στάσης ζωής για τα παιδιά και τους εφήβους (28-30).

Σε φυλετικό επίπεδο, οι διατροφικές διαταραχές προσβάλλουν την Καυκάσια φυλή, ενώ εκκολάπτονται στα ανώτερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα. Αναφορικά με το

πολιτισμικό πρίσμα, μελέτες επισημαίνουν την υπεροχή αυτών στους λευκούς συγκριτικά με τους έγχρωμους και τους Ασιάτες. Η διαφοροποίηση αυτή είναι φανερό ότι αποδίδεται σε διαφορετικές αξίες, ιδεώδη και πρότυπα μεταξύ των πολιτισμών. Είναι γεγονός ότι στους έγχρωμους το σώμα με καμπύλες θεωρείται πιο όμορφο και ελκυστικό, με συνέπεια την μειωμένη ενασχόληση με το βάρος και την εικόνα σώματος (31,32).

Χαρακτηριστικός, ωστόσο, θεωρείται ο ρόλος του «επιπολιτισμού», δηλαδή της αφομοίωσης παράδοξων διατροφικών υπερβολών που ενστερνίζεται μια μειονότητα ενός πληθυσμού η οποία μετοικεί από χώρα με χαμηλό σε χώρα με υψηλό επιπολασμό της διατροφικής νόσου. Σε συγκριτική τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία διενεργήθηκε σε δυο ομάδες Ελλήνων εφήβων, (συνολικός αριθμός 3267 έφηβοι), με τη πρώτη ομάδα να διαμένει στα Ιωάννινα και στη Βέροια και τη δεύτερη να αποτελεί γόνους Ελλήνων μεταναστών στο Μόναχο της Γερμανίας η συχνότητα εμφάνισης της NA στην πρώτη ομάδα ήταν 0.41% και 0,35% αντίστοιχα, ενώ στη δεύτερη ήταν 1,10%. Συμπερασματικά, τα ομοεθνή κορίτσια τα οποία διαβιούν σε σύγχρονες εύρωστες δυτικού τύπου κοινωνίες, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν από NA (33).

### **A3. Αιτιολογία**

Η αιτιολογία της NA καθώς και των άτυπων μορφών της θεωρείται πολυδιάστατη και πολυπαραγοντική (34). Οι διατροφικές διαταραχές άλλωστε αποτελούν σύνθετες παθήσεις οι οποίες διαμορφώνονται από τη συνύπαρξη αλλά και την αλληλεπίδραση συγκεκριμένων βιολογικών, γενετικών, ψυχολογικών, ατομικών καθώς και κοινωνικοπολιτισμικών παραμέτρων. Συγκεκριμένα, η έρευνα όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια αυτών των νοσημάτων στρέφεται στην ανάδειξη σαφών εκλυτικών βιολογικών και γενετικών παραγόντων. Παράλληλα, σημαντική κρίνεται η συμβολή ορισμένων περιβαλλοντικών παραγόντων που δρουν στην κοινωνία, στην προσωπικότητα καθώς και στην οικογένεια ασθενών με διατροφική νόσο. Είναι σαφές ότι, το περιβάλλον αλληλεπιδρά με το εγγενές κληροδοτούμενο γενετικό υλικό, διαμορφώνει την προσωπικότητα του ασθενούς και επάγει την πρόκληση διαταραγμένης διατροφικής συμπεριφοράς. Αναλυτικά, οι παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της NA καθώς και των άτυπων μορφών και συμβάλουν στην διαίωνιση τους είναι οι ακόλουθοι (35,36):

#### **A3.1. Γενετικοί**

Η μοριακή γενετική η οποία αναζητά συγκεκριμένους γενετικούς τόπους καθώς και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πρόκλησης των διαταραχών πρόσληψης τροφής προεξάρχει στις σύγχρονες μελέτες. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η NA κληρονομείται καθώς πολλαπλές μελέτες τόσο σε διδύμους όσο και σε βιολογικούς συγγενείς ανορεκτικών ασθενών καταγράφουν υψηλά ποσοστά κληρονομικότητας τα οποία κυμαίνονται από 56-84%. Συγκεκριμένα, η συχνότητα εμφάνισης διατροφικής νόσου σε συγγενείς ασθενών είναι επτά έως είκοσι φορές υψηλότερη σε σύγκριση με οικογένειες με αρνητικό ιστορικό. Επιπλέον, κλινικές συστηματικές μελέτες διδύμων, αναδεικνύουν την παρουσία τους σε ποσοστό 55% των μονοωικών και 10% των διζυγωτικών. Αξίζει να σημειωθεί ότι μελέτες που αφορούν διδύμους παρέχουν πιο αξιόπιστα πορίσματα για τη γενετική συνάφεια των διατροφικών διαταραχών, σε σύγκριση με μελέτες που αφορούν οικογένειες πασχόντων. Είναι φανερό ότι οι μεν πρώτες επικεντρώνονται μόνο στο γενετικό υλικό σε αντίθεση με τις δεύτερες όπου η σύγχρονη επήρεια των περιβαλλοντικών παραγόντων καθιστά δυσχερή την αξιολόγηση (37,38).

Παράλληλα, έφηβοι που πάσχουν από διατροφικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από κοινά ιδιοσυστασιακά και συμπεριφορικά γνωρίσματα τα οποία θεωρούνται γενετικά προσδιορισμένα αφού συνδράμουν στην πρόκληση διατροφικών παρεκτροπών. Συγκεκριμένα, εκφράζουν ιδεοψυχαναγκαστικά διαπροσωπικά χαρακτηριστικά όπως τελειοθρία, χαμηλή αυτοεκτίμηση, εμμονή και υπερβολική ενασχόληση με το βάρος και το σχήμα σώματος τα οποία αθροιστικά με τις σύγχρονες οικογενειακές και κοινωνικές νόρμες πυροδοτούν την έκφραση αυτών (39).

Τα τελευταία έτη, οι κυτταρικές - γενετικές μελέτες που διεξάγονται επικεντρώνονται σε πολυμορφισμούς γονιδίων, τα οποία συσχετίζονται άμεσα με τα κύρια νευροδιαβιβαστικά συστήματα πρόκλησης διαταραχών πρόσληψης τροφής. Χαρακτηριστικά, πολυμορφισμοί οι οποίοι αφορούν γονίδια τα οποία κωδικοποιούν πρωτεϊνικούς υποδοχείς και μεταφορείς της σεροτονίνης, αποτελούν ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες νόσου, δεδομένης της επίδρασης του σεροτονεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος στη ρύθμιση της όρεξης και του θυμικού. Στη διεθνή βιβλιογραφία, μελέτες μοριακής γενετικής ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση των αλληλομόρφων G-1438A και Cys-23-Ser των γονιδίων των υποδοχέων της σεροτονίνης 5-HT<sub>2A</sub> και 5-HT<sub>2C</sub> αντίστοιχα καθώς και του πολυμορφισμού Val66Met του γονιδίου του νευροτροφικού παράγοντα του εγκεφάλου (BDNF) με την πρόκληση της NA περιοριστικού τύπου. Παράλληλα, η ανεύρεση ανορεκτικών ασθενών ομοζυγωτών όσον αφορά τον πολυμορφισμό NETrPR-L4 της περιοχής εκκίνησης του γονιδίου SLC6A2 το οποίο κωδικοποιεί την έκφραση του μεταφορέα της νορεπινεφρίνης ενισχύει τη συμμετοχή του νοραδρενεργικού συστήματος στην πρόκληση της NA περιοριστικού τύπου. Όσον αφορά το ντοπαμινεργικό σύστημα, η ανάδειξη του πολυμορφισμού του γονιδίου του ντοπαμινεργικού υποδοχέα D4 (DRD4) καθώς και του val1158Met πολυμορφισμού του γονιδίου του ενζύμου αποδόμησης της ντοπαμίνης, κατεχολαμινο-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) ενισχύει τη γονιδιακή συμμετοχή στη δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος στη NA. Τέλος, συστηματικές μοριακές αναλύσεις σε οικογένειες ασθενών με NA επισημαίνουν την παρουσία συγκεκριμένων γενετικών τόπων στα χρωμοσώματα 1,3 και 4 οι οποίοι προδιαθέτουν σε ανορεκτική συμπεριφορά. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι σημαντικός αριθμός μελετών δεν επιβεβαιώνει τις παραπάνω γονιδιακές συσχετίσεις. Συμπερασματικά, η κληρονομικότητα των διαταραχών πρόσληψης τροφής θεωρείται πολυγονιδιακή, με ικανό αριθμό γονιδίων να συμβάλει στη διαμόρφωση προνοσηρής προσωπικότητας, να επάγει διαταραχή της λειτουργίας των εγκεφαλικών ρυθμιστικών κέντρων της όρεξης και της διάθεσης και να επιβραδύνει τον ρυθμό μεταβολισμού σε συνθήκες θερμιδικής και ενεργειακής ένδειας (40-43).

### **A3.2. Βιολογικοί**

Κύριος βιολογικός αιτιολογικός παράγοντας που ενοχοποιείται για την πρόκληση των διατροφικών διαταραχών είναι η δυσλειτουργία του υποθαλάμου και συγκεκριμένα η διαταραχή της λειτουργίας ορισμένων νευροδιαβιβαστών όπως της σεροτονίνης, της νορεπινεφρίνης, της ντοπαμίνης, νευροπεπτιδίων όπως του νευροπεπτιδίου Υ (NPY) και του νευροτροφικού παράγοντα του εγκεφάλου (BDNF) και ενδογενών οπιούχων (β-ενδορφίνες, εγκεφαλίνες). Ο υποθάλαμος αποτελεί βασικό ελεγκτή της ενεργειακής ομοιόστασης του οργανισμού, ενώ παράλληλα συμμετέχει στη ρύθμιση της διαδικασίας πρόσληψης τροφής μέσω έκκρισης νευροπεπτιδίων με ορεξιογόνο (NPY, οπιοειδή, γαλανίνη, μελατονίνη, ορεξίνες) αλλά και ανορεξιογόνο (α-MSH, AGRP, CART) δράση (44-46).

Αναλυτικά, η σεροτονίνη θεωρείται ο καλύτερα μελετημένος νευροδιαβιβαστής στις διατροφικές διαταραχές, καθώς ενοχοποιείται για την καταθλιπτική και ιδεοληπτική συμπτωματολογία των ασθενών, ενώ συγχρόνως μετέχει στον καθορισμό της όρεξης και οριοθετεί τη διατροφική συμπεριφορά. Χαρακτηριστικά, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απώλεια της όρεξης μέσω αυτόματης διέγερσης του αισθήματος πληρότητας – κορεσμού, ενώ ταυτόχρονα ευνοεί στερητικές ακραίες διατροφικές νόρμες. Σύγχρονοι ερευνητές αναφέρουν διαταραχή της σεροτονεργικής δραστηριότητας, με μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης στο πλάσμα και στο ΕΝΥ εφήβων όχι μόνο στην οξεία φάση της διατροφικής τους νόσου αλλά και όταν θεωρούνται ελεύθεροι αυτής (47,48).

Επιπλέον, ανορεκτικοί έφηβοι εκφράζουν χαμηλά επίπεδα των νευρομεταβιβαστών, νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη, στο πλάσμα και στο ΕΝΥ. Νευροβιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι αυτά τα νευροπεπτίδια προάγουν την πρόσληψη τροφής μέσω πρόσδεσης σε μετασυναπτικούς υποδοχείς των πυρήνων του υποθαλάμου. Παράλληλα, τα ενδογενή οπιούχα αποτελούν ουσίες οι οποίες εκκρίνονται από το ανθρώπινο σώμα με κύρια δράση την ελάττωση της ουδού του άλγους. Στη ΝΑ τα επίπεδα αυτών αυξάνουν σημαντικά με συνέπεια την πρόκληση ευφορικής διάθεσης η οποία επιτείνει την άρνηση της σίτισης τους (47,49).

Ο νευροτροφικός παράγοντας του εγκεφάλου (BDNF) με κύριες δράσεις τη συναπτογένεση και την νευρωνική ανάπτυξη και διαφοροποίηση, θεωρείται ότι συμμετέχει στον έλεγχο της όρεξης καθώς και στη ρύθμιση του βάρους σώματος. Σύγχρονοι ερευνητές επισημαίνουν ότι ανορεκτικοί ασθενείς εκφράζουν χαμηλά επίπεδα BDNF στον ορό και ότι η παρουσία του πολυμορφισμού Val66Met στο γονίδιο έκφρασης στο χρωμόσωμα 11 επάγει την καταστολή της όρεξης και τη συνοδό απώλεια βάρους (50-52).

Τέλος, όσον αφορά τις νευροενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές που ενοχοποιούνται στην αιτιοπαθογένεια της ΝΑ, η διαταραχή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων θεωρείται απότοκος της δυσλειτουργίας του υποθαλάμου, δεδομένου ότι η εμφάνιση αμηνόρροιας σε αρκετές ανορεκτικές έφηβες εκδηλώνεται προ της εκδήλωσης της νόσου. Είναι φανερό ότι η αμηνόρροια των ασθενών αυτών δεν αποδίδεται στην απώλεια βάρους καθώς και στα χαμηλά επίπεδα γοναδοτρόπων ορμονών λόγω του υποσιτισμού, αλλά σε ανώτερα νευρορρυθμιστικά κέντρα όπως ο υποθάλαμος (53-55). Επίσης, η συμμετοχή της λεπτίνης και της γκρελίνης στην παθοφυσιολογία των διατροφικών διαταραχών αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας τα τελευταία έτη. Η λεπτίνη είναι ορμόνη η οποία παράγεται κυρίως από το λιπώδη ιστό, διεγείρει το αίσθημα πληρότητας- κορεσμού μέσω ανασταλτικής δράσης στο κέντρο ελέγχου της όρεξης στον υποθάλαμο. Η έκκριση λεπτίνης ανευρίσκεται μειωμένη σε ασθενείς με ΝΑ, εξαιτίας του χαμηλού ποσοστού της λιπώδους μάζας τους. Η επανασίτιση αυτών και η πρόσληψη σωματικού βάρους οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης, ωστόσο σε επίπεδα χαμηλότερα από αυτά των υγιών συνομήλικων τους (56). Παράλληλα, η γκρελίνη αποτελεί πεπτιδική ορμόνη, παράγεται στα εντεροενδοκρινικά κύτταρα του στομάχου και επάγει το αίσθημα της πείνας προγευματικά με συνέπεια την αύξηση της πρόσληψης τροφής ενώ παράλληλα συμμετέχει στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης του ανθρώπινου σώματος (57,58).

### **A3.3. Αναπτυξιακοί**

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής εκφράζονται κυρίως στην εφηβεία. Η έναρξη της ήβης σηματοδοτείται από επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης η οποία συνεπάγεται μεταβολές στο βάρος και στο ύψος των εφήβων, στην αναλογία λίπους καθώς και στην οστική μάζα, με παράλληλη ωρίμανση των πρωτογενών και δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Χαρακτηριστικά, οι έφηβοι λαμβάνουν το 20% του τελικού ύψους, το 50% του τελικού βάρους σώματος, με τις έφηβες να αυξάνουν κατά 14% το λιπώδη ιστό και τους έφηβους να διπλασιάζουν την μυϊκή τους μάζα. Η διατροφή οφείλει να ακολουθεί αναλογικά το άλμα αυτό της εφηβικής ανάπτυξης (59,60).

Η σωματική και σεξουαλική ωρίμανση και η συνακόλουθη ταχεία αύξηση του σωματικού λίπους και της μυϊκής μάζας φοβίζουν τον έφηβο, ο οποίος επιχειρεί να καθυστερήσει την έναρξη της ενηλικίωσης μέσω της αποστέρησης τροφής, η οποία εγείρει την έναρξη διατροφικής παρεκτροπής. Ο Arthur Crisp θεωρεί άλλωστε πως η ΝΑ αποτελεί μια μορφή αποτρεπτικής φοβικής διαταραχής, όπου το αντικείμενο φοβίας είναι το σώμα ενήλικα με το ανάλογο βάρος και σχήμα. Συνεπώς, ο έφηβος ο οποίος διαπιστώνει ότι το σώμα του ξεκινά να προσομοιάζει με αυτό του ενήλικα, επιχειρεί να αποτρέψει την ανάπτυξη και να διατηρήσει το σώμα του ως παιδί (61). Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι, από το συνολικό αριθμό των εφήβων που θα ξεκινήσουν δίαιτα κατά τη διάρκεια των εφηβικών χρόνων, μόνον ορισμένοι θα εκδηλώσουν διατροφική διαταραχή, τυπική ή άτυπη. Οι έφηβοι αυτοί, εκφράζουν ισχυρή γονιδιακή προδιάθεση νόσου και διαταραγμένη εικόνα σώματος.

### **A3.4. Ψυχολογικοί**

Η προσωπικότητα των εφήβων που εκδηλώνουν διατροφικές ψυχικές νόσους διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο. Η συνύπαρξη άλλωστε διαταραχών της προσωπικότητας και πρόσληψης τροφής έχει διερευνηθεί αρκετά και σύγχρονοι μελετητές υπογραμμίζουν την παρουσία συγκεκριμένων διαπροσωπικών χαρακτηριστικών στην πρόκληση διατροφικών διαταραχών. Αναλυτικά, η προνοσηρή προσωπικότητα των ανορεκτικών εφήβων χαρακτηρίζεται από συναισθηματική αστάθεια και παράδοση γνωσιακή συγκρότηση. Έφηβοι πάσχοντες από διατροφικές διαταραχές χαρακτηρίζονται συνήθως εσωστρεφείς, ευσυνείδητοι, με υψηλό δείκτη νοημοσύνης, συνεπείς, με δεκτικότητα στις υποδείξεις τρίτων και άριστοι στις σχολικές ή άλλες επιδόσεις. Σύμφωνα με τον Αμερικάνο παιδίατρο Silvermann οι ανορεκτικοί έφηβοι θεωρούνται «παθολογικά συμβατοί», με τις οικογένειες των περισσότερων να επισημαίνουν «τέλεια» προ-νοσηρή συμπεριφορά (62). Ωστόσο, τα πιο καίρια και σταθερά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας τους αποτελούν η τελειοθηρία, η σύγχυση ταυτότητας, το χαμηλό επίπεδο αυτοσεβασμού καθώς και η έκφραση φοβικών, ψυχαναγκαστικών και εμμονικών συμπεριφορών. Συχνά, βιώματα όπως συγκρουσιακές σχέσεις ή αδιαφορία των γονέων, η ορθορεξία της οικογένειας, επικριτικά σχόλια σχετικά με την ποσότητα της τροφής που καταναλώνει αλλά και το σωματικό βάρος, η σωματική και λεκτική κακοποίηση τόσο στο ενδοοικογενειακό όσο και στο ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον καθώς και η κατάχρηση απαγορευτικών ουσιών (φαρμακευτικά σκευάσματα, εξαρτησιογόνες ουσίες-αλκοόλ, ναρκωτικά) πυροδοτούν την έναρξη της ΝΑ και των άτυπων μορφών της (63,64). Αξίζει να σημειωθεί ότι, η έλλειψη αυτονομίας που βιώνουν συχνά οι έφηβοι αυταρχικών, παρεμβατικών οικογενειών, ωθεί στην άκριτη επιβολή αυτο-πειθαρχίας μέσω της υπέρμετρης ενασχόλησης αυτών με το σωματικό βάρος και την καθιέρωση αυστηρών διατροφικών κανονισμών. Άλλωστε, ο αυτό-

επιβαλλόμενος υποσιτισμός θεωρείται εγχείρημα ανάκτησης της αυτοτέλειας καθώς και της αυτοεκτίμησης τους.

Επιπλέον, η τελειοθηρία, κυρίαρχο γνώρισμα των ανορεκτικών ασθενών, παράλληλα με την έλλειψη αυτοσεβασμού και τη δυσαρέσκεια βάρους σώματος, πυροδοτεί την έκφραση αυτών των νόσων. Χαρακτηριστικά, ο ανορεκτικός έφηβος θέτει υπερβολικά υψηλές και συχνά ανέφικτες αξιώσεις, με συνέπεια να αμφισβητεί τις ικανότητες του και να υποαξιολογεί τον εαυτό του. Σύμφωνα με σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα, η τελειομανία αφορά έναν πολυδιάστατο παράγοντα της ψυχοσύνθεσης των ασθενών ο οποίος τεταρτομεύεται σε τελειομανία που στρέφεται προς τον εαυτό, στην πεποίθηση ότι οι άλλοι προσδοκούν την τελειότητα από το άτομο, στην παρουσία του εαυτού στους άλλους ως τέλειου και τέλος στην προσδοκία ότι οι άλλοι πρέπει να είναι τέλειοι. Σύμφωνα με τον McLaren και τους συνεργάτες του, οι τρεις πρώτες παράμετροι της τελειοθηρίας επάγουν την εμφάνιση των διατροφικών διαταραχών. Η χαμηλή αυτοεκτίμηση που εκφράζουν παράλληλα οι ασθενείς δύναται να εκβιάζεται από την τελειομανία που τους δίδει, θέτοντας υψηλούς, συχνά ανεκπλήρωτους, στόχους με υψηλό ποσοστό αποτυχίας (65).

Τέλος, η κατάθλιψη, η κοινωνική φοβία-απόσυρση και το άγχος χαρακτηρίζουν την κλινική έκφραση των διατροφικών διαταραχών. Συγκεκριμένα, οι ανορεκτικοί έφηβοι βιώνουν την ενοχή, την απελπισία, την αναξιότητα, την αδυναμία αυτοσυγκέντρωσης, την έλλειψη φαντασίας, αυθορμητισμού και δυναμικότητας καθώς και συχνά ρηχές διαπροσωπικές και σεξουαλικές σχέσεις. Παράλληλα, η εκδήλωση αγχώδους διαταραχής σχετίζεται αποκλειστικά με ιδεοψυχαναγκασμούς ως προς τη τροφή και την εικόνα τους. Κύρια αγχώδη συμπτώματα αποτελούν η ευερεθιστότητα, οι κρίσεις πανικού, η εκούσια αποφυγή αντιπαραθέσεων καθώς και η αγοραφοβία και η κοινωνική απόσυρση. Οι ασθενείς με αγχώδη διαταραχή συχνά αισθάνονται θυμό σε ενδεχόμενη απώλεια αυτοκυριαρχίας στη σίτιση η οποία τους ωθεί σε λιμοκτονία, προκλητούς εμέτους, λήψη διουρητικών ή καθαρτικών φαρμακευτικών σκευασμάτων ή ακόμη και σε αυτοτραυματισμούς, ως τρόπους αυτοτιμωρίας (66).

### **A3.5. Οικογενειακοί**

Η οικογενειακή δυσλειτουργία θεωρείται ότι συσχετίζεται με την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από διατροφικές διαταραχές. Συγκεκριμένα, η παρουσία ψυχικής νόσου στην οικογένεια, διαταραγμένων ενδοοικογενειακών σχέσεων καθώς και δυσλειτουργικών τρόπων συνδιαλλαγής μεταξύ των μελών της συσχετίζεται με την ανάπτυξη διατροφικής νόσου. Σύμφωνα με τον ερευνητή Minuchin, διακρίνονται τέσσερα συγκεκριμένα δομικά και λειτουργικά πρότυπα οικογενειών σε ασθενή με ΝΑ: το «υπερεμπλεκόμενο», με υπερεμπλοκή των γονέων, εισβολή και άκριτη παρεμβατικότητα στην προσωπική ζωή του ασθενούς και κατάργηση των προσωπικών ορίων, το «αποφευκτικό» με τάση αποφυγής ή χαμηλή ανοχή στη σύγκρουση ή διαφωνία, το «άκαμπτο» με άρνηση αποδοχής οτιδήποτε νέου στη ζωή του ασθενούς και τέλος το «υπερπροστατευτικό» με εμμονική ενασχόληση και φροντίδα αυτού. Οι μητέρες ασθενών περιγράφονται συχνά ως κυριαρχικές, αμφιθυμικές, με υπερενασχόληση με τα παιδιά τους (67,68). Η θεωρία της συναισθηματικής πρόσδεσης, όπως αυτή διατυπώθηκε από την ιατρό Bruch, αφορά την πρώιμη προσκόλληση του παιδιού στη μητέρα, την ευόδωση εξαρτημένης και συγχυτικής σχέσης, με συνέπεια την υποταγή αυτού και την αδυναμία να διαφοροποιηθεί από τη μητρική εικόνα καθώς και να απεμπλακεί από το γονεϊκό έλεγχο. Ο έφηβος αναγνωρίζει αυτή του την ανικανότητα και δεδομένης της ανάγκης του για αυτονομία και αυτοκυριαρχία, στρέφεται προς το σώμα



του και προβαίνει σε διατροφικές υπερβολές σε μια ύστατη προσπάθεια απόλυτου ελέγχου. Οι πατέρες από την άλλη πλευρά, περιγράφονται ως παθητικοί, συχνά αδιάφοροι και αναποτελεσματικοί στη διαχείριση του ανορεκτικού παιδιού τους.

Επιπλέον, οικογένειες οι οποίες χαρακτηρίζονται από ορθορεκτική συμπεριφορά, δηλαδή από εμμονή στις υγιεινές διατροφικές επιλογές, υπερβολική αυστηρότητα καθώς και ενασχόληση στην προετοιμασία του φαγητού με αποκλεισμούς ορισμένων τροφών ιδίως λιπαρών, συμβάλουν στην εκδήλωση ΝΑ καθώς και άτυπης διατροφικής νόσου (69).

Σύγχρονες μελέτες περιγράφουν την παρουσία υψηλών γονεϊκών προσδοκιών σε ασθενείς με διατροφικό νόσημα. Είναι σαφές ότι, όταν παιδιά τα οποία χαρακτηρίζονται από τελειοθρία και χαμηλή αυτοεκτίμηση καλούνται να ανταποκριθούν σε αυξημένες γονεϊκές επιταγές χωρίς την ανάλογη συναισθηματική υποστήριξη και επιβράβευση από αυτούς, δύνανται να εκδηλώσουν διατροφική παρεκτροπή. Άλλωστε, το ανορεκτικό παιδί αισθάνεται ότι αγαπιέται και αναγνωρίζεται μόνον από τα επιτεύγματα του, με το σπουδαιότερο εξ' αυτών, την απόλυτη κυριαρχία επί του σώματος του συνήθως μέσω προσφυγής σε παράδοση διατροφική συμπεριφορά (70).

Τέλος, η παρουσία δυσμενών γεγονότων στη ζωή των οικογενειών των ασθενών θεωρείται, σύμφωνα με τους μελετητές, ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας στην εκδήλωση διατροφικής νόσου. Συγκεκριμένα, σε έρευνες των Nilsson, Speranza και των συνεργατών τους, ο θάνατος ενός μέλους του οικογενειακού περιβάλλοντος, καταγράφεται συχνά στο ατομικό ιστορικό των πάσχοντων και σηματοδοτεί σε πολλούς εξ' αυτών την έναρξη της νόσου. Το διαζύγιο επίσης αποτελεί ισχυρό εκλυτικό παράγοντα της νόσου. Σύμφωνα με διεθνή επιδημιολογικά στοιχεία, οι κόρες διαζευγμένων γονέων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης εξαιτίας της χαμηλής αυτοεκτίμησης καθώς και της συναισθηματικής απόρριψης που βιώνουν μετά το γεγονός (70,71).

### **A3.6. Κοινωνικο-πολιτισμικοί**

Το σύγχρονο κοινωνικο-πολιτισμικό πλαίσιο εξυμνεί το πρότυπο της ισχνότητας, προβάλλει την εξωτερική εμφάνιση ως μέσο κοινωνικής προβολής, αναγνώρισης και προσωπικής επιτυχίας, ενώ παράλληλα υποβαθμίζει προσωπικές αξίες και δυνατότητες. Η δυσαρέσκεια για το σώμα και παράλληλα ο άκριτος καταιγισμός εικόνων από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης ενός εξιδανικευμένου κοινωνικού προτύπου το οποίο προβάλλει καλλίγραμμα, αδύνατο κορμί, ευφυΐα και επαγγελματική καταξίωση ευθύνονται για την εμφάνιση παράδοξων διατροφικών συμπεριφορών. Η έκθεση και η συχνή αδυναμία προσομοίωσης ορισμένων εφήβων στα ουτοπικά αυτά πρότυπα, επάγει συμπεριφορές αυτο-αμφισβήτησης, χαμηλής αυτοεκτίμησης και απαξίωσης του εαυτού και του σώματος και επιφέρει αυστηρές περιοριστικού τύπου δίαιτες με συνέπεια την έκφραση διατροφικού νοσήματος (72,73).

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση στις αναπτυσσόμενες χώρες σε σύγκριση με τις αναπτυσσόμενες. Η προβολή του αδύνατου σώματος ως ιδεώδους προτύπου και η υπέρμετρη ενασχόληση με τη τροφή η οποία βρίσκεται σε αφθονία, ορίζουν το σύγχρονο δυτικό τρόπο ζωής. Επιδημιολογικές μελέτες σε διάφορα αναπτυσσόμενα κράτη του κόσμου επισημαίνουν ελάχιστα περιστατικά διαταραχών πρόσληψης τροφής. Είναι σαφές ότι, η διαφορετικότητα των κοινωνικών αλλά και προσωπικών αξιών και προτύπων συμβάλλει στην εκμηδένιση διατροφικών υπερβολών (73).

## A4. Κλινική εικόνα

### A4.1 Αξιολόγηση του ασθενούς με ΝΑ ή άτυπη διατροφική διαταραχή

Η αξιολόγηση του παιδιού με ΝΑ ή άτυπη διατροφική διαταραχή περιλαμβάνει τη λήψη ενός πλήρους ατομικού ιστορικού σχετικά με το βάρος αλλά και την εικόνα σώματος, τις διατροφικές του συνήθειες, προκειμένου να αποκαλύψει πιθανές παράδοξες διατροφικές συμπεριφορές ή ακόμη και αθέμητα μέσα αποφυγής πρόσληψης βάρους. Άλλωστε, τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά ενός ανορεκτικού ασθενή αποτελούν η αέναη επιδίωξη απώλειας βάρους ακόμη και όταν κυμαίνεται σε πολύ χαμηλά από το φυσιολογικό επίπεδα, η υπεραπασχόληση με το βάρος και η υιοθέτηση αυστηρών κριτηρίων επιλογής μόνο τροφών χαμηλής θερμιδικής αξίας, καθώς και ιδεοληψίες σχετικά με την εμφάνιση του σώματος (1,2,17)

Τα διατροφικά αυτά νοσήματα δεν εκφράζουν στην πραγματικότητα απώλεια της όρεξης αλλά εκούσιο περιορισμό και επιλογή της προσλαμβανόμενης τροφής. Στους ασθενείς αυτούς προεξάρχει ο φόβος του πάχους. Η διαστρεβλωμένη εικόνα σώματος, η αίσθηση δηλαδή ότι είναι παχύσαρκοι ακόμη και όταν είναι κάτισχνοι, τους ωθεί σε ακραίες διατροφικές συμπεριφορές οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυτοεπιβαλλόμενους περιορισμούς σίτισης οι οποίοι οδηγούν προοδευτικά σε λιμοκτονία. Η έναρξη αυτών αφορά συνήθως μια δίαιτα στην προσπάθεια απώλειας λίγων και πιθανόν πράγματι περιττών κιλών. Αυτή η επιθυμία τους αρχικά γίνεται άμεσα αποδεκτή από την οικογένεια και τους συνομιλήκους τους. Η απώλεια βάρους ωστόσο επιφέρει επαρκή ικανοποίηση, την αξιολογούν ως επίτευγμα, με συνέπεια να προσφεύγουν σε εξαντλητικές δίαιτες και να υιοθετούν παράδοξες διατροφικές συμπεριφορές. Συγκεκριμένα, η επιλογή των τροφών καθορίζεται με γνώμονα τη θερμιδική τους αξία, επομένως κατατάσσονται σε «υγιεινές» άρα επιτρεπτές και σε «απαγορευμένες». Ως απαγορευμένες θεωρούνται όσες έχουν υψηλό θερμιδικό δείκτη, συνήθως τα λίπη και οι υδατάνθρακες, καθώς και τροφές όπου ο κύριος τρόπος παρασκευής τους θεωρείται επισφαλής στην αύξηση του βάρους τους (τηγανητά, λαδερά, γλυκά). Με τη χρήση θερμιδομετρητή, οι ασθενείς μετρούν με επιμέλεια τις θερμίδες που προσλαμβάνουν μεταγευματικά και επιχειρούν την ελάχιστη ημερήσια κατανάλωση. Στη προσπάθεια τους να ελέγξουν το σύνολο των θερμίδων που προσλαμβάνουν, επιμελούνται οι ίδιοι την παρασκευή των γευμάτων τους ενώ παράλληλα επιλέγουν να τρώνε απομονωμένοι προκειμένου να αποφεύγουν αρνητικά σχόλια ή παρεμβάσεις από τους οικείους του. Επιπλέον, υιοθετούν συχνά παράδοξες διατροφικές συνήθειες όπως τοποθέτηση τροφίμων σε κρυφά μέρη, κατακερματισμό των γευμάτων καθώς και υπερβολική καθυστέρηση στην ολοκλήρωση τους, τις οποίες είτε αρνούνται ή αποκρύπτουν, όταν ερωτηθούν. Άλλωστε, διέπονται από μυστικοπάθεια όσον αφορά τις διατροφικές τους υπερβολές και αρνούνται την αναγνώριση της νόσου ακόμη και σε πρόδηλα συμπτώματα υποσιτισμού ή ασιτίας (νοσοαγνωσία) (74,75).

Η εντατική αθλητική δραστηριότητα, συχνή σε εφήβους με διατροφική διαταραχή, αποτελεί εναλλακτικό τρόπο διατήρησης χαμηλού βάρους σώματος καθώς και αποκλιμάκωσης της συναισθηματικής φόρτισης που επιβάλλει η διατροφική αποστέρηση. Τα ομαδικά προγράμματα αποκλείονται καθώς προτιμούν να αθλούνται σε ατομικό επίπεδο λόγω της πολύωρης και εντατικής ενασχόλησης η οποία συχνά επιδέχεται επικρίσεις αλλά και λόγω της κοινωνικής απόσυρσης που βιώνουν (76,77).

Η πείνα η οποία απορρέει από το διαρκή περιορισμό της τροφής επάγει την εκδήλωση επεισοδίων υπερφαγίας, κατά τη διάρκεια των οποίων καταναλώνονται με ταχείς ρυθμούς τροφές σε μεγάλες ποσότητες και με υψηλή θερμιδική αξία. Τα επεισόδια αυτά

σηματοδοτούν την ακούσια απώλεια του διατροφικού ελέγχου των ασθενών, τον οποίο ανακτούν μέσω χρήσης αθέμιτων καθαρκτικών πρακτικών. Ο αυτοπροκαλούμενος έμετος θεωρείται ο πλέον συνήθης τρόπος αποκατάστασης του βάρους μετά από ένα υπερφαγικό επεισόδιο καθώς και μετά από μια ασήμαντη διατροφική παρεκτροπή (πολύ μικρή ποσότητα «απαγορευμένης» τροφής) (1,2,75).

Τέλος, η συνύπαρξη δευτερογενών συναισθηματικών διαταραχών επιτείνει τη διατροφική υπερβολή που βιώνουν οι ασθενείς με διατροφική νόσο. Συχνά, εκφράζουν ευερεθιστότητα, άγχος, καταθλιπτικό συναίσθημα, κυκλοθυμία, εμμονές και φοβίες. Η κοινωνική τους ένταξη είναι επιφανειακή και οι διαπροσωπικές σχέσεις περιορισμένες. Βιώνουν την προσωπική και την κοινωνική απόσυρση, αισθάνονται κενοί, ανεπαρκείς, καθώς και ανηδονικοί. Η σχολική επίδοση είναι υψηλή, χωρίς ωστόσο να διέπεται από αυθορμητισμό, φαντασία και δημιουργικότητα. Η συνοσηρότητα άλλωστε των διαταραχών πρόσληψης τροφής με την αγχώδη διαταραχή, τις διαταραχές διάθεσης (κατάθλιψη, δυσθυμία, διπολική διαταραχή) καθώς και προσωπικότητας (ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή) είναι συχνή και τροποποιεί σημαντικά την κλινική έκφραση, τη θεραπευτική διαδικασία και φυσικά την πρόγνωση της νόσου (78,79).

#### **A4.2 Κλινικά σημεία**

Πρωτεύον σημείο στην κλινική αξιολόγηση των ανορεκτικών ασθενών αποτελεί το χαμηλό βάρος σώματος, συνήθως 15 έως και 50% κάτω από το μέσο αναμενόμενο φυσιολογικό βάρος για την ηλικία και το ύψος τους. Εντούτοις, ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από άτυπες διατροφικές διαταραχές, παραπέμπονται συχνά εξαιτίας της σημαντικής απώλειας του σωματικού βάρους, παρόλο που αυτό ανευρίσκεται φυσιολογικό για το ύψος, την ηλικία και το φύλο. Επομένως, σε κάθε ιατρική επίσκεψη, το βάρος και το ύψος του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογούνται και να υπολογίζεται ο δείκτης μάζας σώματος (BMI). Οι ασθενείς με  $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$  χαρακτηρίζονται λιποβαρείς ενώ εκείνοι με  $BMI < 17,5 \text{ kg/m}^2$  θεωρούνται υποψήφιοι για νόσο. Η τυπική κλινική εικόνα ενός ανορεκτικού εφήβου με καχεκτικό σώμα, λιπόσαρκο πρόσωπο, ατροφικούς μαστούς, μύες και απισχνασμένους γλουτούς συχνά σοκάρει και αιχμαλωτίζει το βλέμμα. Το δέρμα αποκαλύπτεται ξηρό, ρυτιδωμένο, με ευθραστότητα ονύχων και παρουσία χνοώδους τρίχωσης τύπου «lanugo» στα άκρα, τη ράχη και την κοιλιακή χώρα. Συχνή είναι η παρουσία τριχόπτωσης με αποχρωματισμό και αποψίλωση της περιοχής του εφηβαίου και των μασχαλών σε προχωρημένα στάδια της διατροφικής νόσου. Επιπλέον, η διάβρωση του οδοντικού σμάλτου με προοδευτική καταστροφή των οδόντων λόγω απασβέστωσης, η παρουσία ουλών στη ράχη των άκρων χειρών καθώς και η υπερτροφία των παρωτίδων αποτελούν σαφείς ενδείξεις αυτοπροκαλούμενων έμετων σε ασθενείς με καθαρκτική συμπεριφορά. Τέλος, χαρακτηριστική θεωρείται η κίτρινη χρώση του δέρματος, λόγω εναπόθεσης καροτενίων. Η υπερκαρωτιναιμία οφείλεται στην επιβράδυνση του βασικού μεταβολικού ρυθμού, απότοκο της υποθρεψίας, η οποία επάγει σημαντική καθυστέρηση στη διάσπαση των καροτενίων στο ήπαρ, καθώς και στην υπέρμετρη κατανάλωση τροφών με χαμηλή θερμιδική αξία και υψηλή περιεκτικότητα σε καροτένια όπως τα καρότα, το σπανάκι και το κολοκύθι (80-82).

Η καρδιολογική εξέταση συχνά αποκαλύπτει ορθοστατική υπόταση λόγω υπογκαιμίας, συνέπεια της αφυδάτωσης που προκαλεί ο υποσιτισμός, βραδυκαρδία εξαιτίας της βραδύτητας του βασικού μεταβολισμού και της ελαττωμένης συγκέντρωσης της θυροξίνης στο αίμα, καρδιακές αρρυθμίες με κυριότερη την παράταση του QT διαστήματος, καθώς και περιφερική κυκλοφορική ανεπάρκεια με χαρακτηριστική την εκδήλωση υποθερμίας και

ακροκυάνωσης. Η παράταση του QT διαστήματος, συσχετίζεται με αυξημένη επικινδυνότητα πρόκλησης κοιλιακής αρρυθμίας και αιφνίδιο θάνατο. Παράλληλα, οι ασθενείς παρουσιάζουν δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις της καρδιάς με συχνότερες τη ελάττωση της καρδιακής μάζας, την πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, ενώ σε προχωρημένα στάδια εκφυλισμό των καρδιακών μυϊκών ινών. Επιπλέον, η υπολευκωματιναιμία συνέπεια του υποσιτισμού, δύναται να προκαλέσει ασυμπτωματική αντιδραστική περικαρδίτιδα. Τέλος, λιγότες είναι οι κλινικές περιπτώσεις ασθενών, όπου η έλλειψη της βιταμίνης B1 και σεληνίου επιφέρουν καρδιακή ανεπάρκεια (83-88).

Όσον αφορά το γαστρεντερικό σύστημα, η υποθρεψία επιφέρει σημαντική μείωση της γαστρικής κένωσης, με κύριες εκδηλώσεις την δυσπεψία, το υποκειμενικό αίσθημα πλήρωσης ακόμη και σε μικρά γεύματα ή αρκετές ώρες μετά το τελευταίο γεύμα, την επιγαστραλγία, τη ναυτία και τις ερυγές. Η καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου αφορά περισσότερο τις στερεές παρά τις υγρές τροφές και συνήθως βελτιώνεται σταδιακά με την μακροχρόνια διατροφική αποκατάσταση. Ωστόσο, αρκετοί ασθενείς δηλώνουν εμμένουσα συμπτωματολογία ακόμη και μετά την ανάρρωση. Ο περισταλτισμός του εντέρου είναι βραδύς με συνέπεια μετεωρισμό κοιλίας, βορβορυγμούς, εμμένουσα δυσκοιλιότητα ή ακόμη και παράδοση διάρροια από υπερχειλίση. Η φυσιολογική κινητικότητα του εντέρου δύναται ακόμη να ανασταλεί σε πάσχοντες με χρόνια χρήση καθαρτικών σκευασμάτων και να συμβάλει στην εκδήλωση παραλυτικού ειλεού ιδίως μετά από αιφνίδια διακοπή τους (89,90).

Η αμηνόρροια, συνήθης ενδοκρινική διαταραχή των ανορεκτικών εφήβων κοριτσιών, αποδίδεται σε ανεπαρκή έκκριση των γοναδοτροπινών λόγω της υποθάλαμο-υποφυσιακής διαταραχής καθώς και της ανεπάρκειας του λιπώδους ιστού. Ο ρυθμός έκκρισης των γοναδοτροπινών θεωρείται προεφηβικός και συνεπάγεται μείωση της έκκρισης των ωοθηκικών ορμονών και διακοπή της εμμήνου ρύσεως. Ανορεκτικές έφηβες με παρατεινόμενη αμηνόρροια (>10-12 μήνες) ή με μεγάλες περιόδους αμηνόρροιας κατά την μακροχρόνια πορεία της νόσου, παρουσιάζουν συχνά σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ελάττωση της ερωτικής επιθυμίας καθώς και υπογονιμότητα στην αναπαραγωγική ηλικία της ζωής τους. Στην υπερηχογραφική απεικόνιση των έσω γεννητικών οργάνων, συνήθη ευρήματα αποτελούν η ρικνή μήτρα και οι ωοθήκες με μικρότερα του φυσιολογικού για την ηλικία ή χωρίς ωοθυλάκια. Επιπλέον, συχνή είναι η κλινική έκφραση υποθυρεοειδισμού με συνοδό μείωση των ενεργών κλασμάτων των θυροειδικών ορμονών, θυροξίνης (T3), τριιωδοθυρονίνης (T4). Η λειτουργική διαταραχή του θυροειδούς αδένα αντανakλά την επιβράδυνση του βασικού μεταβολικού ρυθμού που επιφέρει ο υποσιτισμός. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ανορεκτικοί ασθενείς δεν χρήζουν ορμονικής υποκατάστασης, δεδομένου ότι η επανασίτισή τους επαρκεί για την επανεκκίνηση της θυροειδικής λειτουργίας (91-94).

Ο χρόνιος υποσιτισμός παράλληλα με την οιστρογονική ένδεια και την υπερκορτιζολαιμία συμμετέχουν στην ελάττωση της οστικής μάζας. Οι συχνότερα προσβαλλόμενες περιοχές του σκελετού αφορούν την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης καθώς και τα ισχία. Σύμφωνα με τη σύγχρονη βιβλιογραφία, το 50% των ασθενών που αναζητούν ιατρική φροντίδα πάσχουν ήδη από οστεοπενία. Είναι ενδιαφέρον ότι ακόμη και σε έφηβες οι οποίες υποβάλλονται σε δίαιτες χωρίς ωστόσο να πληρούν αυστηρά τα κριτήρια της διατροφικής νόσου, παρουσιάζεται σημαντικού βαθμού οστεοπενία (95,96).

Ο οστέινος σκελετός προσλαμβάνει και εναποθέτει ασβέστιο κατά την παιδική και εφηβική ηλικία μέχρι τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Συγκεκριμένα, το 35% της οστικής

πυκνότητας αποκτάται τα πρώτα 3 έτη ζωής, εν συνεχεία, από την ηλικία των 4 ετών έως και την έναρξη της εφηβείας το παιδί αποκτά το 20%, ενώ κατά τη διάρκεια έως και την ολοκλήρωση της ενήβωσης επιτυγχάνεται η κορυφαία οστική μάζα. Επομένως, το κορίτσι το οποίο θα εκδηλώσει διατροφική διαταραχή κατά τη διάρκεια της εφηβείας διατρέχει αυξημένο κίνδυνο πρώιμης οστεοπενίας ή και οστεοπόρωσης με ταυτόχρονη εκδήλωση αυτόματων καταγμάτων. Εξάλλου, διεθνείς μελέτες επισημαίνουν ότι ασθενείς με διάρκεια νόσου κατά προσέγγιση τα 6 έτη, παρουσιάζουν ετήσιο ρυθμό παθολογικών καταγμάτων σχεδόν επταπλάσιο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες της ίδιας ηλικίας και φύλου. Στα αρχικά στάδια, κύρια εντόπιση αυτών αποτελούν τα κάτω άκρα και η πύελος, ενώ σε οστεοπορωτικούς ασθενείς τα παθολογικά κατάγματα αφορούν την σπονδυλική στήλη, με συνέπεια καθίζηση των σπονδυλικών σωμάτων, κύφωση και χρόνιο οσφυϊκό άλγος (95-97).

Επιπλέον, αν η αρχική εκδήλωση της διατροφικής διαταραχής αφορά την έναρξη της εφηβείας τότε επιβραδύνεται η έναρξη της ενήβωσης, η αύξηση του ύψους αναστέλλεται με συνέπεια την πρόκληση κοντού αναστήματος (98).

Η οστεοπόρωση, σύμφωνα με τους σύγχρονους μελετητές, αποκαθίσταται στη πλειοψηφία των πάσχοντων σε χρονικό διάστημα 5 ετών μετά την άμεση θεραπευτική παρέμβαση η οποία αφορά ταχεία άρση της υποθρεψίας και έγκαιρη επανεμφάνιση της εμμηνορυσίας. Η αύξηση της οστικής μάζας στην σπονδυλική στήλη συσχετίζεται με την επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσεως, ενώ η αύξηση αυτής στα ισχία αντιστοιχεί σε αύξηση του σωματικού βάρους και ιδιαίτερα του μη λιπώδους ιστού (99,100).

Όσον αφορά την προσβολή του ουροποιητικού συστήματος, οι ασθενείς εκδηλώνουν συχνουρία με συνοδό νυκτουρία, μειωμένη πρόσληψη ύδατος, μειωμένο όγκο ούρων καθώς και νεφρική ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων με συνέπεια τον σχηματισμό λίθων. Η νεφρολιθίαση ευοδώνεται από τα κετονικά σώματα τα οποία παράγονται κατά τη διάρκεια του καταβολισμού του λιπώδους ιστού εξαιτίας της υποθρεψίας. Παράλληλα, σε πάσχοντες από τον καθαρκτικό τύπο της νόσου, η αυξημένη χρήση διουρητικών και καθαρκτικών επιφέρει βαριά νεφρική δυσλειτουργία. Η αιφνίδια διακοπή τους επιφέρει κατακράτηση υγρών, πρόκληση οιδημάτων τα οποία τρομοκρατούν τον ασθενή λόγω της ταχείας αύξησης του όγκου του σώματος με συνέπεια την άμεση επανεκκίνηση αυτών και την διαιώνιση της νόσου (101).

Τέλος, τόσο η ΝΑ όσο και οι άτυπες μορφές επιφέρουν διαταραχές στις νοητικές λειτουργίες του ασθενούς με συνέπεια την πρόκληση κοινωνικής, επαγγελματικής και διαπροσωπικής δυσπραγίας. Αναλυτικά η στέρηση τροφής πυροδοτεί διαταραχές στη συγκέντρωση, στη μνήμη, στην προσοχή και στον ύπνο, προξενεί υπερκινητικότητα, ευερεθιστότητα καθώς και εικόνα οργανικού ψυχοσυνδρόμου εξαιτίας της ένδειας πολλών μετάλλων και βιταμινών (μαγνήσιο, ασβέστιο, φώσφορος, B<sub>12</sub>). Επιπλέον, μειοψηφία ασθενών εκδηλώνει επιληπτικές κρίσεις όπως και εικόνα ψευδοατροφίας του εγκεφάλου με αναστρέψιμη διεύρυνση των υπαραχνοειδών χώρων και των κοιλιών. Από το περιφερικό νευρικό σύστημα, συχνή είναι η παρουσία νευροπάθειας λόγω έλλειψης βιταμίνης B<sub>12</sub> ή πυριδοξίνης με κλινική έκφραση την κατάργηση της επιπολής και της εν τω βάθει αισθητικότητας (102,103).

## **A5. Παρακλινικές εξετάσεις**

### **A5.1 Εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα**

Στα αρχικά στάδια της ΝΑ καθώς και στις άτυπες διατροφικές διαταραχές, τα εργαστηριακά ευρήματα είναι λιγοστά και περιορίζονται στην ήπια πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων και ιδίως των ουδετεροφίλων, στη σιδηροπενική αναιμία καθώς και σε χαμηλές θυροειδικές ορμόνες (T3,T4) με φυσιολογική τη συγκέντρωση της θυροειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Ωστόσο, η εγκατάσταση σοβαρής υποθρεψίας επιφέρει οργανική δυσλειτουργία με συνέπεια την παρουσία στον ορό αυξημένων ηπατικών ενζύμων (SGOT, SGPT), ουρίας, κρεατινίνης, χοληστερόλης όπως και ορμονικές διαταραχές με αύξηση της κορτιζόλης, της προλακτίνης και της αυξητικής ορμόνης. Επιπλέον, συνήθως είναι η εμφάνιση υπογλυκαιμίας και υπολευκωματιναιμίας, όπως επίσης αναιμίας και θρομβοπενίας λόγω έλλειψης βιταμίνης B<sub>12</sub>, φυλλικού οξέος και σπανιότερα χαλκού, καθώς και η οιστρογονική ένδεια υποθαλαμικής αιτιολογίας. Οι έμετοι και η κατάχρηση διουρητικών οδηγούν σε υποχλωραιμική, υποκαλιαϊμική, υπονατρίαϊμική μεταβολική αλκάλωση και σε μεταβολική οξέωση αντίστοιχα. Οι συχνοί έμετοι καθώς και η χρόνια στέρηση ύδατος προκαλούν ελάττωση του κυκλοφορούντος όγκου του αίματος, με συνέπεια την ενεργοποίηση του νεφρικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, με συνέπεια την κατακράτηση νατρίου και ύδατος και τη ταυτόχρονη ανταλλαγή ιόντων υδρογόνου και καλίου τα οποία αποβάλλονται στα ούρα (104).

Στα απεικονιστικά ευρήματα περιλαμβάνονται διάταση του στομάχου και των εντερικών ελίκων στην ακτινογραφία κοιλίας και λιπώδης διήθηση του ήπατος εξαιτίας της υποθρεψίας καθώς και ρικνή μήτρα με ωοθήκες με μικρότερα του φυσιολογικού για την ηλικία της ασθενούς ή ακόμη και χωρίς ωοθυλάκια στο υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας. Το υπερηχογράφημα καρδιάς συνήθως αποκαλύπτει ανώμαλη κινητικότητα της μιτροειδούς βαλβίδας, ατροφία της αριστεράς κοιλίας και διαταραχές αγωγιμότητας με προεξάρχουσα την παράταση του QT διαστήματος λόγω των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Σε ασθενείς ελλιποβαρείς για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη χρήση «δέσμης φωτονίων διπλής ενέργειας» (dual energy x-ray absorptiometry DEXA) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης καθώς και στο αριστερό ισχίο αποκαλύπτει οστεοπενία ή και οστεοπόρωση. Τέλος, σε βαριά υποθρεπτικούς πάσχοντες, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου του εγκεφάλου με αξονική ή μαγνητική τομογραφία δεδομένου του αυξημένου κινδύνου παρουσίας εγκεφαλικής ατροφίας, ελλειμάτων στη λευκή και φαιά ουσία και διεύρυνση των υπαραχνοειδών χώρων και των κοιλιών. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αντίθεση με τις αλλοιώσεις της λευκής ουσίας οι οποίες αποκαθίσταται με την επανασίτιση, οι αλλοιώσεις της φαιάς ουσίας εμμένουν.(103)

### **A6. Διαφορική διάγνωση**

Η διαφορική διάγνωση της ΝΑ και των άτυπων μορφών καθίσταται εξαιρετικά δυσχερής και περίπολοκη, εξαιτίας της νοσοαγνωσίας του ανορεκτικού ασθενούς, της μη αποδοχής της συμπτωματολογίας του, της επιμελούς συγκάλυψης της διαταραγμένης εικόνας σώματος, της μυστικοπάθειας που επιδεικνύει σχετικά με την παράδοση, στερεότυπη διατροφική συμπεριφορά καθώς και τη συστηματική, επίμονη άρνηση του σε οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση. Άλλωστε, δυσαρέσκια για το βάρος σώματος

χαρακτηρίζει την πλειοψηφία των εφήβων κοριτσιών, η οποία ωστόσο δεν σηματοδοτεί την έναρξη μιας διατροφικής παρεκτροπής.

Επομένως, οργανικά νοσήματα τα οποία δύνανται να προκαλέσουν ανορεξία, αδικαιολόγητη απώλεια βάρους καθώς και αμηνόρροια, οφείλουν αρχικά να αποκλειστούν. Τέτοια νοσήματα είναι: κακοήθειες (συχνότερα νεοπλασίες του εγκεφάλου με κύρια εντόπιση στον υποθάλαμο), διαταραχές του ΚΝΣ (διαταραχές υποθαλάμου, κροταφική επιληψία, υποφυσιακή ανεπάρκεια) και του γαστρεντερικού συστήματος (σύνδρομο δυσασπορρόφησης, ΙΦΝΕ-συνήθως νόσος Crohn-, σύνδρομο άνω μεσεντέριας αρτηρίας, αχαλασία οισοφάγου), λοιμώξεις (HIV, φυματίωση), κυστική ίνωση, ενδοκρινοπάθειες (υπερθυροειδισμός, νόσος Addison, ΣΔ, επινεφριδιακή ανεπάρκεια) καθώς επίσης η χρόνια χρήση φαρμάκων όπως τα διουρητικά και τα καθαρτικά. Συγκεκριμένα, οι άτυπες, εξωεντερικές μορφές της νόσου του Crohn καθώς και της κοιλιοκάκης συνήθως μιμούνται συμπτώματα διατροφικών ψυχικών νόσων, τα οποία ωστόσο αφορούν δυσφορία παρά δυσαρέσκεια στη λήψη τροφής. Επιπλέον, εφήβοι οι οποίοι εκδήλωσαν κοιλιοκάκη στην πρώιμη παιδική ηλικία, συχνά αναφέρουν ανορεξία, άρνηση λήψης τροφής καθώς και σημαντική απώλεια βάρους όταν εξαιτίας της επιθυμίας να ομοιάσουν στους συνομηλίκους τους, εθελούσια, διακόπτουν τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Η αχαλασία του οισοφάγου προκαλεί σημαντική απώλεια βάρους εξαιτίας βαριάς υποθρεψίας. Συμπτώματα όπως δυσκαταποσία, δυσφαγία, αίσθημα καύσους και οπισθοστερνικό άλγος συχνά αγνοούνται, υπεραπλουστεύονται ή θεωρούνται άστοχα επιχειρήματα χειραγώγησης του θεραπευτή από τον ασθενή με διατροφική διαταραχή. Τέλος, έφηβοι με υπερθυροειδισμό και ΣΔ τύπου 1 συχνά εμφανίζουν αιφνίδια, ραγδαία απώλεια βάρους. Η συνοδός εκδήλωση ωστόσο ταχυκαρδίας, υπέρτασης και αυξημένης όρεξης στον υπερθυροειδισμό καθώς και πολυφαγίας, πολυουρίας και πολυδιψίας στο ΣΔ τύπου 1 απομακρύνει από τη διάγνωση ενός διατροφικού νοσήματος (105).

Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με οργανικά νοσήματα, συνήθως αναφέρουν κακοδιαθεσία, ανορεξία, καταβολή, εκφράζουν δυσαρέσκεια και ανησυχία όσον αφορά την απώλεια σωματικού βάρους, αναζητούν ιατρική φροντίδα, ενώ η όψη τους αναδεικνύει όψη πάσχοντα. Ένας ενδεδειγμένος κλινικός και παρακλινικός έλεγχος θεωρείται απαραίτητος και ικανός να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει την ύπαρξη αυτών των οργανικών παθήσεων (106-109).

Πλήθος ψυχικών παθήσεων οι οποίες χαρακτηρίζονται από απώλεια βάρους και παράδοση διατροφική συμπεριφορά μιμούνται τη ΝΑ καθώς και τις άτυπες διατροφικές μορφές. Σε αυτές περιλαμβάνονται κυρίως η κατάθλιψη, οι διαταραχές σωματοποίησης, οι φοβίες, η σχιζοφρένεια και οι ιδεοψυχαναγκαστικές διαταραχές προσωπικότητας (στερεότυπες διατροφικές τελετουργίες παρασκευής και κατανάλωσης φαγητού). Συγκεκριμένα, ο ασθενής με καταθλιπτική συνδρομή συνήθως αναφέρει μειωμένη όρεξη σε αντίθεση με τον ασθενή με διατροφική νόσο ο οποίος υποστηρίζει ότι έχει φυσιολογική όρεξη και αισθάνεται πείνα. Άλλωστε, η σχολαστική ενασχόληση με τη θερμιδική αξία καθώς και τον τρόπο παρασκευής των γευμάτων με βασικό αυτοσκοπό την αποφυγή πρόσληψης βάρους, απουσιάζουν σε καταθλιπτικούς ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι άτομα τα οποία πάσχουν από διατροφική διαταραχή συχνά εκδηλώνουν καταθλιπτική συμπτωματολογία σε ποσοστό το οποίο προσεγγίζει ή και υπερβαίνει το 50%. Επομένως κρίνεται απαραίτητη η επαναξιολόγηση της καταθλιπτικής συνδρομής, ως κύριο και μοναδικό αίτιο ή ως συνυπάρχουσα νόσος, μετά την αποκατάσταση του σωματικού του βάρους. (110,111)

Διακυμάνσεις στο σωματικό βάρος, ιδιόρρυθμες σιτιστικές πρακτικές καθώς και καθαρκτική συμπεριφορά συχνά χαρακτηρίζουν τις σωματοποιητικές διαταραχές. Σε αντίθεση με τις διαταραχές πρόσληψης τροφής, η φοβία της παχυσαρκίας, η παρουσία ισχών σωματότυπων καθώς και η χρόνια αμηνόρροια απουσιάζουν από τις σωματόμορφες νόσους.

Όσον αφορά τους ασθενείς με σχιζοειδή προσωπικότητα, σπάνια εκφράζουν παραλήρημα το οποίο σχετίζεται με τη θερμιδική αξία των τροφίμων, ενώ αναφέρουν συχνά παράδοξες συνήθειες καθώς και αίτια άρνησης λήψης τροφής όπως φόβο επικείμενης δηλητηρίασης στα πλαίσια απόπειρας δολοφονίας τους (112).

Τέλος, ιδιαίτερα δυσχερής αποκαλύπτεται η διαφορική διάγνωση του καθαρκτικού τύπου της ΝΑ με την ΝΒ, δεδομένης της όμοιας συμπτωματολογίας καθώς και των κινήτρων των ασθενών. Ειδοποιός διαφορά αποτελεί το φυσιολογικό ή ακόμη και το αυξημένο βάρος σώματος των βουλιμικών ασθενών, με σπάνια απώλεια βάρους μεγαλύτερη από το 15% του μέσου αναμενόμενου για την ηλικία, το φύλο και το ύψος τους (5,105)

### **A7. Συννοσηρότητα**

Οι διατροφικές διαταραχές συχνά συνυπάρχουν με ψυχικά νοσήματα όπως η καταθλιπτική και η αγχώδης διαταραχή καθώς και οι διαταραχές προσωπικότητας. Η συνύπαρξη αυτών τροποποιεί την κλινική εικόνα, τους θεραπευτικούς χειρισμούς και τελικά την πρόγνωση των ανορεκτικών ασθενών. Κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν επίταση της συμπτωματολογίας, μακροχρόνιες συχνά ανεπιτυχείς θεραπευτικές παρεμβάσεις καθώς και δυσμενής πρόγνωση σε ασθενείς με ΝΑ και συνοδό ψυχική διαταραχή (113,114)

Η επίπτωση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής σε ασθενείς με ΝΑ καθώς και των άτυπων διαταραχών είναι υψηλή. Αναλυτικά, το 57% των ανορεκτικών ασθενών με περιοριστικό τύπο και το 66% αυτών με τύπο υπερφαγίας/κάθαρσης ενδέχεται να εκδηλώσουν καταθλιπτικό συναισθήμα. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα τα οποία αφορούν κυρίως οικογενειακές μελέτες, η κατάθλιψη είναι πιο συχνή σε μέλη της οικογένειας πασχόντων από διατροφική διαταραχή σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Η εμπλοκή του νευρομεταβιβαστή σεροτονίνη στην παθογένεια των νόσων αυτών ενισχύει τις θεωρίες συννοσηρότητας. Επιπλέον, ο υποσιτισμός επιφέρει σημαντικές νευροβιοχημικές διαταραχές με την πλειονότητα εξ αυτών να απαντάται και στους καταθλιπτικούς ασθενείς (μειωμένη νοραδρενεργική δραστηριότητα, υπερκορτιζολαιμία, καταστολή της θυροειδικής λειτουργίας). Είναι φανερό ότι τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από κοινή, γενετικά καθοριζόμενη νευροβιολογική προδιάθεση καθώς και ομοιότητα όσον αφορά την παθοφυσιολογία και τα περιβαλλοντικά αίτια τα οποία τις πυροδοτούν και αφορούν το νοσηρό οικογενειακό περιβάλλον, συναισθήματα ενοχής ή και εμμονή σχετικά με τις διαιτητικές συνήθειες και την εικόνα του σώματος (110,111).

Παράλληλα, η διεθνής βιβλιογραφία αναδεικνύει υψηλή συσχέτιση μεταξύ των διατροφικών και των αγχωδών διαταραχών. Η πλειονότητα των ασθενών ενδέχεται να εκδηλώσουν πρώιμα ή συνήθως στην διάρκεια εξέλιξης της νόσου μία ή περισσότερες μορφές αγχώδους διαταραχής. Η πλέον συνήθης μορφή είναι η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (40-60% των ασθενών) και ακολουθεί η κοινωνική φοβία (20% των ασθενών). Όσον αφορά στη μετατραυματική διαταραχή, η αναφορά σωματικής, λεκτικής καθώς και ψυχολογικής κακοποίησης κατά την παιδική ηλικία ενισχύει την επίπτωση αυτής στην πορεία της διατροφικής νόσου. Ενδεικτικά, η μελέτη των Woodrife και Staab επισημαίνει το υψηλότερο ποσοστό μετατραυματικής διαταραχής σε ασθενείς με διαταραχές



πρόσληψης τροφής, δεδομένου ότι αφορά το 50% των ανορεκτικών και το 60% των βουλιμικών ασθενών (115-117).

Διαταραχές της προσωπικότητας εκτιμάται ότι εμφανίζει το 23 έως 80% των ασθενών. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με περιοριστικού τύπου ΝΑ, η ψυχαναγκαστική/καταναγκαστική διαταραχή της προσωπικότητας είναι η συχνότερη και ακολουθεί η αποφευκτική διαταραχή. Αντίθετα, σε ασθενείς με υπερφαγικό /καθαρκτικό τύπο ΝΑ προεξάρχει η μεταιχμιακή διαταραχή της προσωπικότητας. Είναι πρόδηλο ότι ασθενείς με παρορμητική, απρόβλεπτη και εκρηκτική δυναμική εκδηλώνουν κατά κύριο λόγο υπερφαγικά επεισόδια, τα οποία ακολουθούνται από αυτοπροκαλούμενους εμέτους ή χρήση καθαρτικών, ενώ συνήθως είναι και η έκφραση αυτοκτονικού ιδεασμού με επανειλημμένες απόπειρες αυτοκτονίας ή αυτοακρωτηριαστική συμπεριφορά. Εντούτοις, ασθενείς με άκαμπτη, συντηρητική, συχνά τελειοθηρική συμπεριφορά εκφράζουν ιδεοληψίες σχετικά με το «ιδανικό» βάρος και σχήμα σώματος και κατά συνέπεια προσφεύγουν σε παράδοξους διαιτητικούς περιορισμούς και υπερεντατική σωματική δραστηριότητα με αυτοσκοπό τον έλεγχο του βάρους (118).

Τέλος, οι εξαρτήσεις και η συσχέτιση τους με τις διαταραχές πρόσληψης τροφής αποτελούν αντικείμενο έρευνας τα τελευταία έτη. Σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Εθνικό Οργανισμό έναντι των εξαρτησιογόνων ουσιών (National Center on Addiction and Substance Abuse- CASA), περίπου το 50% των ασθενών με διατροφικές διαταραχές δηλώνουν εξάρτηση / κατάχρηση αλκοόλ ή παράνομων ουσιών σε σύγκριση με το 9% του γενικού πληθυσμού, ενώ άνω του 35% των χρηστών αναφέρουν και διατροφική νόσο, ποσοστό υψηλό αναλογικά με την επίπτωση αυτής στο γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με ΝΒ, με καθαρκτικό τύπο ΝΑ καθώς και με αδηφαγική διαταραχή θεωρούνται πιο επιρρεπείς στην κατάχρηση εξαρτησιογόνων ουσιών σε σχέση με αυτούς με περιοριστικό τύπο ΝΑ. Η χρήση της εθιστικής παράνομης ουσίας κοκαΐνης είναι πλέον γνωστή εξαιτίας της διπλής ανορεξιογόνου συμπεριφοράς, δεδομένου ότι καταστέλλει το κέντρο ελέγχου της όρεξης και προκαλεί ψευδή, υποκειμενικό έλεγχο της σίτισης. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι εξαρτήσεις δεν προηγούνται αλλά συνήθως εκδηλώνονται στην πορεία των διατροφικών διαταραχών και επάγουν τη διαιώνιση τους (119).

## **A8. Θεραπεία**

Η θεραπεία της ΝΑ καθώς και των άτυπων διατροφικών διαταραχών είναι μακροχρόνια και πολύπλοκη. Ο παιδίατρος διαδραματίζει καίριο ρόλο στην πρώιμη ανίχνευση και θεραπεία τους. Η έγκαιρη διάγνωση τους σηματοδοτεί την επιτυχή θεραπευτική παρέμβαση η οποία συχνά αναχαιτίζεται εξαιτίας της άρνησης νόσου, της μυστικοπάθειας αλλά και της νοσοαγνωσίας που βιώνουν οι ανορεκτικοί ασθενείς. Το δύσκολο εγχείρημα στη θεραπεία αποτελεί η αναγνώριση της νόσου από τον ίδιο τον ασθενή και ακολούθως της ανάγκης για συνεργασία. Η σθεναρή αντίσταση του πάσχοντος είναι απόλυτα συνυφασμένη με την ιδεοληψία ότι το βάρος όσο και το σχήμα του σώματος του, είναι υγιή και επιθυμητά από τον ίδιο. Η απάρνηση της νόσου παράλληλα με την άρνηση ή άγνοια των οικείων αναφορικά με τη διατροφική νόσο και τους ενδεχόμενους ψυχοσωματικούς κινδύνους που εγκυμονεί, συμβάλλει στην εθελούσια μη αναζήτηση ιατρικής φροντίδας καθώς και στην υποτροπή της (120).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Ψυχιατρικής, η θεραπευτική προσέγγιση του ανορεκτικού ασθενούς οφείλει να είναι αυστηρά εξατομικευμένη και να επιτελείται από πολυμελή διεπιστημονική ομάδα ειδικών, οι οποίοι θα επιχειρήσουν να εστιάσουν στις ιατρικές, ψυχικές αλλά και διατροφικές ανάγκες του με

κύριο στόχο την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Η ομάδα αυτή απαρτίζεται από παιδίατρο ή παθολόγο (ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς), διατροφολόγο, ψυχοθεραπευτή και σύμβουλο οικογένειας ή κοινωνικό λειτουργό (121)

Ο ειδικός, οφείλει να επισημάνει στον πάσχοντα και στην οικογένεια του τον διττό κλινικό χαρακτήρα της νόσου (οργανικά και ψυχικά συμπτώματα), την αστάθεια στην κλινική πορεία καθώς και τη μακροχρόνια, συχνά αμφίβολη, έκβαση αυτής. Μόνον υπό αυτές τις συνθήκες θα αποφασισθούν και θα συμφωνηθούν οι στόχοι της θεραπείας.

Οι πρωταρχικοί στόχοι της θεραπείας περιλαμβάνουν (122,123):

- 1) αποκατάσταση του βάρους σώματος στο ιδανικό για το φύλο, την ηλικία και το ύψος
- 2) επανακαθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών με ταυτόχρονη ενθάρρυνση του ασθενούς να εξοικειωθεί με μια θερμιδικά ισορροπημένη διατροφή
- 3) διάγνωση και έγκαιρη αντιμετώπιση των ιατρικών επιπλοκών της υποθρεψίας
- 4) επισήμανση των ιδεοληψιών σχετικά με το βάρος, την εικόνα σώματος και «εαυτού»
- 5) οικογενειακή συμβουλευτική με σκοπό τη συνεργασία και την αποφυγή εμπλοκής
- 6) ψυχοθεραπευτική παρέμβαση η οποία προάγει την ενίσχυση της αυτονομίας, της αυτοεκτίμησης και αναιρεί χαρακτηριστικά της ανορεκτικής ταυτότητας όπως τελειοθρία, εμμονή, κατάθλιψη, άγχος
- 7) εκπαίδευση και ψυχική-συναισθηματική ενδυνάμωση προς αποφυγή υποτροπής.

Η πλειονότητα των ασθενών αντιμετωπίζονται στην κοινότητα. Είναι σαφές ότι η αποκατάσταση της θρέψης η οποία ισοδυναμεί με σταδιακή αύξηση της προσλαμβανόμενης ενέργειας και με αύξηση του σωματικού βάρους σε φυσιολογικά όρια, αποτελεί πρώιμο στόχο της θεραπείας. Το επιθυμητό βάρος ορίζεται ως το σωματικό βάρος στο οποίο ο πάσχων είναι οργανικά υγιής και αναπαραγωγικός. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με βάρος ίσο ή μεγαλύτερο του 65% του επιθυμητού δύνανται να αντιμετωπισθούν με επιτυχία ως εξωτερικοί, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους οι οποίοι θεωρούνται υποψήφιοι σοβαρής νόσου και χρήζουν άμεσης ενδονοσοκομειακής υποστήριξης της θρέψης καθώς και ψυχιατρικής φροντίδας.

Ως προς τη διατροφική παρέμβαση, ο σχεδιασμός των γευμάτων με ακριβή την αναλογία των θερμίδων γίνεται από το διατροφολόγο. Συγκεκριμένες διατροφικές επιλογές αποκλείονται και προγραμματίζονται γεύματα τα οποία απαραίτητως περιλαμβάνουν υδατάνθρακες, λευκώματα και λίπη. Ο ασθενής εξ αρχής ενημερώνεται ότι ο στόχος της θεραπείας είναι η ανάκτηση φυσιολογικού βάρους για την ηλικία και το ύψος του και όχι υπερβολικό το οποίο εξάλλου δεν είναι επιθυμητό και πρέπει να αποφεύγεται (122,123,124).

Στα πρώιμα στάδια της θεραπείας, επιχειρείται βαθμιαία αύξηση της προσλαμβανόμενης ενέργειας, δεδομένου ότι η αύξηση του βάρους αποτελεί δύσκολο επίτευγμα. Επομένως, αρχικά, προτείνεται η κατανάλωση τριών γευμάτων ημερησίως με βασικό σκοπό την αύξηση του βάρους κατά 0,5-1 χιλιόγραμμα την εβδομάδα. Συνήθως η αρχική θερμιδική πρόσληψη υπολογίζεται σε 30-40 kcal/kg την ημέρα, με δυναμική αύξησης σε 70-100 kcal/kg την ημέρα κατά τη διάρκεια αύξησης του βάρους, με στόχο την διατήρηση στις 40-60 kcal/kg μετά την αποκατάσταση του επιθυμητού βάρους. Η συνειδητοποίηση της νόσου, η συνεχής εκπαίδευση και ενθάρρυνση των ασθενών όσον αφορά στην καθιέρωση ενός υγιούς προτύπου διατροφής συνεισφέρουν στην αποδοτικότητα της θεραπείας (122,124,125).

### A8.1 Ενδονοσοκομειακή θεραπεία

Σε βαριά υποθρεπτικούς ασθενείς απαιτείται η άμεση ενδονοσοκομειακή νοσηλεία τους με σκοπό την ταχεία αποκατάσταση του υποσιτισμού καθώς και των οξείων επιπλοκών του. Πιο συγκεκριμένα, η εισαγωγή των ασθενών κρίνεται απαραίτητη σε: (126)

- 1) σοβαρή υποθρεψία (απώλεια βάρους  $\geq 25\%$  του επιθυμητού για το φύλο και την ηλικία)
- 2) σοβαρές ιατρικές επιπλοκές (αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές)
- 3) καρδιακή δυσλειτουργία (βραδυκαρδία, αλλοιώσεις στο ΗΚΓ)
- 4) επαπειλούμενη καταπληξία (ταχυκαρδία, ψυχρότητα άκρων, ολιγουρία, υπόταση)
- 5) αδυναμία διατήρησης θερμοκρασίας σώματος  $>36^{\circ}\text{C}$
- 6) εμμένουσα καθαρκτική συμπεριφορά παρά τη συστηματική εξωνοσοκομειακή παρέμβαση
- 7) αυτοκτονικό ιδεασμό
- 8) συννοσηρότητα με άλλες ψυχικές νόσους
- 9) ακατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες διαχείρισης της διατροφικής διαταραχής (οικογενειακή δυσπραγία)
- 10) αποτυχία εξωνοσοκομειακής αντιμετώπισης

Κύριοι στόχοι της ενδονοσοκομειακής θεραπείας αποτελούν η επανασίτιση με διασφάλιση του βάρους στόχου, η ταχεία αντιμετώπιση των επιπλοκών καθώς και η ψυχοθεραπευτική αντιμετώπιση των ανορεκτικών ασθενών. Η επιτυχής θεραπευτική παρέμβαση αποδίδεται συνήθως στη δεξιότητα, στη γνωσιακή δεινότητα καθώς και στη συνεργασία της θεραπευτικής ομάδας όσον αφορά στη διαχείριση των ασθενών. Άλλωστε, η εκούσια συμμετοχή του ανορεκτικού ατόμου στη θεραπευτική διαδικασία σηματοδοτεί την επιτυχή έκβαση αυτής μακροπρόθεσμα. Επιπλέον, η εμπιστοσύνη και η συνεργασία της οικογένειας με τον ιατρό και τη θεραπευτική ομάδα κρίνονται απαραίτητες στη θεραπευτική διαδικασία. Οι συγγενείς οφείλουν να ενημερώνονται ότι οι ανορεκτικοί ασθενείς συχνά ανθίστανται στο αυστηρό πρόγραμμα της νοσηλείας τους καθώς επιχειρούν πολλές ψευδείς δραματικές εκκλήσεις προς τους οικείους τους προκειμένου να μην ενταχθούν σε αυτό (124,125,126)

Όσον αφορά στο θεραπευτικό πρωτόκολλο, η επανασίτιση των νοσηλευόμενων ανορεκτικών ασθενών θα πρέπει να αρχίζει σταδιακά, με αρχική χορήγηση 800-1000kcal ημερησίως και κατόπιν προοδευτική αύξηση με 100-200kcal κάθε δυο με τρεις ημέρες. Λόγω της εξαιρετικής επιβράδυνσης του βασικού μεταβολικού ρυθμού, η επιθυμητή πρόσληψη βάρους οφείλει να είναι 0,5 με 1 χιλιόγραμμα την εβδομάδα. Ο κύριος θεραπευτικός στόχος έγκειται στην κατανάλωση τριών κύριων γευμάτων και δυο μικρότερων την ημέρα. Η χρήση ρινογαστρικού σωλήνα σίτισης ή σε εξαιρετικές περιπτώσεις η χορήγηση παρεντερικής διατροφής για πλήρη ή συμπληρωματική σίτιση καθίσταται απαραίτητη μόνο σε βαριά υποθρεπτικούς αρρώστους με πλήρη αδυναμία ή άρνηση σίτισης από το στόμα. Η εντερική και η παρεντερική σίτιση είναι επιθυμητές μέχρι να διασφαλιστεί ένα ασφαλές βάρος και στη συνέχεια διακόπτονται προκειμένου ο ασθενής να αισθάνεται υπεύθυνος για τη σίτιση του και για να αποτρέπονται γαστρεντερικές διαταραχές (127-129).

Το σύνδρομο επανασίτισης αποτελεί συνήθη επιπλοκή των ασθενών με σοβαρή υποθρεψία (απώλεια βάρους  $>30\%$  του επιθυμητού για το ύψος, το φύλο και την ηλικία) όταν επανασιτιστούν ταχέως. Η εμφάνιση αυτού αφορά πιο συχνά νοσηλευόμενους ανορεκτικούς, συχνά την πρώτη με δεύτερη εβδομάδα νοσηλείας, οι οποίοι λαμβάνουν

εντερική ή παρεντερική σίτιση. Η ταχεία επανασίτιση με υπερθερμιδικά γεύματα, τα οποία περιλαμβάνουν συνήθως μεγάλα ποσά υδατανθράκων σε ασθενή ο οποίος είναι υποσιτισμένος για πολλές ημέρες, επάγει την έκκριση ινσουλίνης από τα νησίδια της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Η αύξηση της ινσουλίνης, εκτός της πρόκλησης υπογλυκαιμίας, προάγει την ταχεία ενδοκυττάρια είσοδο ιόντων όπως το κάλιο, ο φώσφορος και το μαγνήσιο με συνέπεια τη δραματική πτώση των επιπέδων τους στο αίμα. Η υποφωσφοραιμία, η υπομαγνησιαιμία και φυσικά η πάντα επικίνδυνη για την ομαλή λειτουργία της καρδιάς υποκαλσιαιμία, αποτελούν τις κύριες διαταραχές του συνδρόμου. Στα πρώιμα στάδια του συνδρόμου εκδηλώνονται περιφερικά οιδήματα, ηπατική δυσπραγία με αύξηση των τρανσαμινασών, καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης και δυσκοιλιότητα. Σε προχωρημένη νόσο, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές επιφέρουν καρδιακές αρρυθμίες, οξεία ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας με εκδήλωση πνευμονικού οιδήματος, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ραβδομυόλυση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιμόλυση, σπασμούς και κώμα. Επομένως, όπως προαναφέρθηκε, η έναρξη της επανασίτισης οφείλει να γίνεται αργά, με σταδιακά αυξανόμενη τη θερμιδική πρόσληψη, ανάλογα με την ανοχή και την αύξηση του βάρους, ενώ παράλληλα επιβάλλεται ο συνεχής έλεγχος της βιοχημείας του ασθενούς καθώς και η συμπληρωματική χορήγηση ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων είτε από το στόμα, είτε μέσω ρινογαστρικού καθετήρα είτε τέλος ενδοφλέβια (130,131).

Η ιατρική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους περιλαμβάνει την τακτική παρακολούθηση και καταγραφή των ζωτικών σημείων, την καθημερινή μέτρηση του βάρους σώματος, τον υπολογισμό του ισοζυγίου των προσλαμβανόμενων και των αποβαλλόμενων υγρών, την κλινική αξιολόγηση ενδεχόμενης εμφάνισης περιφερικών οιδημάτων ή αναπνευστικής δυσχέρειας κατά την επανασίτιση, καθώς και την αυστηρή επίβλεψη των γευμάτων εξαιτίας πιθανής χρήσης καθαρτικών τεχνικών. Οι ασθενείς με καθαρτικό τύπο διαταραχής, συχνά εκδηλώνουν οξείες επιπλοκές όπως ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπογλυκαιμία, αφυδάτωση, καρδιακές αρρυθμίες, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίες χρήζουν άμεσης ιατρικής παρέμβασης. Η συνεχής επίβλεψη των γευμάτων με σκοπό την αποτροπή αυτοπροκαλούμενων εμέτων ή άλλων καθαρτικών τεχνικών καθώς και ο περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας σε πάσχοντες με απροθυμία αύξησης του βάρους κρίνονται αναγκαίοι (131,132).

Για την πλειοψηφία των ανορεκτικών, η ενδονοσοκομειακή θεραπεία έχει μακρά διάρκεια που εκτιμάται σε 10-14 εβδομάδες. Η έξοδος τους από το νοσοκομείο προϋποθέτει την ανάκτηση του επιθυμητού βάρους, την απουσία επιπλοκών, την επανακαθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών καθώς και την ενίσχυση θετικής εικόνας σώματος και «εαυτού» (123,124,126)

## **A8.2 Ψυχοθεραπεία**

Η χρονική περίοδος μετά την νοσηλεία του ανορεκτικού ασθενούς καθίσταται εξαιρετικά κρίσιμη, εξαιτίας της μεγάλης πιθανότητας υποτροπής της νόσου η οποία εκτιμάται ότι φθάνει το 30-70%, με τους ασθενείς με «περιοριστικό» τύπο διαταραχής να εκδηλώνουν συχνά υπερφαγική συμπεριφορά. Κατά συνέπεια, η έναρξη της ψυχοθεραπείας θεωρείται θεμελιώδης τόσο κατά τη διάρκεια της νοσοκομειακής περίθαλψης όσο και μετά την ολοκλήρωση της. Ο ασθενής με διατροφικό νόσημα καλείται να δημιουργήσει ουσιώδη θεραπευτική σχέση με το ψυχοθεραπευτή που θα επιλέξει το ταχύτερο δυνατό. Άλλωστε, χωρίς την πρώιμη ένταξη σε πρόγραμμα αποθεραπείας, αισθάνεται ανίκανος να διαχειριστεί τις νέες προκλήσεις της καθημερινής ζωής εκτός νοσοκομείου, με συνέπεια τη ροπή αυτού εκ νέου στην ανορεκτική συμπεριφορά.

Συμπερασματικά, τόσο μετά την έξοδο του από το νοσοκομείο όσο και σε εξωτερική βάση όταν η κλινική κατάσταση δεν χρήζει ενδονοσοκομειακής παρέμβασης, κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή εντατικού ψυχοθεραπευτικού προγράμματος (133).

Η ψυχοθεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται στη γνωσιακή, συναισθηματική και συμπεριφορική συγκρότηση του κάθε ασθενούς. Η προσπάθεια ενίσχυσης της θετικής εικόνας σώματος και εαυτού με παράλληλη αναίρεση γνωστικών στρεβλώσεων οι οποίες αφορούν τον υπερβολικό φόβο πρόσληψης βάρους, την τελειοθηρία, το αίσθημα μειονεξίας- αναποτελεσματικότητας και τις ιδεοληψίες σχετικά με τη διατροφή καθώς και βελτίωσης του θυμικού με ενδυνάμωση των διαπροσωπικών σχέσεων και εκμάθηση επίλυσης συγκρούσεων χαρακτηρίζουν τις συνεδρίες του ανορεκτικού ασθενούς με τον ψυχοθεραπευτή. Απαραίτητη προϋπόθεση επιτυχίας της ψυχοθεραπείας αποτελεί η συνειδητοποίηση της νόσου από τον πάσχοντα και η αποδοχή ιατρικών παρεμβάσεων. Η εγκατάσταση σταθερής και υποστηρικτικής θεραπευτικής σχέσης θεωρείται σημαντική για την επιτυχή έκβαση της διατροφικής νόσου και επηρεάζει καθοριστικά τη θέληση του ασθενούς να αντιμετωπίσει την τρομακτική για αυτόν προοπτική αύξησης βάρους(133,134).

Η αξία της ψυχοθεραπείας στην ενδονοσοκομειακή προσέγγιση του ασθενούς θεωρείται αμφίβολη. Ωστόσο η ευεργετική επίδραση αυτής στην ψυχοσύνθεση τους καθίσταται εμφανής με την αποκατάσταση του βάρους σώματος. Άλλωστε, ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις χωρίς την ταυτόχρονη πρόοδο στην ανάκτηση βάρους σώματος είναι αναποτελεσματικές(135).

Σε γενικές γραμμές, ο ψυχοθεραπευτής καλείται να κατανοήσει τη νόσο υπό το πρίσμα του ψυχισμού του ασθενούς, να εστιάσει στη δομή και στην οργάνωση της προσωπικότητας του, στις άμυνες και στα ελλείμματα της, να αναγνωρίσει λαθεμένες σκέψεις και πρακτικές οι οποίες πυροδότησαν την έναρξη της διατροφικής παρεκτροπής του, να τροποποιήσει αισθήματα χαμηλής αυτοεκτίμησης και ανεπάρκειας και να ενθαρρύνει την εθελούσια μετάβαση αυτών σε υγιή πρότυπα συμπεριφοράς και διατροφής (133,135).

### **A8.3 Οικογενειακή συμβουλευτική**

Η οικογενειακή συμβουλευτική κρίνεται απαραίτητη στη θεραπευτική προσέγγιση κάθε ασθενούς με διατροφική διαταραχή, δεδομένου ότι τόσο η διεθνής βιβλιογραφία όσο και η ψυχοθεραπευτική εμπειρία υποδεικνύουν ότι το οικογενειακό περιβάλλον είναι καθοριστικό στην πρόκληση και στη διαιώνιση αυτής. Η οικογενειακή συμβουλευτική επιδρά στην αμφίδρομη σχέση μεταξύ της συμπτωματολογίας της διατροφικής διαταραχής και των οικογενειακών δυναμικών. Σύμφωνα με σύγχρονους ερευνητές, η οικογενειακή συμβουλευτική καθίσταται πιο αποτελεσματική σε εφήβους ασθενείς και ιδίως σε αυτούς με βραχεία διάρκεια νόσου (<3 έτη) ενώ υπερτερεί της ατομικής ψυχοθεραπείας σε βάθος χρόνου. Επιπλέον, η ταυτόχρονη παρουσία οικογένειας και ασθενούς σε συνεδρία αποδίδει περισσότερο σε σχέση με τη ξεχωριστή προσέγγιση ασθενούς και οικογένειας (136).

Η οικογενειακή θεραπεία η οποία χρησιμοποιείται ευρέως βασίζεται στο μοντέλο θεραπείας του Maudsley, σύμφωνα με το οποίο ο θεραπευτής δεν είναι κατευθυντικός αλλά συμβουλευτικός, ενδυναμώνει τα μέλη της οικογένειας να συνεργαστούν προκειμένου να αναλάβουν οι ίδιοι την ευθύνη σίτισης του ανορεκτικού μέλους με προοπτική τη σταδιακή ενίσχυση της αυτονομίας του ενώ παράλληλα αμβλύνει την επικριτική στάση τους έναντι του εφήβου/παιδιού που νοσεί. Άλλωστε, στην πλειοψηφία

των ασθενών με ΝΑ, η οικογένεια πάσχει (υπερπροστατευτική, αυταρχική, αποφευκτική, άκαμπτη με συχνές ενδοοικογενειακές συγκρούσεις, πιεστική ή συναισθηματικά επίπεδη μητέρα, σωματική και ψυχική κακοποίηση του ανορεκτικού μέλους). Επομένως, οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι της οικογενειακής θεραπείας περιλαμβάνουν αρχικά την αμφισβήτηση των βασικών χαρακτηριστικών της ανορεκτικής οικογένειας, δηλαδή της υπερεμπλοκής, της υπερπροστατευτικότητας, της αποφυγής της σύγκρουσης και της ακαμψίας, και ακολούθως την ενίσχυση εναλλακτικών, πιο λειτουργικών προτύπων συναλλαγής μεταξύ των μελών η οποία σηματοδοτεί την εδραίωση φυσιολογικής οικογενειακής δομής (137,138).

#### **A8.4 Φαρμακοθεραπεία**

Μικρή αποδεικτική αξία και οριακό θεραπευτικό όφελος έχει να επιδείξει η φαρμακευτική αγωγή στη θεραπεία κυρίως της ΝΑ. Δεδομένου ότι η νόσος αυτή αποδεικνύεται εξαιρετικά ανθεκτική στη φαρμακευτική προσέγγιση, τα ενδεικνυόμενα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται συμπληρωματικά σύμφωνα με την κρίση του ειδικού, ανάλογα με τα κλινικά γνωρίσματα της νόσου και όχι ως μοναδική θεραπεία. Η φαρμακευτική αγωγή ωστόσο καθίσταται υποβοηθητική στην αντιμετώπιση των οξέων επιπλοκών της νόσου καθώς και στην ενδεχόμενη συννοσηρότητα αυτής με άλλες ψυχικές διαταραχές (139).

Παρόλο που τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα αποτελούν αντικείμενο πολλών κλινικών μελετών και δοκιμών, η ευεργετική δράση τους στη θεραπεία της ΝΑ καθώς και των άτυπων μορφών δεν έχει αποδειχθεί. Σύμφωνα με μελέτες, η φλουοξετίνη, εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης, δύναται να μειώσει τη πιθανότητα υποτροπής σε ασθενείς οι οποίοι έχουν πλήρως ανακτήσει το βάρος σώματος, χωρίς ωστόσο να αποδεικνύεται η επίδραση της σε υποθρεπτικούς ασθενείς. Επιπλέον, η δράση της αφορά την ελάττωση υπερφαγικών επεισοδίων/καθαρκτικών τεχνικών σε ασθενείς με «καθαρκτικό» τύπο νόσου καθώς και τη βελτίωση της διάθεσης σε ανορεκτικούς ασθενείς με συνοδό καταθλιπτική συνδρομή. Οι ερευνητές ωστόσο επισημαίνουν ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακών αρρυθμιών και υπότασης στους πάσχοντες με καθαρκτικό τύπο συμπεριφοράς. Επομένως, συνιστούν την προσεκτική χορήγηση αυτών και τη σταδιακή αύξηση της δόσης ανάλογα με την ανοχή και το θεραπευτικό αποτέλεσμα (140).

Μικρή ποσοστόση αυτών των ασθενών εκδηλώνει χαρακτηριστικά γνωρίσματα σχιζοειδούς ή παρανοϊκής συμπεριφοράς. Σε αυτούς, η εμφάνιση παραληρητικών σκέψεων σχετικά με την εικόνα και το βάρος σώματος χρήζει άμεσης χορήγησης νευροληπτικών φαρμάκων. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με ιδεοληψίες, ψυχαναγκασμούς καθώς και με αγχώδη συνδρομή συχνά γίνεται χρήση αγχολυτικών καθώς και του νευροληπτικού φαρμάκου πιμοζίδη προ των γευμάτων, με στόχο τον περιορισμό του άγχους που σχετίζεται με τη λήψη τροφής και τη συμμόρφωση στην ενδεικνυόμενη σίτιση (141).

Επιπλέον, οι ασθενείς με περιοριστική διατροφική νόσο εκδηλώνουν καθυστερημένη γαστρική κένωση με αίσθημα κοιλιακής διάτασης και τινεσμού μετά τα γεύματα και δυσκοιλιότητα. Στην περίπτωση αυτή, φαρμακευτικά σκευάσματα όπως μετοκλοπραμίδη ή σισαπρίδη τα οποία διεγείρουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα θεωρούνται αποδοτικά. Μελέτες που αφορούν την θεραπευτική ασφάλεια της σισαπρίδης απέδειξαν ότι η χορήγηση της συσχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών με κυριότερη την επιμήκυνση του διαστήματος QT (142,143).

Τέλος, σε ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου και αμηνόρροια συχνά χρησιμοποιούνται ρυθμιστικά του κύκλου καθώς και συμπληρώματα διατροφής (ασβέστιο, βιταμίνη D, σίδηρος, πολυβιταμινούχα) με αμφίβολα ωστόσο αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, ορισμένοι συνιστούν θεραπεία με οιστρογόνα λόγω της επίδρασης αυτών στον οστικό μεταβολισμό, προκειμένου να αποτραπεί η εμφάνιση οστεοπόρωσης σε ανορεκτικές έφηβες με χρόνια αμηνόρροια (τουλάχιστον >6 μήνες). Εντούτις, η αποκατάσταση του σωματικού βάρους, η οποία σηματοδοτεί την επανέναρξη της έμμηνου ρήσεως καθώς και η επανακαθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνθηκών που περιλαμβάνουν τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο και βιταμίνη D θεωρούνται μονόδρομος στην πρόληψη της ΝΑ (144,145).

### **A9. Πορεία και πρόγνωση**

Είναι πλέον σαφές ότι, η ΝΑ και οι άτυπες διατροφικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από οργανική και ψυχοκοινωνική δυσλειτουργία των πασχόντων και σοβαρές επιπλοκές που καθιστούν δύσκολη την αντιμετώπιση και επιφυλακτική την πρόγνωσή τους. Η πρόγνωση τους περιπλέκεται από την ίδια την πολυπλοκότητα τους καθώς και από την ανομοιογένεια των κλινικών ερευνών σχετικά με την κοινώς αποδεκτή και εφαρμόσιμη διαγνωστική και θεραπευτική μεθοδολογία (146,147).

Όσον αφορά τις άτυπες διατροφικές διαταραχές, αυτές ενδέχεται να αποτελούν πρώιμη εκδήλωση ειδικής διατροφικής νόσου, να παραμένουν στατικές ή ακόμη και να μην εξελίσσονται σε οργανωμένη ασθένεια μακροπρόθεσμα. Χαρακτηριστικά, 40% των ασθενών αυτών ενδέχεται να εκδηλώσουν ΝΑ ή ΝΒ σε χρονικό διάστημα ενός με δυο έτη. Παρόλη την υποκλινική έκφραση τους, χαρακτηρίζονται από υψηλή νοσηρότητα καθώς και επικινδυνότητα πρόκλησης επιπλοκών ανάλογων των κλασικών διατροφικών νόσων, εξαιτίας της έκφρασης όμοιων ψυχικών και κλινικών διαταραχών καθώς και κοινών εκλυτικών παθογενετικών μηχανισμών. Συνεπώς, η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση συνδράμει στην επιτυχή έκβαση τους καθώς και στην αναχαίτιση της έκφρασης οργανωμένης διατροφικής νόσου (148).

Παράλληλα, η ΝΑ δαιδαλώδης ως προς τα ποικίλα αίτια που την πυροδοτούν, με μακροχρόνια πορεία, με υφέσεις αλλά και υποτροπές, χρήζει έγκαιρης και εντατικής παρέμβασης. Κάθε περίπτωση ασθενούς οφείλει να είναι μοναδική. Η υπομονή και επιμονή στο στόχο και η σταθερότητα του θεραπευτή διαδραματίζουν ενεργό ρόλο στην επίτευξη του θετικού θεραπευτικού αποτελέσματος (148,149).

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, περίπου το 40% των ανορεκτικών ασθενών θεραπεύονται, δηλαδή διατηρούν ένα υγιές βάρος σώματος (τουλάχιστον 90% του ιδανικού) με ομαλή επανεμφάνιση της έμμηνου ρύσεως, διατρέφονται με ποικιλία τροφών χωρίς επιλογές αποκλειστικά χαμηλής θερμιδικής αξίας και συνοδό ανησυχία για την ανάλογη αύξηση του βάρους ή για το σχήμα του σώματος καθώς επίσης υιοθετούν υγιείς, λειτουργικές επαγγελματικές και διαπροσωπικές σχέσεις. Ωστόσο, 30% αυτών έχουν μέτρια πρόγνωση καθώς βιώνουν μακροχρόνια την πορεία της νόσου με υφέσεις αλλά και υποτροπές, ενώ 30% παραμένουν σοβαρά άρρωστοι με το 5-10% από αυτούς να παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα (149,150).

Η θνητότητα της ΝΑ υπολογίζεται ότι ανέρχεται περίπου στο 5-6% των ασθενών ανά δεκαετία διάρκειας της νόσου. Αποδίδεται πρωταρχικά σε καρδιακή προσβολή εξαιτίας της πρόκλησης αρρυθμιών στους απισχνασμένους ασθενείς ή σε αυτοκτονία. Οι έφηβοι εκδηλώνουν μικρότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σχέση με τους ενήλικες

πάσχοντες, γεγονός το οποίο αποδίδεται σε χαμηλά ποσοστά έκφρασης ψυχικής νόσου (151,152,153).

Ως κύριοι προγνωστικοί παράγοντες της χρονιότητας και βαρύτητας της ΝΑ θεωρούνται η έναρξη της νόσου σε μεγάλη ηλικία, το πολύ χαμηλό αρχικό βάρος σώματος, η μακρά διάρκεια της διαταραχής, ο καθαρκτικός τύπος της νόσου, η παρουσία υποκείμενης ψυχικής νόσου, οι ενδοοικογενειακές διαταραγμένες σχέσεις, η δυσχερής κοινωνική προσαρμογή καθώς και η άρνηση συνεργασίας με τον ειδικό ή η απουσία κινήτρου για αλλαγή. Η πιθανότητα υποτροπής παρουσιάζει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον. Έχει διαπιστωθεί ότι διάρκεια νόσου μεγαλύτερη από 6 έτη, καθαρκτική συμπεριφορά, αμηνόρροια που διαρκεί άνω των 2,5 ετών, εξαιρετικά χαμηλός δείκτης μάζας σώματος κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο καθώς και αδυναμία αποκατάστασης του σε φυσιολογικά για την ηλικία και το φύλο επίπεδα κατά την έξοδο, επαυξάνουν την πιθανότητα επανέναρξης της ανορεκτικής συμπτωματολογίας (150,154).

Τέλος, αυξημένο ποσοστό ασθενών με ΝΑ μεταπίπτουν σε ΝΒ ή άλλη διατροφική διαταραχή (EDNOS, παχυσαρκία). Αξίζει να σημειωθεί ότι, το 25% έως 35% των ασθενών με ΝΒ ανέφεραν ότι στο παρελθόν έπασχαν από ΝΑ. Άλλωστε, η έναρξη υπερφαγικών επεισοδίων με ακατάσχετη λήψη τροφής εκφράζει την εναγώνια προσπάθεια απεξάρτησης από στερεότυπους περιορισμούς ή και αποκλεισμούς τροφών που επιτάσσει η ΝΑ (146,148,150).



## B. ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ

### B1. Ορισμός

Η κοιλιοκάκη είναι μια ανοσολογικού τύπου βλάβη του λεπτού εντέρου που οφείλεται στη δυσανεξία που παρουσιάζει ο ασθενής στη γλουτένη, η οποία αποτελεί τη βασική δομική πρωτεΐνη των σιτηρών και άλλων δημητριακών όπως η σίκαλη, το κριθάρι και η βρώμη. Αποτελεί συχνή αυτοάνοση διαταραχή η οποία πυροδοτείται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες (155).

Η βλάβη προκαλείται στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου μέσω αυτοάνοσων μηχανισμών σε γενετικά προδιαθετημένα άτομα μετά την κατανάλωση γλουτένης. Η γενετική συνιστώσα της νόσου αφορά το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (HLA) και συγκεκριμένα τα HLA-DQ2 και DQ8 αλληλόμορφα γονίδια. Η χρόνια φλεγμονή του λεπτού εντέρου και ιδίως της νήστιδας οδηγεί σε ατροφία των λαχνών, υπερπλασία των κρυπτών του εντερικού βλεννογόνου καθώς και σε διήθηση αυτού από φλεγμονώδη κύτταρα. Η προοδευτική ατροφία του εντερικού βλεννογόνου επάγει τη δυσαπορρόφηση ποικίλων θρεπτικών συστατικών, μετάλλων, ιχνοστοιχείων και βιταμινών με συνέπεια την πρόκληση δυστροφίας (155).

Η κλινική εικόνα της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων. Αποτελεί κοινή παραδοχή ότι η τυπική προβολή της νόσου που αφορά εντερικές διαταραχές και συμπτώματα δυσαπορρόφησης εμφανίζεται πλέον σε μικρή ποσότητα ασθενών και ότι τα περισσότερα παιδιά και οι έφηβοι διαγιγνώσκονται συνήθως από τις εξωεντερικές εκδηλώσεις ή μπορεί να είναι ασυμπτωματικά. Τα συμπτώματα καθώς και οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις του εντερικού βλεννογόνου των ασθενών με κοιλιοκάκη υποχωρούν άμεσα με τη συμμόρφωση τους σε διατροφή ελεύθερη γλουτένης (155).

### B2. Ιστορική αναδρομή

Η κοιλιοκάκη σαν όρος ιατρικός, προέρχεται από την ελληνική λέξη «κοιλιακός» και εισήχθη τον 2ο αιώνα μ.Χ από τον Αρεταίο τον Καππαδόκη, ο οποίος περιέγραψε πρώτος τη νόσο ως χρόνια διαταραχή της πέψης της τροφής σε ενήλικα άτομα. Χαρακτηριστικά, ο ασθενής που περιγράφεται στο έργο του είναι «χλωμός, ατροφικός, άτονος με μειωμένο μυικό ιστό, με κενώσεις πολύ δύσσομες και λιπαρές καθώς και εμμένουσα επιγαστραλγία». Σαν θεραπεία, έθετε την παραμονή επί κλίνης, τη διαιτητική αγωγή, την άσκηση και εφόσον δεν παρουσίαζε κλινική βελτίωση την έναρξη χορήγησης εμετικών και καθαρτικών (156). Το 1888, ο Dr Samuel Gee έδωσε την πρώτη σύγχρονη περιγραφή της νόσου και θεώρησε την εντεροπάθεια από γλουτένη νόσημα της παιδικής ηλικίας. Πιο ειδικά, τόνισε ότι η κοιλιοκάκη είναι συνήθης σε ασθενείς ηλικίας 1 έως 5 ετών, αναγνώρισε τη χρησιμότητα της δίαιτας στην θεραπεία αυτών, με αποκλεισμό τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε άμυλο, περιόρισε τα δημητριακά και επέτρεψε μόνον μια λεπτή φέτα φρυγανισμένου ψωμιού (157). Μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο, η ευρεία κατανάλωση προϊόντων από σιτάρι και σίκαλη οδήγησε σε αύξηση του επιπολασμού της κοιλιοκάκης στον παιδικό πληθυσμό. Η αποκάλυψη επομένως ότι η πρωτεΐνη γλουτένη του σιταριού αποτελεί τον τοξικό εκλυτικό παράγοντα εμφάνισης της νόσου έγινε το 1952, ενώ 2 έτη μετά, το 1954, ο Βρετανός παθολόγος John Paultley περιέγραψε τις παθογνωμονικές για την νόσο ιστολογικές βλάβες στον εντερικό βλεννογόνο (158). Τέλος, στη δεκαετία του

1970 αναγνωρίστηκε η γενετική προδιάθεση για τη νόσο. Διάφορες ερευνητικές ομάδες συσχέτισαν συγκεκριμένους γενετικούς τόπους του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (HLA) με την εκδήλωση της, καθιερώνοντας την κοιλιοκάκη ως νόσημα γενετικά καθορισμένο το οποίο εκλύεται από την κατανάλωση σιτηρών που περιέχουν γλουτένη (159)

### **B3. Επιδημιολογία**

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης έχουν αυξηθεί θεαματικά τις τελευταίες δεκαετίες στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ. Στο παρελθόν, η κοιλιοκάκη θεωρούνταν ένα σπάνιο σύνδρομο δυσαπορρόφησης με συχνότητα περίπου 0,02%. Η εκδήλωση της αφορούσε κυρίως παιδιά Καυκάσιας φυλής με αποκλειστική εντερική κλινική έκφραση όπως στεατόρροια, μετεωρισμό κοιλίας, απώλεια ή στασιμότητα βάρους. Σήμερα, αναγνωρίζεται πλέον ως ένα σύννηθες νόσημα το οποίο εμφανίζεται σε κάθε ηλικία και δύναται να επηρεάσει πολλά οργανικά συστήματα. Η νόσος έχει παγκόσμια διασπορά, αλλά ο ακριβής επιπολασμός της δεν είναι ακριβής, καθώς παρουσιάζεται με μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων καθώς και ασυμπτωματικά. Κατά συνέπεια, δεδομένου του ευρέος φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων συχνή είναι η σημαντική υποτίμηση του επιπολασμού της.

Χαρακτηριστικά, η συχνότητα της κοιλιοκάκης ανέρχεται σε 1:100 με 1:300 άτομα σε Ευρώπη και Αμερική με επιδημιολογικές μελέτες να καταδεικνύουν μεγαλύτερο επιπολασμό στη Φιλανδία (1:99 παιδιά ηλικίας από 9 έως 16 ετών), στη Βόρεια Ιρλανδία (1:122), στην Αγγλία (1:100) και στην Ιταλία (1:175) (160). Σε πολυκεντρική μελέτη στην Ιταλία με δείγμα 17.021 παιδιών και εφήβων εύρους ηλικίας 6 έως 15 ετών, ο επιπολασμός της νόσου εκτιμάται 1:184 με το λόγο των μη συμπτωματικών προς τα συμπτωματικά άτομα να ανέρχεται σε 7 προς 1 (161). Η πρόσφατη αύξηση του αριθμού των νέων διαγνωσμένων περιπτώσεων αποδίδεται στην κατανόηση της πολυποίκιλης κλινικής έκφρασης της νόσου καθώς και στην εξέλιξη των διαγνωστικών μεθόδων με ευρεία πλέον χρήση της βιοψίας του λεπτού εντέρου. Στους πληθυσμούς της Αφρικής, της Άπω Ανατολής, της Ινδίας, της Ιαπωνίας και της Κίνας, ο επιπολασμός της έχει αυξηθεί θεαματικά τις τελευταίες δεκαετίες (160,161). Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου παγκόσμια ανευρίσκεται σε φυλή της Αφρικής, στη Δυτική Σαχάρα (1:20). Οι λόγοι αφορούν αιμομιξίες οικογενειών, μεγάλη συχνότητα των γενετικών επιτόπων HLA-DQ2/DQ8 και κατανάλωση σημαντικής ποσότητας σιτηρών. Σε πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες στο Ιράν, στο Ιράκ, στο Κουβέιτ και στη Σαουδική Αραβία η κοιλιοκάκη ανιχνεύεται στο 18,5-20% των παιδιών και των ενηλίκων με χρόνια διάρροια και τεινεσμό. Επιδημιολογική μελέτη στην Ινδία με συμμετέχοντες 4347 παιδιά ανέδειξε 310 με άτυπη έκφραση (κοντό ανάστημα, αναιμία, δυσκοιλιότητα) και μεγαλύτερη ηλικία έναρξης της νόσου. Είναι προφανές ότι, ο επιπολασμός της αυξάνεται σημαντικά στις αναπτυσσόμενες χώρες εξαιτίας της υιοθέτησης του δυτικού προτύπου διατροφής όπου η γλουτένη αποτελεί αναπόσπαστο συστατικό, παράλληλα με την ανακάλυψη νέων μεθόδων παραγωγής και παρασκευής σίτου καθώς και την εξοικείωσης των ειδικών με τη νόσο (160,161).

Συνεπώς, η επιδημιολογία της κοιλιοκάκης αποδίδεται επιτυχώς από το προτεινόμενο από τον Richard Logan μοντέλο του παγόβουνου. Η πραγματική συχνότητα της νόσου εκφράζεται από το συνολικό μέγεθος του παγόβουνου που καθορίζεται κυρίως από την παρουσία συγκεκριμένων γενετικών επιτόπων και περιβαλλοντικών εκλυτικών παραγόντων. Η ορατή περιοχή πάνω από την γραμμή του νερού-η κορυφή του

παγόβουνου- αντιπροσωπεύει τον αριθμό των κλινικά διαγνωσμένων περιπτώσεων (162). Εντούτοις, διεθνείς μελέτες στην Ευρώπη και στην Αμερική επισημαίνουν ότι ο λόγος των διαγνωσμένων προς τις αδιάγνωστες περιπτώσεις με κοιλιοκάκη είναι περίπου 1:5 έως 1:13. Οι περιπτώσεις αυτές αποτελούν το βυθισμένο τμήμα του «παγόβουνου» και αφορούν λανθάνουσες, σιωπηρές, μη συμπτωματικές μορφές ή απότοκες εσφαλμένης διάγνωσης (Εικόνα 1). Το οριζόντιο επίπεδο στο ύψος της επιφάνειας του νερού εκφράζει την αναλογία διαγνωσμένων προς αδιάγνωστες περιπτώσεις. Είναι πλέον σαφές ότι, το επίπεδο αυτό μεταβάλλεται και όχι το συνολικό μέγεθος του παγόβουνου και διαφοροποιείται ανάλογα με την χρονική περίοδο, την πληθυσμιακή ομάδα, τη γνωστική και τεχνική επάρκεια των ειδικών για την κοιλιοκάκη (αναγνώριση κλινικών μορφών, προσδιορισμός ειδικών αντισωμάτων και διενέργεια βιοψίας) (162).

**Εικόνα 1 Το ομοίωμα του “παγόβουνου” που απεικονίζει τη διάδοση της κοιλιοκάκης (Feighery, 1999)**



Στην Ελλάδα δεν υπάρχει επίσημη καταγραφή των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί καθώς και αυτών που διαγιγνώσκονται κάθε έτος. Μεμονωμένες πολυκεντρικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διεξαχθεί έως τώρα σε δείγματα Ελληνοπαίδων και ενηλίκων. Συγκεκριμένα, το 2007 πραγματοποιήθηκε μελέτη διερεύνησης του επιπολασμού της κοιλιοκάκης στη Θεσσαλία σε 2230 ενήλικες με εύρος ηλικίας 18-80 έτη οι οποίοι επιλέχθηκαν τυχαία από το γενικό πληθυσμό του νομού. Ο επιπολασμός της ήταν 1:558 ή 1,8 ανά 1000 άτομα με τους συγγραφείς να συμπεραίνουν ότι ο επιπολασμός της νόσου στην Θεσσαλία είναι από τους χαμηλότερους που έχουν αναφερθεί στην Ευρώπη (163). Το 2009, στην προοπτική μελέτη των Ρώμα και των συνεργατών της, καθορίστηκε η επίπτωση της κοιλιοκάκης σε παιδιά στην Ελλάδα. Αναλυτικά, έγινε ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων όλων των παιδιών που διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη μεταξύ των ετών 1978-2007 στην Α΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, του νοσοκομείου Παίδων “Η Αγία Σοφία” και οι ιατρικοί φάκελοι ταξινομήθηκαν ανάλογα με το έτος διάγνωσης, με ταυτόχρονη αξιολόγηση των δημογραφικών δεδομένων, την ηλικία έναρξης χορήγησης δημητριακών, των συμπτωμάτων καθώς και της επίπτωσης υποκείμενων νοσημάτων. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, διαγνώστηκαν 284 παιδιά με κοιλιοκάκη. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου αυξήθηκε σημαντικά κατά τα τελευταία έτη, η διάγνωση των ασθενών είναι σημαντικά συχνότερη, γεγονός που αποδίδεται στον τακτικό πλέον έλεγχο των μη συμπτωματικών παιδιών που ωστόσο ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για τη νόσο. Επιπλέον, η ερευνητική ομάδα ανέδειξε σαφή τροποποίηση στην παρουσίαση των παιδιατρικών ασθενών με κοιλιοκάκη στην Ελλάδα, καθώς η νόσος τείνει να εκδηλώνεται σε

μεγαλύτερες ηλικίες, συχνά με άτυπη συμπτωματολογία και επιβεβαιώνεται άμεσα μέσω ορολογικών δεικτών (164). Το 2013, η Ελληνική Εταιρεία Παιδογαστρεντερολογίας, Διατροφής και Ηπατολογίας οργάνωσε και χρηματοδότησε την πρώτη πολυκεντρική επιδημιολογική μελέτη ανίχνευσης του επιπολασμού της νόσου σε παιδιατρικό πληθυσμό 1136 παιδιών ηλικίας 2 έως 6 ετών από τρεις πόλεις της Ελλάδας (Αγρίνιο, Θεσσαλονίκη και Ηράκλειο). Η επίπτωση της ανερχόταν σε 1 στα 154, με 1 στα 120 παιδιά να πάσχει από IgA ανεπάρκεια (165).

Η κοιλιοκάκη συχνά συνυπάρχει με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα συνήθως λόγω του κοινού γενετικού υποστρώματος καθώς και των ανάλογων ανοσολογικών εκλυτικών μηχανισμών (166,167). Οι αυτοάνοσες διαταραχές που παρατηρούνται πιο συχνά είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (2-8%) (168), η αυτοάνοση θυροειδίτιδα (~15%) (169,170), η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η IgA νεφροπάθεια, η ιδιοπαθής διατατική μυοκαρδιοπάθεια καθώς και το σύνδρομο Sjogren (171). Συγκεκριμένα, η διάγνωση του διαβήτη προηγείται συνήθως της διάγνωσης της κοιλιοκάκης. Η κοιλιοκάκη στους συγκεκριμένους ασθενείς προβάλλει άτυπα ή είναι ασυμπτωματική και δύναται να διαλάθει για πολλά χρόνια. Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι περίπου το 10% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 παρουσιάζουν τυπικά ιστολογικά ευρήματα κοιλιοκάκης στη βιοψία του λεπτού εντέρου. Η έγκαιρη ανίχνευση της υποκλινικής μορφής της κοιλιοκάκης καθώς και η ακόλουθη έναρξη διατροφής ελεύθερης γλουτένης φαίνεται να προλαμβάνει τις απώτερες επιπλοκές της και να αμβλύνει την κλινική έκφραση των δυο νόσων που συνυπάρχουν (172).

Η εκλεκτική ανεπάρκεια της IgA ανοσοσφαιρίνης παρουσιάζεται αυξημένη στους ασθενείς με κοιλιοκάκη (1,7-7,7%) συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (0,14%). Συνεπώς, ο καθορισμός των ολικών επιπέδων της IgA σε ασθενείς με κλινική υποψία κρίνεται απαραίτητος πριν τον προσδιορισμό των ορολογικών δεικτών της νόσου προς αποφυγή ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος, δεδομένου ότι το 8% των ατόμων με IgA ανεπάρκεια πάσχουν από αυτή (173).

Η επίπτωση της κοιλιοκάκης είναι μεγαλύτερη σε παιδιά με χρωμοσωμικές διαταραχές όπως είναι τα σύνδρομα Down (5-12%), Williams (8,2%) (174) και Turner (4,1-8,1%) (175,176). Αξίζει να σημειωθεί ότι περίπου το 1/3 των ατόμων με σύνδρομο Down πάσχουν από σιωπηρή μορφή κοιλιοκάκης (177,178).

Τέλος, η κοιλιοκάκη παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα στο θήλυ φύλο σε σχέση με το αρρεν (3:1) για αδιευκρίνιστους ακόμη λόγους (155,161,179).

#### **B4. Παθογένεια**

Η κοιλιοκάκη, όπως προαναφέρθηκε, θεωρείται αυτοάνοση διαταραχή, απόρροια αλληλεπίδρασης γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ακολούθως περιγράφεται η συμμετοχή των τριών αυτών παραμέτρων στην παθογένεια της (179,180).

##### **B4.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Η πρωτεΐνη γλουτένη που εμπεριέχεται στα δημητριακά όπως το σιτάρι, τη σίκαλη και το κριθάρι, είναι ο κύριος περιβαλλοντικός παράγοντας που ενοχοποιείται για την ενεργοποίηση της νόσου. Η κοιλιοκάκη αποτελεί τη μοναδική αυτοάνοση νόσο στην οποία είναι γνωστός ο εξωγενής παράγοντας που πυροδοτεί την έναρξη της ανοσολογικής αντίδρασης (181).

Τα προϊόντα αποδόμησης του σιταριού κατηγοριοποιούνται σε τέσσερα είδη ανάλογα με τη διαλυτότητα τους: στις αλβουμίνες οι οποίες είναι διαλυτές στο νερό, στις σφαιρίνες διαλυτές σε αλατούχο διάλυμα, στις γλοιαδίνες διαλυτές σε αλκοολούχο διάλυμα και τέλος στις γλουτενίνες αδιάλυτες στο νερό, στο φυσιολογικό ορό και στην αιθανόλη. Οι γλοιαδίνες κατατάσσονται στην ευρύτερη κατηγορία των πρωτεϊνών που ονομάζονται προλαμίνες. Οι προλαμίνες είναι πρωτεΐνες αποθήκευσης με διαφορετική ονομασία στα διάφορα δημητριακά (γλοιαδίνες για το σιτάρι, σεκαλίνες για τη σίκαλη, χορδεΐνες για το κριθάρι, αβενίνες για τη βρώμη), πλούσιες σε προλίνη και γλουταμίνη, διαλυτές σε αλκοόλη και ανθεκτικές στις πρωτεάσες και τις πεπτιδάσες του εντέρου (181).

Η γλουτένη εμπεριέχει δυο κλάσματα πρωτεϊνών, τις γλοιαδίνες και τις γλουτενίνες. Η υψηλή περιεκτικότητα των πρωτεϊνών σε προλίνη τις καθιστά ανθεκτικές στην πρωτεολυτική δράση των ενζύμων του εντέρου, με συνέπεια τη γέννηση πεπτιδίων με αυξημένο ποσοστό προλίνης και γλουταμίνης. Επομένως, η παρουσία των συγκεκριμένων ανοσογονικών πεπτιδίων της γλουτένης, ανθεκτικών στη διαδικασία της πέψης, επιτρέπει, κάτω από συνθήκες αυξημένης εντερικής διαπερατότητας, τη διήθηση αυτών προς την υποβλεννογόνο στοιβάδα με συνέπεια την ενεργοποίηση των ανοσολογικών μηχανισμών πρόκλησης της νόσου (180,181).

Σύγχρονες θεωρίες υποδεικνύουν και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες ως υπεύθυνους για την πρόκληση της κοιλιοκάκης. Συγκεκριμένα, ο τύπος του βρεφικού γάλακτος, ο μητρικός θηλασμός, η ηλικία εισαγωγής καθώς και η ποσότητα και η ποιότητα των χορηγούμενων δημητριακών είναι πιθανόν επηρεάσουν την κλινική έκφραση και την ηλικία εκδήλωσης της νόσου. Αναλυτικά, βρέφη έως 3 μηνών που εκτίθενται στα σιτηρά πριν από την ωρίμανση του γαστρεντερικού συστήματος έχουν πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου συγκριτικά με εκείνα που εκτίθενται 4 έως 6 μήνες μετά τη γέννηση (182,183). Επιπλέον ο μητρικός θηλασμός δρα προστατευτικά με συνέπεια τα βρέφη που ο απογαλακτισμός τους γίνεται πριν από τον 4<sup>ο</sup> μήνα να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Φαίνεται ότι η εισαγωγή σιτηρών στη διατροφή παράλληλα με τον μητρικό θηλασμό παρέχει μεγαλύτερη ανοχή και συνεπώς ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης, ενώ η προσθήκη μεγάλων ποσών γλουτένης κατά τον απογαλακτισμό συντείνει στην αυξημένη επίπτωση της. Θεωρείται ωστόσο αβέβαιο αν ο μητρικός θηλασμός παρέχει προσωρινή προστατευτική δράση ή καθυστερεί την έναρξη της νόσου.(184) Τέλος, οι συχνές εντερικές λοιμώξεις ιδίως από ροταϊό ή αδενοϊό, συμβάλουν στη διατάραξη των στενά συνδεδεμένων κόμβων μεταξύ των εντερικών κυττάρων καθώς και στην αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού ηθμού, στοιχεία που πυροδοτούν την πρόκληση κοιλιοκάκης σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.(185)

## **B4.2 Ανοσολογικοί παράγοντες**

Στη παθογένεια της κοιλιοκάκης συμμετέχουν και τα δυο επίπεδα της ανοσολογικής απόκρισης, η ειδική (μέσω των βοηθητικών T- κυττάρων) και η μη ειδική (φυσική - κυτταρική) ανοσία. Πιο αναλυτικά η γλουτένη διασπάται σε αμινοξέα και πεπτίδια από ένζυμα του εντερικού αυλού, στην ψηκτροειδή παρυφή των εντερικών κυττάρων. Συγκεκριμένα γλοιαδινικά ανοσογονικά πεπτίδια, τα οποία ανθίστανται στη διαδικασία της πέψης, διεισδύουν στην υποβλεννογόνο στοιβάδα του λεπτού εντέρου σε συνθήκες αυξημένης διαπερατότητας και διαταράσσουν τους στενά συνδεδεμένους κόμβους μεταξύ των εντερικών κυττάρων. Ακολούθως, τα CD4<sup>+</sup> T λεμφοκύτταρα διηθούν την υποβλεννογόνο στοιβάδα του λεπτού εντέρου, ενώ τα CD4<sup>+</sup> και τα CD8 T λεμφοκύτταρα το εντερικό επιθήλιο αντίστοιχα (180,186,187).

Το γλοιαδινικό πεπτιδικό θραύσμα αποτελούμενο από 33 αμινοξέα (p57-73) πλούσια σε γλουταμίνη και προλίνη υφίσταται απαμίνωση από το ένζυμο της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTG) με συνέπεια την ισχυρή πρόσδεση αυτού στα μόρια HLA τάξης II DQ2 ή DQ8 που εκφράζονται στην επιφάνεια αντιγονο-παρουσιαστικών κυττάρων. Η ιστική τρανσγλουταμινάση αποτελεί ένα ενδοκυττάριο ένζυμο το οποίο απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο σε περιπτώσεις ιστικής καταστροφής και κυτταρικού stress και διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Συγκεκριμένα, το σύμπλοκο γλοιαδίνης και ιστικής τρανσγλουταμινάσης σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα παρουσιάζεται στα Β λεμφοκύτταρα και στα μακροφάγα. Τα Β λεμφοκύτταρα εν συνεχεία, μέσω της πρόσδεσης του συμπλόκου της γλοιαδίνης με τις πρωτεΐνες HLA-DQ2 ή DQ8 στον Τ κυτταρικό υποδοχέα (TCR) επιφέρουν την άμεση ενεργοποίηση των CD4 Τ λεμφοκυττάρων και κατά συνέπεια επάγουν την ειδική ανοσολογική απόκριση. Παράλληλα, τα CD4+ Τ λεμφοκύτταρα παράγουν Th1 κυτταροκίνες όπως η IFN-γ και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α). Η IFN-γ δρά είτε άμεσα κυτταροτοξικά ή έμμεσα διεγείροντας τη διαφοροποίηση των εντερικών κυττάρων (υπερπλασία των κρυπτών) και τροποποιώντας την ωρίμανση τους. Ο TNF-α ενεργοποιεί την έκκριση μεταλλο-πρωτεϊνών από τους εντερικούς ινοβλάστες καθώς και τη χημειοταξία ιστικών μακροφάγων με συνέπεια την αποδόμηση του συνδετικού ιστού και του εντερικού βλεννογόνου. Η παρουσία τέλος αυτο-αντισωμάτων στο συνδετικό ιστό που περιβάλλει το ενδομύιο (αντισώματα έναντι του ενδομυίου- EMA) ενισχύει τη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Ο κύριος στόχος αυτών είναι η ιστική τρανσγλουταμινάση (186,187) .

Όσον αφορά τη μη ειδική ανοσία, το γλοιαδινικό πεπτιδικό θραύσμα p31-43/49 δρα ως τοξικό πεπτίδιο στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου, καταστρέφει τα εντερικά κύτταρα και συμβάλλει στην απελευθέρωση της ιντερλευκίνης IL-15. Η IL-15 ακολούθως αυξάνει την έκφραση της πρωτεΐνης MIC-A στα εντερικά κύτταρα και του υποδοχέα NKG2D στην επιφάνεια των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων. Τα λεμφοκύτταρα καθίστανται κυτταροτοξικά (NK κύτταρα- natural killer) και προκαλούν θάνατο των εντερικών κυττάρων και ιστική καταστροφή (187).

Είναι προφανές ότι, η συστηματική ανοσολογική απόκριση του οργανισμού μέσω της ειδικής αλλά και της μη ειδικής άμυνας οδηγεί σε καταστροφή της αρχιτεκτονικής του εντέρου, σε ατροφία των λαχνών, επιμήκυνση των κρυπτών και αύξηση της χρόνιας φλεγμονώδους διήθησης, με συνέπεια την άμεση εκδήλωση δυσαπορρόφησης θρεπτικών συστατικών και βιταμινών (180,187).

### **B4.3 Γενετικοί παράγοντες**

Η κοιλιοκάκη αποτελεί νόσημα με γενετικό υπόστρωμα, το οποίο αποδεικνύεται από την αυξημένη ενδοοικογενειακή επίπτωση καθώς σε ποσοστό 15-20% εκδηλώνεται σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών και ιδίως σε αυτούς με κοινούς HLA απλοτύπους (30-40%). Επιπλέον, η επίπτωση της στους μονοωικούς διδύμους εκτινάσσεται σε ποσοστό 75-80% (188).

Είναι σαφές ότι η κοιλιοκάκη είναι άμεσα συνυφασμένη με τα γονίδια του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας (HLA) τάξης II. Το Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας του ανθρώπου είναι ένα πολύμορφο γενετικό σύστημα αποτελούμενο από περίπου 200 άνισα κατανεμημένα γονίδια. Εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6, αντιπροσωπεύει το 1/1000 της όλης γενετικής πληροφορίας του ανθρώπου και αποτελεί ένα από τα πλέον καλά μελετημένα βιολογικά συστήματα. Η HLA τάξης II περιοχή περιλαμβάνει τρεις κυρίως γενετικούς τόπους ( DR, DQ, DP ), τα προϊόντα των οποίων

ευθύνονται για την παρουσίαση του αντιγονικού πεπτιδίου στα CD4<sup>+</sup> T-λεμφοκύτταρα κατά την ανοσιακή απάντηση. Αξίζει να σημειωθεί ότι εκφράζουν υψηλό βαθμό πολυμορφισμού με το κάθε γονίδιο να αντιπροσωπεύεται από περισσότερα από 10 αλληλόμορφα (189).

Έχουν καταγραφεί συγκεκριμένα γονίδια που ανευρίσκονται στην πλειοψηφία των ατόμων που πάσχουν από την κλινική και την υποκλινική μορφή της νόσου. Συγκεκριμένα, το 90% των πασχόντων εκφράζουν το DQ2 ετεροδιμερές, ενώ το 5-10% αυτών το DQ8 ανάλογο και ο γενετικός αυτός τύπος έχει χαρακτηριστεί ως CELIAC1. Οι συγκεκριμένοι απλότυποι εκφράζονται στα αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, δεσμεύουν πεπτίδια γλοιαδίνης, ενεργοποιούν τα T λεμφοκύτταρα της βασικής στοιβάδας με συνέπεια την έκλυση ανοσολογικής διεργασίας και την πρόκληση της νόσου. Άλλωστε, μοναδικό χαρακτηριστικό των DQ αλληλομόρφων γονιδίων αποτελεί η παρουσία υποδοχέων που ευνοούν την ισχυρή σύνδεση αυτών με αρνητικά φορτισμένες ακολουθίες όπως οι απαμινωμένες γλοιαδινικές ακολουθίες της γλουταμίνης (189,190)

Πιο αναλυτικά, οι περισσότεροι ασθενείς με κοιλιοκάκη εκφράζουν το DQ2.5 απλότυπο ο οποίος σχηματίζεται από το αλληλόμορφο DQB1\*02 που κωδικοποιεί τη β αλυσίδα και από το αλληλόμορφο DQA1\*05 που κωδικοποιεί την α αλυσίδα. Η ισομορφή DQ2.5 κληρονομείται είτε από ένα από τα δυο χρωμοσώματα 6 των γονέων (cis-απλότυπος) είτε και από τα δυο ομόλογα χρωμοσώματα 6, με το κάθε αλληλόμορφο να κληρονομείται από κάθε γονέα (trans- απλότυπος). Ασθενείς οι οποίοι εκφράζουν την ισομορφή DQ2.5 και είναι ομοζυγώτες για το DR3 αλληλόμορφο φέρουν τον cis απλότυπο ενώ αυτοί που είναι ετεροζυγώτες για DR5/DR7 αλληλόμορφα εκφράζουν τον trans απλότυπο. Το DQ8 γονίδιο αποτελείται από μια β και μια α αλυσίδα οι οποίες κωδικοποιούνται από τα DQB1\*0302 και DQA1\*0301 αντίστοιχα. Όσοι ασθενείς φέρουν το DQ8 αλληλόμορφο γονίδιο εκφράζουν τον cis DR4 απλότυπο. Διεθνείς μελέτες καταδεικνύουν αναλογική συσχέτιση του αριθμού των αλληλομόρφων γονιδίων HLA-DQB1\*02 με την πρόκληση κοιλιοκάκης, με συνέπεια ασθενείς ομοζυγώτες για το DQB1\*02 να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο πρόκλησης νόσου, συνήθως με οξεία ιστοπαθολογική σημειολογία. Ωστόσο, μικρό ποσοστό των πασχόντων (5-6%) δεν εκφράζει τους DQ2.5 ή DQ8 απλοτύπους, με μερικούς (3-4%) να εκφράζουν την ισομορφή DQ2.2 και τους υπόλοιπους (2%) να παρουσιάζουν έλλειψη τόσο του DQ2 όσο και του DQ8. Επιπλέον, το 30% του γενικού πληθυσμού εκφράζει τους απλοτύπους αυτούς χωρίς να νοσεί. Συμπερασματικά, η έκφραση των HLA-DQ2/DQ8 γονιδίων θεωρείται απαραίτητη αλλά όχι επαρκής για την εμφάνιση της κοιλιοκάκης (190).

Η συχνότητα των γονιδίων αυτών ποικίλει γεωγραφικά. Η ισομορφή DQ2.5 παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα σε λαούς της Βόρειας και Δυτικής Ευρώπης, σε ορισμένα κράτη της Αφρικής και στην Ινδία, με σπανιότερη έκφραση σε χώρες κατά μήκος των ακτών του δυτικού ειρηνικού ωκεανού. Το DQ8 γονίδιο παρουσιάζει μεγαλύτερη έκφραση στη Νότια και Κεντρική Αμερική. Σε πληθυσμούς που δεν εκφράζουν αυτούς τους απλοτύπους (Κίνα, Ιαπωνία) αναμένεται η εκδήλωση της νόσου να είναι σπάνια (189-191).

Τέλος δεδομένου ότι η παρουσία των συγκεκριμένων HLA επιτόπων αφορά μόνον το 40% της γενετικής πληροφορίας της κοιλιοκάκης, είναι φανερό ότι στην παθογένεια αυτής συμμετέχουν και μη HLA γονίδια. Η πρόσφατη έναρξη ανίχνευσης γενετικών πολυμορφισμών στο ανθρώπινο γονιδίωμα (GWAS) με σκοπό την ταυτοποίηση τους με συγκεκριμένες νόσους συνέβαλαν στην αναγνώριση 3 γενετικών τόπων που πιθανόν ενέχονται στην πρόκληση της νόσου. Συγκεκριμένα, οι γενετικοί τόποι 5q31-q33 στο μακρύ άκρο του χρωμοσώματος 5 (CELIAC 2), 2q33 στο χρωμόσωμα 2 (CELIAC 3) και 19p.13.1 στο χρωμόσωμα 19 κωδικοποιούν κυτταροκίνες, χημειοκίνες καθώς και υποδοχείς T και B

λεμφοκυττάρων, που θεωρούνται κύριοι πυροδοτικοί παράγοντες αυτόλογων ανοσολογικών διεργασιών. Χαρακτηριστικά, το γονίδιο MYO9B που εδράζεται στην χρωμόσωμα 19 κωδικοποιεί ένα πρωτεϊνικό μόριο μυοσίνης το οποίο συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση της ακτίνης στα εντερικά κύτταρα, οδηγεί σε αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού ηθμού σε ανοσογόνα γλοιαδινικά πεπτίδια με συνέπεια την έναρξη συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης ενδεικτικής κοιλιοκάκης (191-193).

## **B5. Κλινική εικόνα**

Η κλινική εικόνα της κοιλιοκάκης παρουσιάζει ευρύ φάσμα εκδηλώσεων και ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα. Κλινικά, η νόσος ταξινομείται στις ακόλουθες μορφές: κλασική, άτυπη, σιωπηρή, λανθάνουσα ή δυνητική καθώς και ασυμπτωματική.

Αναλυτικά, η κοιλιοκάκη στην κλασική της μορφή εκδηλώνεται με την εμφάνιση χρόνιας διάρροιας και στεατόρροιας, που χαρακτηρίζονται από ογκώδη, δύσσομα, συχνά επιπλέοντα στο νερό κόπρανα (παρουσία αερίων και λίπους). Οι υδαρείς κενώσεις ακολουθούνται από τεινισμό, βορβορυγμούς, κοιλιακές κράμπες και σπάνια από κωλικοειδές κοιλιακό άλγος (194). Σύντομα μετά την έναρξη της συμπτωματολογίας, επέρχεται σημαντική απώλεια σωματικού βάρους. Η νόσος εκδηλώνεται στους 6-24 μήνες ζωής, μετά την ένταξη της γλουτένης στη διατροφή του βρέφους. Συμπτώματα όπως έμετοι, ευερεθιστότητα, ανορεξία ακόμη και δυσκοιλιότητα απαντώνται συχνά. Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου δύναται να υποκρύπτει τη νόσο, ιδιαίτερα σε υπέρβαρα παιδιά. Σοβαρή υποθρεψία ή και καχεξία αποτελεί έκφραση προχωρημένης μορφής της νόσου. Σπάνια, η κοιλιοκάκη προβάλλει με «κρίση» (celiac crisis) η οποία χαρακτηρίζεται από αφυδάτωση, υπογκαιμία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές (195,196).

Ο όρος ασυμπτωματική ή σιωπηρή κοιλιοκάκη αφορά άτομα που δεν παρουσιάζουν συμπτώματα της νόσου, ωστόσο έχουν χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία του λεπτού εντέρου. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, αναδρομικά αναφέρουν παθολογικά άτυπα κλινικά συμπτώματα και ευρήματα όπως εύκολη κόπωση, διαταραχές των κενώσεων, σιδηροπενία, ευερεθιστότητα ή ακόμη και καταθλιπτική συνδρομή. Επιπλέον, ασυμπτωματική μορφή της νόσου αποκαλύπτεται σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως συγγενείς ασθενών με κοιλιοκάκη ή άτομα με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα κατά τη διάρκεια εφαρμογής ανιχνευτικού ελέγχου για τη νόσο. Η μορφή αυτή δύναται να εξελιχθεί σε ενεργό κάτω από συνθήκες στρες, όπως κατά τη διάρκεια της κύησης ή χειρουργικής επέμβασης (197).

Ο όρος λανθάνουσα ή δυνητική κοιλιοκάκη χαρακτηρίζει ασθενείς με άτυπα ή καθόλου συμπτώματα, με θετικό τον ορολογικό έλεγχο και τη γενετική HLA τυποποίηση, ενώ ο εντερικός βλεννογόνος αποκαλύπτεται φυσιολογικός, χωρίς ανάδειξη ατροφίας των λαχνών. Η μορφή αυτή αφορά ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται είτε να εκδηλώσουν ενεργή νόσο στο μέλλον, ή να νόσησαν στο παρελθόν και να έχουν πλέον φυσιολογικές βιοψίες ενώ βρίσκονται σε ελεύθερη διατροφή (198-200).

Τα μεγαλύτερα παιδιά και οι έφηβοι εκδηλώνουν συχνά άτυπα εξωεντερικά συμπτώματα. Η απουσία άλλωστε κλινικών εκδηλώσεων από το γαστρεντερικό σύστημα είναι υπαίτια για την καθυστέρηση στη διάγνωση της κοιλιοκάκης (201,202). Συνήθεις εξωεντερικές εκδηλώσεις δευτεροπαθείς της εντερικής δυσαπορρόφησης βιταμινών, ιχνοστοιχείων και θρεπτικών συστατικών αποτελούν η σιδηροπενική αναιμία ανθεκτική στη χορήγηση σιδήρου, η οστεοπενία-οστεοπόρωση καθώς και η καθυστέρηση της ενήβωσης (203,204). Χαρακτηριστικά, το 10% των παιδιών με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα πάσχουν από κοιλιοκάκη. Στα παιδιά αυτά, ο ετήσιος ρυθμός αύξησης υπολείπεται, με



συνέπεια η οστική ηλικία να προηγείται της χρονολογικής. Συγχρόνως, ορισμένα παρουσιάζουν παράλληλα διαταραχή της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης η οποία επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από την εφαρμογή δίαιτας ελεύθερης γλουτένης. Επιπλέον, στο 50% των παιδιατρικών ασθενών με αναφερόμενα οστικά άλγη και αυτόματα κατάγματα, κατά τη διάγνωση, αποκαλύπτεται χαμηλή οστική πυκνότητα, ως συνέπεια των ελαττωμένων επιπέδων ασβεστίου και βιταμίνης D και του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (205). Σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη του εντερικού βλεννογόνου, είναι συνήθης η εκδήλωση μεγαλοβλαστικής αναιμίας, αιμορραγικής καθώς και θρομβωτικής διάθεσης (πετέχειες, επίσταξη, αιματοουρία, αιμορραγία ΓΕΣ, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, θρομβώσεις εν τω βάθει-επιπολής φλεβικού δικτύου) απότοκοι της μειωμένης κυρίως απορρόφησης των βιταμινών B<sub>12</sub> και K αντιστοίχως (206-208).

Από τις πλέον συνήθεις εξωεντερικές εκδηλώσεις αποτελούν η ερπητοειδής δερματίτιδα, με χαρακτηριστική και μοναδική την κλινική έκφραση κνιδωτικού βλατιδοφυσαλιδώδους εξανθήματος στις καμπτικές και εκτατικές επιφάνειες άνω και κάτω άκρων καθώς και των γλουτών. Οι ασθενείς παρουσιάζουν ταυτόχρονα ιστολογικές αλλοιώσεις του εντερικού βλεννογόνου, ενδεικτικές της νόσου. Συσχετίζεται με εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης IgA στη δερμο-επιδερμική συμβολή και υποστρέφει με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (209).

Περιφερική νευροπάθεια σε συνδυασμό με μυϊκή αδυναμία και απώλεια της εν τω βάθει αισθητικότητας απαντώνται ως άτυπες εκδηλώσεις σε ασθενείς με κοιλιοκάκη (210). Επιπλέον, η κλινική συσχέτιση της νόσου με ανθεκτικές μορφές επιληψίας, βρεγματοϊνιακές εγκεφαλικές επασβεστώσεις καθώς και οξεία παρεγκεφαλιδική αταξία είναι επιστημονικά τεκμηριωμένη (211,212). Ψυχιατρικές διαταραχές με κυριότερες την κατάθλιψη, την αγχώδη συνδρομή καθώς και τις διαταραχές πρόσληψης τροφής αποτελούν συνήθεις άτυπες εκφράσεις της νόσου, οι οποίες δύνανται να επιταθούν κατά τη διάρκεια εφαρμογής της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης καθώς αυτή απαιτεί διατροφικούς περιορισμούς αλλά και αποκλεισμούς (213).

Εμμένουσα τρανσαμινασαιμία, ως μοναδική εκδήλωση της κοιλιοκάκης απαντάται σε μικρό ποσοστό ασθενών. Η διενέργεια βιοψίας ήπατος αποκαλύπτει αντιδραστική μη ειδική φλεγμονή, ενώ η δίαιτα αποκαθιστά τόσο τη βιοχημική όσο και την ιστολογική εικόνα (214-216).

Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι διαταραχές της εμμήνου ρήσεως, η πρόωγη εμμηνόπαυση καθώς και η υπογονιμότητα ή η στειρότητα έχουν αναφερθεί ως μοναδικές εκδηλώσεις της νόσου. Δεδομένων των δυσμενών συνεπειών στην έκβαση της κύησης των ασθενών (πρόωρος τοκετός, γέννηση μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών, καθ' ἑξίν αποβολές), η αναγκαιότητα για ανιχνευτικές δοκιμασίες της κοιλιοκάκης στις εγκύους παραμένει υπό συζήτηση (217).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, παρατηρείται συχνά σοβαρή υποπλασία της αδαμαντίνης με συνοδούς ανωμαλίες των οδόντων, ενώ υποτροπιάζοντα αφθώδη έλκη του στοματικού βλεννογόνου μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση άτυπης μορφής της νόσου (218).

Τέλος, η νόσος μπορεί να διαδράμει ασυμπτωματικά και να διαγνωστεί τυχαία κατά τη διάρκεια ενδοσκόπησης του πεπτικού για αναζήτηση άλλης νόσου όπως γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ή ΙΦΝΕ. Επιπλέον, μπορεί να διαγνωστεί με τον προ-συμπτωματικό έλεγχο σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως σε πρώτου βαθμού συγγενείς ατόμου με κοιλιοκάκη, σε άτομα με IgA ανεπάρκεια, σύνδρομο Down, Turner ή Williams, καθώς επίσης σε άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα όπως ΣΔ1, ρευματοειδή αρθρίτιδα,

συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, αυτοάνοση ηπατίτιδα, κακοήγη αναιμία και θυρεοειδίτιδα Hashimoto (167-178,188).

## **B6. Διάγνωση**

Η διάγνωση των ασθενών τίθεται με ορολογικές δοκιμασίες με ή χωρίς την εκτέλεση συμπληρωματικού γονιδιακού ελέγχου και επιβεβαιώνεται ιστολογικά μετά την λήψη πολλαπλών βιοψιών από το λεπτό έντερο. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η επαρκής καθημερινή κατανάλωση γλουτένης για τουλάχιστον 3 μήνες (219,220).

### **B6.1. Ορολογικές δοκιμασίες**

Παρόλο που η βιοψία του εντερικού βλεννογόνου θεωρείται καθοριστική στην τελική διάγνωση της κοιλιοκάκης, οι ορολογικές δοκιμασίες καθίστανται αναγκαίες στη διερεύνηση ατόμων με πιθανότητα νόσου. Ο ορολογικός έλεγχος καταδεικνύει την ύπαρξη ειδικών για τη νόσο αντισωμάτων τάξης IgG και IgA έναντι της γλοιαδίνης (AGA), του ενδομυίου (EMA) και της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTG), με τα δύο τελευταία να έχουν τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα και να κατευθύνουν τη διαγνωστική σκέψη (221,222).

Αναλυτικά, τα IgA και IgG AGA αντισώματα παρουσιάζουν μικρότερη ευαισθησία (52-100% για τα IgA, 57-96% για τα IgG) και μικρότερη ειδικότητα (83-100% για τα IgA και 74-92% για τα IgG) σε σύγκριση με τα IgA EMA (ευαισθησία 85-98% και ειδικότητα 97-100%) και τα IgA tTG (ευαισθησία 90-98% και ειδικότητα 94-97%) ιδίως για τους ενήλικες και για τα παιδιά άνω των 2 ετών. Κατά συνέπεια δεν αποτελούν πλέον αξιόπιστους διαγνωστικούς δείκτες της νόσου και τείνουν να εγκαταλειφθούν. Επιπλέον, χαρακτηρίζονται από χαμηλή προγνωστική αξία δεδομένου ότι ψευδώς θετικά AGA έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με άλλα γαστρεντερικά νοσήματα όπως οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ινώδη κυστική ίνωση και δυσανεξία στο γάλα αγελάδας. Ο προσδιορισμός αυτών των αντισωμάτων γίνεται με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA (Enzyme- Linked ImmunoSorbent Assay) και συνεχίζει να έχει διαγνωστική αξία σε παιδιά μικρότερα των 18 μηνών όπου τα EMA και tTG αντισώματα δύναται να έχουν χαμηλότερη ευαισθησία. Αυτό οφείλεται πιθανώς στα χαμηλότερα επίπεδα της IgA ανοσοσφαιρίνης στην παιδική ηλικία συγκριτικά με την ενήλικη ζωή (η συγκέντρωση της IgA αυξάνεται στο 20% εκείνης του ενήλικα στην ηλικία του ενός έτους, με προοδευτική εν συνεχεία αύξηση έως την εφηβεία). (219,221,222) Σύγχρονες μελέτες αναδεικνύουν την παρουσία μιας νέας γενιάς αντισωμάτων έναντι των απαμινωμένων πεπτιδίων της γλοιαδίνης τα οποία ανευρίσκονται σε ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία της νόσου και με αρνητικά τα αντισώματα έναντι του EMA και της tTG (223).

Ως ενδομύιο ορίζεται η πρωτεΐνη κολλαγόνου ιστού η οποία ανευρίσκεται στις λείες μυϊκές ίνες του γαστρεντερικού σωλήνα του ανθρώπου και του πιθήκου. Η ανίχνευση των EMA αντισωμάτων πραγματοποιείται με μεθόδους έμμεσου ανοσοφθορισμού (Indirect immuno Fluorence Assay-IFA) με χρήση υλικού από οισοφάγο πιθήκου ή από ανθρώπινο ομφάλιο λώρο. Η δοκιμασία είναι χρονοβόρα, δαπανηρή και επιρρεπής σε ανθρώπινο σφάλμα κατά την εκτέλεση (224).

Η ιστική τρανσγλουταμινάση (tTG) αποτελεί ένα αδρανές ενδοκυττάριο ένζυμο το οποίο απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο σε περιπτώσεις ιστικής καταστροφής. Νεότερες μελέτες την αναδεικνύουν ως το υπεύθυνο αυτοαντιγόνο με τα αντισώματα έναντι αυτής παθογνωμονικά για την ανίχνευση της κοιλιοκάκης. Ο προσδιορισμός αυτών

των αντισωμάτων γίνεται με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA), με κύρια πηγή την ανθρώπινη ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που λειτουργεί ως αντιγόνο. Η ορολογική δοκιμασία είναι εύκολη, ταχεία, φθηνή και επιδέχεται αυτοματοποίηση στην εκτέλεση (225,226).

Δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης της κοιλιοκάκης με την εκλεκτική IgA ανεπάρκεια, τα συνολικά επίπεδα της IgA ανοσοσφαιρίνης πρέπει να μετρώνται προ ή παράλληλα με τη διενέργεια των ορολογικών δεικτών. Είναι προφανές ότι ασθενείς με κοιλιοκάκη και IgA ανοσοανεπάρκεια δεν παράγουν αντισώματα τάξης IgA έναντι EMA, AGA και tTG. Επομένως, καθίσταται απαραίτητος ο προσδιορισμός των IgG αντισωμάτων έναντι του EMA και της tTG (227).

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των ορολογικών δεικτών χρησιμεύει στην ανίχνευση των ασθενών με κλινική έκφραση της νόσου που χρήζουν ενδοσκόπησης, των μη συμπτωματικών ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου και στο μαζικό έλεγχο του πληθυσμού. Παράλληλα, χρησιμεύει στην παρακολούθηση της συμμόρφωσης στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης καθώς ο τίτλος των αντισωμάτων φθίνει σταδιακά και επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα όταν η γλουτένη εξαιρεθεί από τη διατροφή ενώ αυξάνεται όταν επαναχορηγηθεί. Τέλος, χρησιμεύει για την απόφαση διενέργειας βιοψίας μετά από πρόκληση με γλουτένη σε όσους έχουν εθελούσια ξεκινήσει δίαιτα, χωρίς να έχει προηγηθεί εργαστηριακή και ενδοσκοπική διάγνωση της νόσου (228-231).

Δεδομένης της εξαιρετικά υψηλής ειδικότητας και ευαισθησίας των ορολογικών μεθόδων και ειδικά των αντισωμάτων EMA και tTG στην ανίχνευση της κοιλιοκάκης, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) το 2012 πρότεινε σε ασθενείς με κλασικά ή μη συμπτώματα και με δεκαπλασιασμό του τίτλου των αντισωμάτων έναντι tTG, θετικά EMA αντισώματα και συμβατούς HLA απλοτύπους να τίθεται η διάγνωση της κοιλιοκάκης χωρίς να απαιτείται η διενέργεια βιοψίας του λεπτού εντέρου (232,233).

## **B6.2 Γενετικές δοκιμασίες**

Η γενετική τυποποίηση με την ανίχνευση HLA απλοτύπων DQ2/DQ8 στο γονιδίωμα των ασθενών με κοιλιοκάκη παρουσιάζει ισχυρή αρνητική προγνωστική αξία, αφού συνεισφέρει στον αποκλεισμό της νόσου ενώ δεν ενισχύει τη διάγνωση της. Η πλειοψηφία των ασθενών (90%) εκφράζει το DQ2 ετεροδιμερές ενώ οι υπόλοιποι το DQ8 ετεροδιμερές. Είναι σαφές ότι η παρουσία των συγκεκριμένων αλληλόμορφων δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στη διάγνωση της κοιλιοκάκης δεδομένου ότι εκφράζονται στο 20-30% του πληθυσμού που δεν νοσεί. Χαρακτηριστικά, η ειδικότητα προσδιορισμού των HLA γονιδίων στη διάγνωση της κοιλιοκάκης υπολογίζεται για το DQ2 αλληλόμορφο 73% , ενώ για το DQ8 81%, και η ευαισθησία 94% και 12% αντίστοιχα (219,222,234).

Επομένως, γονιδιακός έλεγχος διενεργείται σε άτομα με λανθάνουσα ή δυνητική μορφή καθώς και σε ασυμπτωματικά που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου προκειμένου να συνεχίσουν το διαγνωστικό αλγόριθμο σε ενδεχόμενη ανεύρεση των συγκεκριμένων απλοτύπων. Επιπλέον, σε ασθενείς οι οποίοι αυτοβούλως υιοθέτησαν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης χωρίς προηγούμενη εργαστηριακή και ενδοσκοπική τεκμηρίωση της νόσου, η απουσία των συγκεκριμένων αλληλόμορφων την αποκλείει. Παράλληλα, η απουσία των HLA αλληλόμορφων σε ασθενείς με παθογνωμονικά ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία του εντέρου και με χαμηλό τίτλο tTG αντισωμάτων προσανατολίζει τη διαγνωστική σκέψη σε άλλες νόσους οι οποίες έχουν παρόμοια ιστοπαθολογία. Τέλος, οι γενετικές δοκιμασίες χρησιμοποιούνται σε μαζικές

τυχαιοποιημένες μελέτες ανίχνευσης της κοιλιοκάκης σε πληθυσμιακές ομάδες (screening tests) (219,220,234).

### **B6.3 Βιοψία λεπτού εντέρου**

Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Παιδογαστρεντερολογικής Εταιρείας (ESPGHAN 2006), η βιοψία του λεπτού εντέρου θεωρείται απαραίτητη στο διαγνωστικό αλγόριθμο της κοιλιοκάκης, εφόσον ο ασθενής είναι σε διατροφή που περιέχει γλουτένη για τουλάχιστον 3 μήνες. Αναλυτικά, ένα παιδί μεγαλύτερο των 2 ετών πάσχει από κοιλιοκάκη όταν πληροί τα ακόλουθα κριτήρια (235,236):

- 1) Κλινική εικόνα συμβατή με τη νόσο ή ομάδα υψηλού κινδύνου
- 2) Θετικοί ορολογικοί δείκτες
- 3) Παθognωμονικά ιστοπαθολογικά ευρήματα κοιλιοκάκης- απαραίτητη μόνον η αρχική βιοψία του λεπτού εντέρου.
- 4) Κλινική και ορολογική ανταπόκριση μετά από συμμόρφωση σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης
- 5) Αποκλεισμός λοιπών παθολογικών καταστάσεων που μιμούνται τη νόσο.

Σε παιδιά κάτω των 2 ετών, για την τελική διάγνωση της νόσου κρίνεται αναγκαία η λήψη τριών βιοψιών σε τρεις διαφορετικές χρονικές περιόδους, η πρώτη σε ισχυρή υποψία νόσου, η δεύτερη μετά από δίαιτα και η τρίτη μετά από δοκιμασία πρόκλησης με γλουτένη, προκειμένου να αποκλεισθούν ποικίλα νοσήματα του εντέρου όπως η δυσανεξία στο γάλα αγελάδας και τροφικές αλλεργίες, που είναι συχνά σε αυτή την ηλικία (235,236).

Η βιοψία του λεπτού εντέρου γίνεται μέσω διαστοματικής ενδοσκόπησης του ανώτερου πεπτικού συστήματος. Απαραίτητη είναι η λήψη πολλαπλών ιστοτεμαχίων από το βολβό, τν 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup> & 4<sup>η</sup> μοίρα του δωδεκαδακτύλου, το σύνδεσμο του Treitz, καθώς και το άνω τμήμα της νήστιδος, δεδομένης της ενδεχόμενης τμηματικής προσβολής του εντερικού βλεννογόνου. Σε περίπτωση λήψης βιοψιών μόνο από τον υγιή ιστό του βλεννογόνου, το αποτέλεσμα ενδέχεται να είναι «ψευδώς αρνητικό».

Η διαβάθμιση των χαρακτηριστικών ιστοπαθολογικών ευρημάτων σύμφωνα με την «ταξινόμηση κατά Marsh» έχει ως εξής (219,220,237):

- Στάδιο 0: προδιηθητικό στάδιο- φυσιολογικός βλεννογόνος
- Στάδιο 1: διηθητικό στάδιο, αύξηση του αριθμού των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων συνήθως άνω των 20 κυττάρων ανά 100 εντερικά κύτταρα
- Στάδιο 2: στάδιο 1 και υπερπλασία των κρυπτών
- Στάδιο 3: στάδιο 2 και προοδευτική ατροφία των λαχνών (3a- μερική, 3b-υφολική, 3c-ολική ατροφία). Αποτελεί την κλασική ιστοπαθολογική εικόνα της νόσου. Θεωρείται χαρακτηριστική αλλά όχι ειδική για την κοιλιοκάκη. Λοιπά νοσήματα που έχουν παρόμοια ιστολογία είναι: λαμβλίαση, τροφικές αλλεργίες, ΙΦΝΕ, ανοσοανεπάρκειες, μικροσκοπική κολίτιδα, αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή κ.ά.
- Στάδιο 4: ολική ατροφία των λαχνών και υποπλασία των κρυπτών. Συσχετίζονται συχνά με ανθεκτική μορφή κοιλιοκάκης και T κυτταρικό λέμφωμα.

Οι χαρακτηριστικές ιστοπαθολογοανατομικές αλλοιώσεις που περιγράφονται στην κοιλιοκάκη περιλαμβάνουν αδρά τον αυξημένο αριθμό των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (>30 λεμφοκύτταρα / 100 εντεροκύτταρα), τον ενδοεπιθηλιακό μιτωτικό

δείκτη  $>0,2$ , τη μείωση του ύψους των επιθηλιακών κυττάρων, την απώλεια της πολικότητας του πυρήνα καθώς και τη μείωση των εκκριτικών κυττάρων. Όσον αφορά την μικρο-αρχιτεκτονική του εντερικού βλεννογόνου, παθολογικά στοιχεία θεωρούνται η αύξηση του βάθους των κρυπών, η μερική ή ολική ατροφία των λαχνών, η αύξηση του μιτωτικού δείκτη και η διήθηση της βασικής μεμβράνης με λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ο αριθμός των ενδοεπιθηλιακών κυττάρων αποτελεί τον πιο πρώιμο διαγνωστικό δείκτη της κοιλιοκάκης και μετά από την έναρξη της θεραπείας παρουσιάζει ταχεία πτωτική τάση (237,238).

## **B7. Θεραπεία**

Η μοναδική αποδεκτή θεραπεία της κοιλιοκάκης είναι η αυστηρή δια βίου εξαίρεση της γλουτένης από το καθημερινό διαιτολόγιο του ασθενούς. Αποκλείονται τροφές που περιέχουν κριθάρι, σίκαλη και σιτάρι καθώς και προϊόντα με έκδοχα αυτών. Το καθημερινό διαιτολόγιο περιλαμβάνει κρέας, ψάρι, φρούτα, λαχανικά, ρύζι και καλαμπόκι καθώς επίσης και τα ειδικά προϊόντα ελεύθερα γλουτένης π.χ. ζυμαρικά.

Η διατροφή χωρίς γλουτένη συμβάλλει στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου, επάγει την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, προλαμβάνει την εκδήλωση σοβαρών επιπλοκών και προάγει τη σωματική υγεία, την καλή θρέψη και την ψυχική ευεξία. Συστήνεται σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς αλλά και σε μη συμπτωματικούς με θετικούς ορολογικούς δείκτες ή και θετική βιοψία λεπτού εντέρου. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή άλλο αυτοάνοσο νόσημα που έπεται η διάγνωση της κοιλιοκάκης χωρίς να έχουν εκδηλώσει συμπτωματολογία, η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης φαίνεται ότι προσφέρει βραχυπρόθεσμα μόνο οφέλη (239-241).

Η κατανάλωση βρώμης από τους ασθενείς είναι υπό συζήτηση. Παλαιότερες μελέτες έδειχναν ότι η κατανάλωση βρώμης επέφερε καταστροφή και επιπέδωση των εντερικών λαχνών με συνέπεια τη δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών και την κλινική έκφραση της κοιλιοκάκης. Πιο πρόσφατες, *in vivo* και *in vitro*, μελέτες αποδεικνύουν την ασφάλεια της κατανάλωσης προϊόντων βρώμης και υπογραμμίζουν ότι μπορούν να καταναλωθούν καθημερινά, με την προϋπόθεση ότι είναι καθαρά, χωρίς προσμίξεις. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση 50 γραμμαρίων βρώμης ημερησίως στους ενήλικες και 25 γραμμαρίων στα παιδιά δεν είναι επιζήμια για τον εντερικό βλεννογόνο και είναι καλά ανεκτά. Η σημασία της κατανάλωσης βρώμης κατά τη διάρκεια της εφαρμογής αυστηρής δίαιτας αποχής από τη γλουτένη έγκειται στη δυνατότητα πρόσληψης επαρκούς ποσότητας θρεπτικών συστατικών, ινών και βιταμινών από τον πάσχοντα. Εξάλλου, αποτελεί μια επιπλέον διατροφική επιλογή σε ένα τόσο στερεότυπο διαιτολόγιο, κάτι που γίνεται αποδεκτό με χαρά από τον ασθενή. Εντούτοις, ένα μικρό ποσοστό ασθενών (<5%) παρουσιάζει ταυτόχρονα δυσανεξία στην αβενίνη της βρώμης και η κατανάλωση προϊόντων που περιέχουν βρώμη είναι απαγορευτική. Ακόμη, η βρώμη παρόλο που δεν περιέχει γλουτένη, συχνά «επιμολύνεται» από τη γλουτένη των σιτηρών κατά τα στάδια της παραγωγής και επεξεργασίας τους (καλλιέργεια, άλεση, αποθήκευση, μεταφορά ή παρασκευή). Κατά συνέπεια, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η κατανάλωση βρώμης δεν προτείνεται σε νεο-διαγνωσμένους ασθενείς ή σε αυτούς με μη ρυθμιζόμενη νόσο. Όμως, μπορεί να συμπεριληφθεί στο διαιτολόγιο των ασθενών που έχουν εφαρμόσει για μεγάλο χρονικό διάστημα τη δίαιτα ελεύθερη σιτηρών και πλέον δεν νοσούν. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η προσοδευτική ένταξη αυτής, προς αποφυγή ενδεχόμενης δυσανεξίας ή υποτροπής της κοιλιοκάκης (242).

Η υιοθέτηση και η δια βίου συμμόρφωση στη διατροφή ελεύθερη γλουτένης αποτελεί δυσχερές εγχείρημα. Δεδομένου ότι η γλουτένη αποτελεί διαδεδομένο συστατικό της δυτικής διατροφής και περιλαμβάνεται σε πληθώρα προϊόντων, υπάρχουν σημαντικές πρακτικές δυσκολίες στο σχεδιασμό και στην εφαρμογή της,. Η πλήρης εξαίρεση της γλουτένης από τους κόκκους που την περιέχουν, παρουσιάζει σημαντικές τεχνικές δυσκολίες και οικονομικούς περιορισμούς με συνέπεια να καθίσταται επισφαλής η παραγωγή τροφίμων ελεύθερων γλουτένης. Κατά συνέπεια, πολλά από αυτά τα τρόφιμα διατίθενται στην αγορά με μικρές ποσότητες εκδόχων γλουτένης (241,243,244).

Βιβλιογραφικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι ακόμη και πολύ μικρή ποσότητα γλουτένης, όταν αυτή προσλαμβάνεται καθημερινά οδηγεί σε βλάβη του εντερικού βλεννογόνου. Η αρτιότητα και η αξιοπιστία των προσφερόμενων από τη βιομηχανία προϊόντων ως ελεύθερα γλουτένης αμφισβητείται. Ο αναθεωρημένος Κώδικας Τροφίμων και Ποτών (Codex Alimentarius) σε συνεργασία με τον οργανισμό τροφίμων (NFA-National Food Authority Council), κατοχυρώνει ως προϊόντα ελεύθερα γλουτένης όσα περιέχουν ποσότητα <20ppm (<20mg/kg), ενώ ποσότητα <200ppm (<200mg/kg) αφορά σε προϊόντα με ανιχνεύσιμη ποσότητα γλουτένης τα οποία θεωρούνται επισφαλής (244).

Εξαιτίας της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας λακτάσης, απότοκου της καταστροφής των λαχνών του εντερικού βλεννογόνου, απαιτείται παροδικός περιορισμός ή και διακοπή της χορήγησης γάλακτος μέχρις ότου αποκατασταθεί η αρχιτεκτονική του βλεννογόνου (241,244).

Συμπερασματικά, η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία της κοιλιοκάκης. Ο διαιτολόγος οφείλει να εκτιμήσει τη διατροφική επάρκεια του ασθενούς με γνώμονα μια υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή καθώς και να συμμετάσχει ενεργά στη διατροφική του εκπαίδευση. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί, η έγκαιρη αναγνώριση ενδεχόμενης ανεπάρκειας θρεπτικών συστατικών, βιταμινών και ιχνοστοιχείων (σιδήρου, φυλλικού οξέος, βιταμίνης B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>) από το καθημερινό διαιτολόγιο του παιδιού και ακολούθως ο εμπλουτισμός αυτού με ποικίλους επιτρεπτούς συνδυασμούς τροφών, ευάρεστους στους ασθενείς. Εξαιτίας της αναγκαιότητας για δια βίου συμμόρφωση των ασθενών σε στερεότυπες διατροφικές επιλογές, κρίνεται αναγκαία η ενσωμάτωση τους σε τοπικές ή εθνικές ομάδες υποστήριξης οι οποίες παρέχουν πληροφορίες καθώς και οδηγούς με τα προϊόντα που περιέχουν γλουτένη ή μπορούν να καταναλωθούν ελεύθερα (245).

Η αντιμετώπιση της κοιλιοκάκης αποτελεί πεδίο εκτεταμένης έρευνας τα τελευταία έτη. Διάφορες πειραματικές θεραπείες βρίσκονται σε εξέλιξη με κύριο στόχο τον υποβιβασμό της διατροφής ως μονοθεραπείας (246,247). Η πιο ελκυστική από αυτές περιλαμβάνει τη χρήση πρωτεασών (όπως η ALV003) οι οποίες αποδομούν εκλεκτικά τη γλουτένη σε μικρά, χωρίς αντιγονικότητα, γλοιαδινικά πεπτίδια. Αναμένονται *in vivo* μελέτες προκειμένου να διευκρινισθεί εάν τα ένζυμα αυτά δύνανται να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρώματα διατροφής σε όσους ασθενείς δεν επιτυγχάνουν πλήρη συμμόρφωση στη δίαιτα αποκλεισμού (248-250). Εναλλακτικές μέθοδοι ελάττωσης της τοξικότητας της γλουτένης, αποτελούν η επεξεργασία των δημητριακών με γενετική μηχανική και η παρασκευή μορίων που δεσμεύουν τη γλουτένη (gluten binder) (251). Παράλληλα, αρκετοί επισημαίνουν την αναγκαιότητα τροποποίησης της ανοσιακής απάντησης μέσω της χρήσης αναστολέων του ενζύμου της ιστικής τρανσγλουταμινάσης, αποκλειστών των HLA DQ2/DQ8 απλοτύπων καθώς και μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι κυτταροκινών (anti-IL-15) οι οποίες διεγείρουν τα CD4<sup>+</sup> λεμφοκύτταρα (252,253). Πειραματική θεραπεία αποτελεί επίσης η χορήγηση λοραζοτίδης (larazotide acetate, AT-001), η οποία ενισχύει τις

διακυτταρικές συνδέσεις και ταυτόχρονα αναστέλλει εκλεκτικά τη ζονουλίνη, πρωτεΐνη του εντερικού επιθηλίου που επιφέρει αύξηση της εντερικής διαπερατότητας και πυροδότηση ανοσιακών μηχανισμών(254,255). Τέλος, έχει προταθεί ο εμβολιασμός, αρχικά σε άτομα υψηλού κινδύνου, με σκοπό την επίτευξη ανοχής στην γλουτένη (246-248). Παραμένει ωστόσο αβέβαιη η οικονομική βιωσιμότητα τέτοιων προσπαθειών καθώς και η τελική επίδραση αυτών στη διέγερση των T λεμφοκυττάρων.

### **B7.1. Συμμόρφωση και παρακολούθηση**

Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ταχεία κλινική ανταπόκριση μετά την έναρξη δίαιτας ελεύθερης γλουτένης συνήθως σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων, ενώ η αποδρομή των ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων καθυστερεί και επιτυγχάνεται συνήθως μετά το ένα έτος. Επομένως, η συνεχής και μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών από εξειδικευμένη ομάδα ειδικών με σκοπό την αξιολόγηση υπολειπόμενων ή νέων συμπτωμάτων, των επιπλοκών της νόσου, της διατροφικής κατάστασης και της συμμόρφωσης αυτών στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. κρίνεται απολύτως απαραίτητη. Η αξιολόγηση του δείκτη μάζας σώματος, της μυϊκής και της λιπώδους μάζας καθώς και η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DEXA, θεωρούνται επίσης απαραίτητα. Επιπλέον, τακτικός έλεγχος για ενδεχόμενη ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών, λιποδιαλυτών ή μη βιταμινών και ιχνοστοιχείων καθίσταται αναγκαίος. Κάθε διατροφική έλλειψη πρέπει να διορθώνεται αρχικά με τη διατροφή και επί επιμονής, με τη χορήγηση φαρμακευτικών συμπληρωμάτων ελεύθερων γλουτένης (256).

Σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις, έξι μήνες μετά από την έναρξη της δίαιτας, διενεργείται προσδιορισμός των αντισωμάτων IgA tTG και EMA, ο οποίος θεωρείται έμμεσος δείκτης αξιολόγησης της συμμόρφωσης στην ειδική δίαιτα και της καλής έκβασης της νόσου. Η λήψη επαναλαμβανόμενων βιοψιών για την αξιολόγηση της διαιτητικής ευπείθειας δεν είναι ούτε αναγκαία ούτε αποδεκτή. Η μέτρηση του τίτλου των αντισωμάτων ενδείκνυται επίσης στους ασθενείς με επίμονη ή υποτροπιάζουσα συμπτωματολογία ανεξάρτητα από το χρονοδιάγραμμα της δίαιτας. Εφόσον ο έλεγχος είναι αρνητικός και ο ασθενής συμμορφώνεται στην δίαιτα, η τιτλοποίηση των αντισωμάτων επαναλαμβάνεται ανά έτος. Όμως, σε ενδεχόμενη επανεμφάνιση των συμπτωμάτων ή παρέκκλιση από τις διαιτητικές οδηγίες η επανάληψη του κρίνεται απαραίτητη (219,241,256).

### **B7.2. Επιμονή συμπτωμάτων- αδυναμία συμμόρφωσης**

Η μη ανταποκρινόμενη ή επίμονη κοιλιοκάκη χαρακτηρίζεται από κλινικά σημεία, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά της νόσου που παραμένουν παρά τη μακροχρόνια (6-12 μήνες) δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Η επιμονή των συμπτωμάτων στην πλειοψηφία των ασθενών (35-50%) οφείλεται στην ηθελημένη αλλά και ακούσια συνεχή λήψη γλουτένης η οποία συχνά αποτελεί κρυφό έκδοχο ποικίλων τροφίμων ή φαρμάκων. Χαρακτηριστικά, οι ορολογικοί δείκτες θετικοποιούνται μετά από λήψη >2 γραμμαρίων γλουτένης ημερησίως, ενώ μετά από λήψη μικρότερης ποσότητας παρατηρούνται μόνο ιστολογικές αλλοιώσεις (257,258).

Επιπλέον, ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αντοχή στη δίαιτα ενδέχεται να πάσχουν από άλλο νόσημα το οποίο μιμείται την κλινική έκφραση ή συχνά συνυπάρχει με την κοιλιοκάκη. Συγκεκριμένα, στα πιο συνήθη υποκείμενα νοσήματα περιλαμβάνονται η μικροσκοπική κολίτιδα, η παγκρεατική ανεπάρκεια, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, τα

αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, οι δυσανεξίες σε άλλες τροφές (φρουκτόζη, λακτόζη) και η βακτηριδιακή υπερανάπτυξη. Η απουσία των HLA DQ2 ή DQ8 από τους ασθενείς αυτούς αποκλείει την κοιλιοκάκη (259,260).

Η μη συμμόρφωση στη δίαιτα μπορεί ακόμη να αποτελεί έκφραση καταθλιπτικής συνδρομής, η οποία συχνά συσχετίζεται με την εκδήλωση ενός χρόνιου νοσήματος όπως είναι η κοιλιοκάκη. Επομένως, η συμπεριφορική ψυχοθεραπεία η οποία μετριάξει τα συναισθήματα θυμού, φόβου, αγωνίας αλλά και λύπης με συνέπεια την αποδοχή της νόσου και την πρόληψη των επιπλοκών, κρίνεται απαραίτητη (261).

### **B7.3. Επιπλοκές**

Η διάγνωση της ανθεκτικής κοιλιοκάκης τίθεται σε ασθενείς με εμμονή ή επανεμφάνιση συμπτωμάτων ή σημείων εντερικής δυσαπορρόφησης σε συνδυασμό με ιστολογικά ευρήματα ενδεικτικά ατροφίας των εντερικών λαχνών, παρά τη συμμόρφωση αυτών σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους. Η ανθεκτική κοιλιοκάκη ταξινομείται σε τύπο 1 με φυσιολογικό αριθμό ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων στον εντερικό βλεννογόνο και σε τύπο 2 με κλωνικό λεμφοκυτταρικό πολλαπλασιασμό και απουσία CD3/CD8 T κυτταρικών υποδοχέων. Ο τύπος 2 συσχετίζεται με την εμφάνιση ελκωτικής δωδεκαδακτυλίτιδας και ενδοεπιθηλιακού T κυτταρικού λεμφώματος. Οι ασθενείς που πάσχουν από την ανθεκτική μορφή συνήθως ανταποκρίνονται σε αγωγή με κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίμη) αλλά και στην αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών (262).

Η ελκωτική εντερίτιδα, με συνήθεις εντοπίσεις στη νήστιδα και στον ειλεό, αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της κοιλιοκάκης με υψηλή θνητότητα. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία χρόνιων πολυάριθμων ελκών και επιπλέκεται συχνά με λέμφωμα του λεπτού εντέρου. Συνήθεις εκδηλώσεις αποτελούν η αιμορραγία και η διάτρηση του εντερικού βλεννογόνου. Η χειρουργική εξαίρεση του πάσχοντος τμήματος του εντέρου αποτελεί τη μόνη θεραπεία (263).

Η εμφάνιση νεοπλασιών του γαστρεντερικού συστήματος είναι συχνή σε ενήλικες ασθενείς με αδιάγνωστη ή μακροχρόνια, ατελώς θεραπευθείσα κοιλιοκάκη. Το αδενοκαρκίνωμα, το λέμφωμα του λεπτού εντέρου, τα πλακώδη καρκινώματα του οισοφάγου, ο οισοφάγος Barrett και τα καρκινώματα του στοματοφάρυγγα απαντώνται πιο συχνά σε ασθενείς με κοιλιοκάκη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (264,265). Το λέμφωμα του λεπτού εντέρου αποτελεί το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Η συχνότητα μπορεί να φθάσει το 6-8%, ποσοστό που φθίνει σε όσους συμμορφώνονται χωρίς παρέκκλιση στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Συνήθεις θέσεις εντόπισης αποτελούν η νήστιδα και ο ειλεός αλλά ενδέχεται να εντοπιστεί και σε άλλες θέσεις εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα (εγκέφαλος, ήπαρ, οστά, θώρακας). Το λέμφωμα προσβάλλει συχνότερα άτομα κατά την 6<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους και προβάλλει με κωλικοειδή κοιλιακά άλγη, ανορεξία, κακοδιαθεσία, διάρροια και απώλεια βάρους, συνήθως μετά από χρονική περίοδο ελεύθερη συμπτωμάτων. Αποφρακτικός ειλεός, αιμορραγία ή οξεία εντερική διάτρηση είναι εμφανή σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Η θεραπεία έγκειται στη χειρουργική εξαίρεση των εντοπισμένων μορφών, στη χημειοθεραπεία και ακτινοβολία. Η πρόγνωση είναι δυσμενής καθώς μόνο το 20% των ασθενών επιβιώνει στους επόμενους 30 μήνες (266,267).

Η οστεοπόρωση αποτελεί μια από τις πιο συχνές και σοβαρές επιπλοκές της κοιλιοκάκης. Η δυσαπορρόφηση του ασβεστίου και της βιταμίνης D και ο δευτεροπαθής,



στην υποβιταμίνωση D υπερπαραθυροειδισμού, αυξάνουν τον οστικό μεταβολισμό και την απώλεια φλοιώδους οστού, με συνέπεια την ελάττωση της οστικής πυκνότητας και τον κίνδυνο καταγμάτων. Ωστόσο, δεδομένου του αποκλεισμού της κατανάλωσης των δημητριακών αλλά και των γαλακτοκομικών από το καθημερινό διαιτολόγιο των ασθενών σε ενδεχόμενη δευτεροπαθή ανεπάρκεια λακτάσης, η λήψη ασβεστίου μειώνεται σημαντικά. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν την ενίσχυση της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου με τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής και ενισχύουν την αναγκαιότητα της σωματικής άσκησης (268-270).

Η υπογονιμότητα αποτελεί συνήθη επιπλοκή της νόσου. Η κοιλιοκάκη μπορεί να διαγνωσθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στην επιλόχειο φάση καθώς και κατά τον έλεγχο διερεύνησης υπογονιμότητας. Σε ποσοστό έως 17%, οι γυναίκες ασθενείς εκδηλώνουν συμπτωματολογία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή και στη λοχεία, με συνέπεια την αύξηση του κινδύνου αυτόματων αποβολών καθώς και τη γέννηση νεογνών με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα (271).

## **B8. Πρόγνωση**

Τα παιδιά με κοιλιοκάκη που συμμορφώνονται στην αγωγή, παρουσιάζουν άμεση ύφεση των συμπτωμάτων, αποκατάσταση των σωματομετρικών στοιχείων και της οστικής πυκνότητας σε φυσιολογικά για την ηλικία τους όρια, καθώς επίσης φυσιολογικά εργαστηριακά και ιστολογικά ευρήματα. Η αυστηρή συμμόρφωση στη δίαιτα προλαμβάνει τη συννοσηρότητα και τις επιπλοκές της νόσου, διασφαλίζει την ομαλή αύξηση και ανάπτυξη του παιδιού και μειώνει τη νοσηρότητα αλλά και τη θνητότητα στα επίπεδα του γενικού πληθυσμού (272).

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μελέτη που διεξήχθη σε 365 εφήβους, η οποία ανέδειξε δυσχέρεια στην καθημερινή εφαρμογή δίαιτας ελεύθερης γλουτένης. Αναλυτικά, 283 παιδιά και έφηβοι με κοιλιοκάκη που κλήθηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα σε σύγκριση με 82 υγιείς μάρτυρες του ίδιου φύλου, ηλικίας και κοινωνικο-εκπαιδευτικού προφίλ, ανέφεραν κακή συμμόρφωση στη δίαιτα με συνέπεια την εκδήλωση οργανικών συμπτωμάτων, ψυχολογικής διασάλευσης (χαμηλή αυτοεκτίμηση, καταθλιπτικό συναίσθημα) καθώς και συγκρουσιακών σχέσεων με τους συνομηλίκους και την οικογένεια τους. Επιπλέον, όσοι έφηβοι είχαν διαγνωστεί μετά την ηλικία των 6 ετών εμφάνισαν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με όσους είχαν διαγνωστεί πριν την ηλικία αυτή (273).

Κατά συνέπεια, οι ειδικοί συνάγουν ότι η πρώιμη διάγνωση και θεραπεία συμβάλλει στην επιτυχή συμμόρφωση του ασθενούς, στην καλή ποιότητα ζωής με εύρυθμη οργανική, ψυχική και κοινωνική λειτουργία. Επιπλέον, η συνεχής διατροφική συμβουλευτική και η ψυχολογική ενίσχυση δρα καταλυτικά ιδίως στους παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι αρνούνται να συμμορφωθούν στο δια βίου αποκλεισμό τροφών. Άλλωστε, οι έφηβοι ασθενείς αγνοούν τον επικείμενο κίνδυνο της μη συμμόρφωσης και τείνουν να εγκαταλείπουν τη δίαιτα καθώς αναζητούν την ένταξη σε ομάδες συνομηλίκων τους, οι οποίοι καταδικάζουν και αποκλείουν καθετί το διαφορετικό το οποίο αφορά ακόμη και τις διατροφικές επιλογές τους.

## Γ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Η συνύπαρξη της κοιλιοκάκης και της ΝΑ, περιγράφεται για πρώτη φορά από τους μελετητές Ferrara και Fontana το 1966 (274). Έκτοτε, πληθώρα κλινικών μελετών τόσο σε εφήβους όσο και σε ενήλικες επισημαίνουν την πιθανή συσχέτιση των δυο αυτών νοσημάτων. Χαρακτηριστικά, η έκφραση της διατροφικής νόσου περιγράφεται να προηγείται της έκφρασης της κοιλιοκάκης σε ορισμένους ασθενείς, ενώ σε άλλους να έπεται αυτής. Οι Patton, Wood και Johnson- Sabine το 1986 καταγράφουν τη συχνότητα εκδήλωσης χρόνιων οργανικών νοσημάτων σε γυναίκες με μέση ηλικία τα 19 έτη προ της έναρξης της ΝΑ. Οι ίδιοι επισημαίνουν αυξημένη συχνότητα πρώιμης έκφρασης οργανικής νόσου στις ανορεκτικές αυτές γυναίκες, σε σύγκριση με γυναίκες ανάλογης ηλικίας, οι οποίες πάσχουν από σχιζοφρένεια καθώς και με τους υγιείς μάρτυρες. (275) Η συνύπαρξη, συνεπώς, των δυο αυτών νόσων ενδέχεται να αποτελεί σύμπτωση ή να εκφράζει κλινική συσχέτιση. Αξίζει να σημειωθεί ότι, τις τελευταίες δεκαετίες καταγράφεται αυξημένος αριθμός παιδιών με χρόνια νοσήματα, με σημαντική επίπτωση στη σωματική και ψυχοκοινωνική ευεξία και υγεία τους. Η αύξηση αυτή της συχνότητας των χρόνιων νοσημάτων στον παιδιατρικό πληθυσμό, αποδίδεται στην εξέλιξη των ιατρικών γνώσεων και πρακτικών, στην πρώιμη διάγνωση καθώς και στην έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση και αποτελεσματικότητα των ενδεικνυόμενων θεραπευτικών μεθόδων. (276)

Σύμφωνα με κλινικές αναφορές ασθενών, η κοιλιοκάκη δύναται να συνυπάρχει με διατροφική νόσο. Επιπλέον, η παρουσία της ενδέχεται να δυσχεραίνει τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με κοιλιοκάκη, εξαιτίας της μερικής αλλά και της πλήρους αδυναμίας συμμόρφωσης αυτού στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Η κοιλιοκάκη σε ασθενή με διατροφικό νόσημα δύναται να επιδεινώσει ή ακόμη και να επιφέρει υποτροπή της ΝΑ ή αντίστροφα, να διευκολύνει την ανάρρωση του από αυτή. Παράλληλα, η άτυπη μορφή της κοιλιοκάκης είναι δυνατό να μιμηθεί διατροφικό νόσημα, με συνέπεια την καθυστέρηση στη διάγνωση και στη θεραπευτική της προσέγγιση. Τέλος, η άγνοια της ενδεχόμενης συνύπαρξης κοιλιοκάκης σε ασθενή με διατροφική διαταραχή, διαιωνίζει τη διατροφική νόσο και καθιστά δυσχερή την αντιμετώπιση και επιφυλακτική την πρόγνωσή της (277-279).

Παρά την πληθώρα των κλινικών μελετών οι οποίες επισημαίνουν τις επιζήμιες επιπτώσεις των διατροφικών διαταραχών στη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος, οι μελέτες σχετικά με την επίδραση αυτού στην πρόκληση ή μίμηση τους είναι λιγοστές. Εξαιρεση αποτελεί η αλλοτριοφαγία (pica) η οποία θεωρείται διατροφικό νόσημα και χαρακτηρίζεται από παράδοξη επιθυμία πρόσληψης ουσιών χωρίς διατροφική αξία όπως χώμα, τρίχες, πηλός, βαφές, κουμπιά, πάγος και σαπούνι. Το σύνδρομο αυτό, με αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία άνω των 50 ετών, απαντάται σε πάσχοντες από κοιλιοκάκη, χρόνια νεφρική νόσο, σιδηροπενική αναιμία και αναπτυξιακές διαταραχές, ενώ συχνά εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το κοιλιακό άλγος, κύριο κλινικό σύμπτωμα της αλλοτριοφαγίας, μπορεί να οφείλεται σε δυσκοιλιότητα, απόφραξη, διάτρηση ή εγκολεασμό. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αλλοτριοφαγία δεν αποτελεί πρωτοπαθή ψυχική διαταραχή αλλά δευτεροπαθή νόσο, απότοκο μεταβολικών οργανικών διαταραχών (280,281).

Επομένως, η συνύπαρξη κοιλιοκάκης και διατροφικών διαταραχών δεν είναι παράδοξη. Πλήθος παραγόντων έχουν ενοχοποιηθεί. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι δυνατόν να προβούν σε εκούσια μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής εξαιτίας των

συμπτωμάτων από το πεπτικό (κωλικοειδή κοιλιακά άλγη, διάρροιες, μετεωρισμό ή κοιλιακή διάταση) και στην υιοθέτηση παράδοξων διατροφικών συνηθειών και συμπεριφορών οι οποίες προοιωνίζουν οργανωμένη διατροφική νόσο. Επιπλέον, η έκφραση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με διατροφικό νόσημα συχνά επιφέρει τη διαιώνιση αλλά και την επίταση αυτού. Συγκεκριμένα, ορισμένοι ανορεκτικοί ασθενείς οι οποίοι ακολούθως διαγιγνώσκονται με κοιλιοκάκη αποδίδουν συχνά την άρνηση σίτισης στην κλινική συμπτωματολογία της κοιλιοκάκης ιδίως αν τα προϊόντα ελεύθερα γλουτένης είναι δυσεύρετα, ακριβά ή άγευστα. Ταυτόχρονα, η συμμόρφωση σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης καθίσταται συχνά επισφαλής εξαιτίας της μικρής, πλην ανιχνεύσιμης, ποσότητας εκδόχων γλουτένης καθώς και της αυξημένης συγκέντρωσης υδατανθράκων και λιπών που συχνά περιέχει, με συνέπεια την πρόκληση όχι μόνο αύξησης του σωματικού τους βάρους αλλά και τη διατήρηση της παθολογίας της νόσου. Η επικείμενη αυτή πρόσληψη βάρους ανησυχεί τους ανορεκτικούς ασθενείς, οι οποίοι ακολούθως εφαρμόζουν εξαντλητικές διαιτητικές πρακτικές στην εναγώνια προσπάθεια ελέγχου αυτού. (282,283)

Παράλληλα, η δια βίου εφαρμογή μιας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης θεωρείται εκλυτικός παράγοντας εμφάνισης διατροφικής νόσου. Η ορθή και πειθαρχημένη εφαρμογή της, απαραίτητες για την επιτυχή έκβαση της νόσου, επισπεύδουν ιδεοψυχαναγκαστικές στερεότυπες διατροφικές πρακτικές. Ακόμη, η διαρκής διατροφική ενασχόληση, με την επιβολή φραγμών και αποκλεισμών τροφών, συχνά επιφέρει αδηφαγικά επεισόδια τα οποία στη συνέχεια οδηγούν σε καθαρκτικές συμπεριφορές, στη προσπάθεια ελέγχου του σωματικού βάρους. Η διατροφική πειθαρχία και η προσεκτική επιλογή τροφίμων, οδηγεί ακούσια σε συμπεριφορές που σηματοδοτούν διατροφική διαταραχή. Τέτοιες συμπεριφορές είναι η προγευματική καταμέτρηση θερμίδων, η επιλεκτική κατανάλωση τροφών ανάλογα με την περιεκτικότητα τους όχι μόνο σε γλουτένη αλλά και σε λίπος και υδατάνθρακες, η ειδική προπαρασκευή και η συσκευασία των γευμάτων ελεύθερων γλουτένης (284-286).

Τα παιδιά και οι έφηβοι που πάσχουν από κοιλιοκάκη συνήθως είναι λιποβαρείς, με καθυστέρηση της αύξησης, της ανάπτυξης και της σεξουαλικής ωρίμανσης. Η δυσασπορρόφηση θρεπτικών συστατικών, ιχνοστοιχείων και βιταμινών, λόγω της χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας και της ατροφίας του εντερικού βλεννογόνου, οδηγεί σε υποθρεψία και δυστροφία. Τα παραπάνω έχουν σαν συνέπεια τη χαμηλή αυτοεκτίμηση, το καταθλιπτικό συναίσθημα, τη δυσαρέσκεια από την εικόνα του σώματος και του εαυτού και πυροδοτούν την έναρξη ψυχικών νοσημάτων όπως οι διαταραχές πρόσληψης τροφής (287-289). Αξίζει να σημειωθεί ότι, ορισμένοι ασθενείς με κοιλιοκάκη και διατροφική νόσο σύντομα συνειδητοποιούν ότι η ελλιπής θεραπεία της κοιλιοκάκης συμβάλλει στην απώλεια βάρους, γεγονός που τους οδηγεί στην εκ προθέσεως επανειλημμένη κατανάλωση γλουτένης. Τέλος, η υπερεμπλοκή, η υπερπροστασία και η στέρηση αυτονομίας οι οποίες χαρακτηρίζουν συνήθως την οικογένεια ενός εφήβου που πάσχει από κοιλιοκάκη αποτελούν κύριους παράγοντες που πυροδοτούν την εμφάνιση διατροφικής νόσου (290).

Επιπρόσθετα, ασθενείς με άτυπη- εξωεντερική μορφή κοιλιοκάκης, ενδέχεται να εκφράζουν μόνον νευροψυχιατρικά συμπτώματα και νόσους. Συγκεκριμένα, η μείζων καταθλιπτική συνδρομή, η δυσθυμία, οι κρίσεις πανικού, οι συμπεριφορικές διαταραχές καθώς και οι διαταραχές πρόσληψης τροφής περιγράφονται συχνά σε εφήβους αλλά και σε ενήλικες ασθενείς ως οι μοναδικές κλινικές εκδηλώσεις της. Καθίσταται επομένως σαφές ότι, οι κλινικοί οφείλουν να γνωρίζουν την κλινική ετερογένεια της κοιλιοκάκης, να αναγνωρίζουν πρώιμα τις διάφορες μορφές της, με σκοπό την αναζήτηση αυτής σε

ψυχιατρικούς ασθενείς με διατροφικό νόσημα οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στα ενδεικνυόμενα εντατικά ψυχοθεραπευτικά προγράμματα (291-293).

Τέλος, μελέτες επισημαίνουν την επίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια των διατροφικών διαταραχών. Αναλυτικά, αναδεικνύουν την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων νευρομεταβιβαστών του υποθαλάμου οι οποίοι μετέχουν στον έλεγχο της όρεξης, στη ρύθμιση του βάρους σώματος καθώς και του θυμικού. Αναλυτικά, η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων των αυτοαντισωμάτων IgM έναντι της α- μελανινοτρόπου ορμόνης (α-MSH) συσχετίζεται με αυτόματη διέγερση της ουδού πληρότητας-κορεσμού και απώλεια της όρεξης, σε αντίθεση με τα IgG αυτοαντισώματα τα οποία ενοχοποιούνται για την πρόκληση υπερφαγικών επεισοδίων. Ανάλογα, η εύρεση αυτοαντισωμάτων έναντι της ωκυτοκίνης (OT) και της βαζοπρεσσίνης (VT), νευροπεπτιδίων με αγχολυτική δράση και επίδραση στην κοινωνική αντίληψη, τη συμπεριφορά καθώς και τη διαμόρφωση διαπροσωπικών σχέσεων, ενδέχεται να πυροδοτεί την ψυχοπαθολογία των διατροφικών νόσων. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η εύρεση αναλογίας αλληλουχιών αμινοξέων μεταξύ συγκεκριμένων ανοσογόνων πεπτιδίων της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας και των νευροπεπτιδίων με ορεξιογόνο δράση, (π.χ. αναλογία πεπτιδικών αλληλουχιών α-MSH, OT, VT με *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Influenza A*, *Candida albicans*), δικαιολογεί την παρουσία διασταυρούμενης ανοσολογικής απόκρισης και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των νευρομεταβιβαστών κατά τη διάρκεια εντερικών λοιμώξεων σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος, όπως η κοιλιοκάκη. (294-297)

Το 1999, σε έρευνα η οποία διενεργήθηκε στην εφηβική ψυχιατρική κλινική του παιδιατρικού νοσοκομείου στο Ελσίνκι της Φιλανδίας, 140 ψυχιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών υποβλήθηκαν σε ορολογικό έλεγχο ανίχνευσης της κοιλιοκάκης, με προσδιορισμό των αντισωμάτων τάξης IgM και IgG έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης. 22 έφηβοι ανέφεραν διατροφικές διαταραχές, ενώ οι υπόλοιποι 102 λουπές ψυχικές νόσους όπως κατάθλιψη, διαταραχές προσαρμογής, αγχώδεις διαταραχές και ψύχωση. Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης δεν βρέθηκε αυξημένος σε σύγκριση με τον ενήλικο γενικό πληθυσμό της Φιλανδίας. Η μοναδική περίπτωση συνύπαρξης των δυο νόσων αφορούσε μια ανορεκτική έφηβη στην οποία η διάγνωση της κοιλιοκάκης προηγήθηκε ένα έτος της εκδήλωσης της NA, χωρίς ύφεση αυτής παρά την έναρξη της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης (293).

Το 2001, ο Watkins και οι συνεργάτες του αναζήτησαν την παρουσία χρόνιου οργανικού νοσήματος σε 90 παιδιά και εφήβους, 7 έως 19 ετών με πρώιμη έναρξη διατροφικής νόσου. Συγκεκριμένα, 62 έπασχαν από NA και 28 από άλλες διατροφικές διαταραχές, όπως εκλεκτική σίτιση, λειτουργική δυσφαγία, άρνηση σίτισης, διαρκές σύνδρομο άρνησης καθώς και αδηφαγική διαταραχή, με εξαίρεση τη NB. Από τη μελέτη διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση περισσότερων του ενός οργανικών νοσημάτων στους ασθενείς με NA συγκριτικά με τους υγιείς ενήλικες μάρτυρες καθώς και αυτούς με άλλες διατροφικές διαταραχές (298).

Το 2008, οι Karwautz με τους συνεργάτες του πραγματοποίησαν την πρώτη συστηματική μελέτη ανίχνευσης διατροφικής νόσου σε 283 εφήβους που έπασχαν από κοιλιοκάκη. Η συχνότητα έκφρασης των διατροφικών διαταραχών καθώς και των άτυπων μορφών τους ήταν υψηλή στον εφηβικό σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και αφορούσε αποκλειστικά κορίτσια. Αναλυτικά, τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα αυτών των ασθενών ήταν το θήλυ φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος και η ελλιπής συμμόρφωση στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Επιπλέον, στην πλειοψηφία των

περιπτώσεων η διάγνωση της κοιλιοκάκης προηγήθηκε της διάγνωσης της διατροφικής διαταραχής από 2 έως 17 έτη (285).

Δύο χρόνια αργότερα ο Basso δεν ανέδειξε υψηλότερη επίπτωση της κοιλιοκάκης σε έφηβους πάσχοντες από NA (1/177) συγκριτικά με την επίπτωση αυτής στο γενικό πληθυσμό (1/100-200). Συγκεκριμένα, μόνο ένας ανορεκτικός έφηβος παρουσίασε υψηλό τίτλο αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης και ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία του λεπτού εντέρου, ενδεικτικά κοιλιοκάκης. Ο συγγραφέας συμπέρανε ότι ορολογικός έλεγχος για κοιλιοκάκη σε ασθενείς με NA πρέπει να γίνεται επιλεκτικά στις περιπτώσεις που τα γαστρεντερικά συμπτώματα ανταποκρίνονται μερικώς ή καθόλου στις ψυχοθεραπευτικές και διατροφικές παρεμβάσεις (299).

Μελέτες αναζήτησης διατροφικής διαταραχής σε άτομα με κοιλιοκάκη έχουν γίνει επίσης σε ενήλικους πληθυσμούς. Το 2008, 177 Αμερικανίδες, με μέση ηλικία τα 39 έτη, που έπασχαν από κοιλιοκάκη απάντησαν σε ερωτηματολόγια που αναφέρονταν στην αποδοχή- συμμόρφωση σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, στη συμπτωματολογία της νόσου τους, στο βαθμό επιρροής της στην ψυχοσωματική τους υγεία, στην πιθανότητα συνύπαρξης καταθλιπτικού συναισθήματος ή αγχώδους διαταραχής ιδίως με την εικόνα του σώματος καθώς και στην ανάδυση παράδοξων διατροφικών συμπεριφορών. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την υψηλή συμμόρφωση τους στην δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, 65 (37%) με υποκείμενη καταθλιπτική συνδρομή και 39 ασθενείς (22%) με συνυπάρχουσα διατροφική νόσο ανέφεραν επιμονή της συμπτωματολογίας της κοιλιοκάκης. (300)

Ακολούθως, το 2012, διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα διατροφικών παρεκτροπών σε 100 ενήλικες ηλικίας 18 έως 60 ετών με νεοδιαγνωσθείσα κοιλιοκάκη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, η επίπτωση της διατροφικής νόσου καταγράφηκε υψηλή μόνο στους ασθενείς με κοιλιοκάκη οι οποίοι δεν συμμορφώθηκαν στη διατροφή ελεύθερη γλουτένης. Οι ασθενείς αυτοί παράλληλα ανέφεραν καθημερινή κατανάλωση υδατανθράκων (ζυμαρικά, ψωμί), με συνέπεια την πρώιμη έναρξη γαστρεντερικών συμπτωμάτων προ της τελικής διάγνωσης της κοιλιοκάκης. (301)

Τέλος, δυο σύγχρονες αναδρομικές μελέτες επιβεβαιώνουν τη συννοσηρότητα των δυο νόσων σε ευρύ δείγμα ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών. Συγκεκριμένα, το 2016 ο Wotton επισημαίνει αυξημένη επίπτωση κοιλιοκάκης σε νοσηλευόμενους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς εξαιτίας της NA αλλά και αντίστροφα. Χαρακτηριστικά, η συχνότητα έκφρασης λανθάνουσας κοιλιοκάκης σε 8700 γυναίκες και 651 άνδρες με σοβαρή NA καταγράφεται τριπλάσια ενώ σε ασθενείς με σοβαρή ή ανθεκτική μοφή κοιλιοκάκης διπλάσια όσον αφορά την εκδήλωση NA συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. (302) Το 2017, ο Märlid αναδεικνύει υψηλή συχνότητα NA σε 27.721 κορίτσια, έφηβες και ενήλικες γυναίκες οι οποίες πάσχουν από κλασική αλλά και λανθάνουσα κοιλιοκάκη. (303)

Συμπερασματικά, η κοιλιοκάκη με τις διατροφικές διαταραχές συνυπάρχουν σε σημαντικό αριθμό εφήβων και ενηλίκων ασθενών. Ο ειδικός οφείλει να γνωρίζει την πιθανότητα συνύπαρξης οργανικής νόσου σε ασθενή με διατροφικό νόσημα καθώς η πρόκληση οδυνηρών και επιζήμιων συμπτωμάτων που καθημερινά βιώνει, επιτείνει τη δυσαρέσκεια της εικόνας σώματος και συνεισφέρει στην διατήρηση παράδοξων διατροφικών συνηθειών και πρακτικών. Επιπλέον, η παρουσία διατροφικού νοσήματος σε ασθενή με κοιλιοκάκη δυσχεραίνει την θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής, εξαιτίας της συχνής άρνησης αποδοχής και συμμόρφωσης στις ενδεδειγμένες διαιτητικές οδηγίες. Άλλωστε, η διατροφική νόσος δύναται να μιμηθεί πληθώρα οργανικών νοσημάτων δυσαπορρόφησης με συνέπεια την καθυστέρηση στην αναγνώριση και θεραπεία της.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Μελέτες σε παιδιά και ενήλικες αναφέρουν τη συνύπαρξη κοιλιοκάκης και διατροφικής διαταραχής, με την κοιλιοκάκη να προηγείται ή να έπεται ή απλώς να τη μιμείται. Αυτό έχει ως συνέπεια την καθυστέρηση αναγνώρισης και θεραπεία της κοιλιοκάκης.

Σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης είναι η αναζήτηση αντισωμάτων ενδεικτικών κοιλιοκάκης σε παιδιά και εφήβους με νευρογενή ανορεξία ή άτυπες μορφές (EDNOS), τόσο κατά την οξεία φάση της διατροφικής νόσου όσο και μετά την καθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών με καθημερινή κατανάλωση επαρκούς ποσότητας γλουτένης (10-15 γραμμάρια ημερησίως).

## B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το Φεβρουάριο του 2010 έως τον Οκτώβρη του 2012.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν εκατόν πενήντα τέσσερα (N=154) παιδιά και έφηβοι από εννέα έως δεκαεννέα ετών, εκατόν τριάντα τρία (N=133) κορίτσια και είκοσι ένα (N=21) αγόρια. Η διάμεση ηλικία έναρξης της διατροφικής τους νόσου ήταν τα 16 έτη. Οι ασθενείς αυτοί προσήλθαν τόσο στη Μονάδα Εφηβικής Υγείας (Μ.Ε.Υ.) όσο και στα εξωτερικά ιατρεία της Β' Παιδιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής, στο Νοσοκομείο Παίδων «Π & Α Κυριακού», με κύριο αίτημα την αντιμετώπιση της διατροφικής διαταραχής.

Σε όλους τους ασθενείς, η διάγνωση διατροφικής διαταραχής τέθηκε με βάση τα κριτήρια που έχει θεσπίσει η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία (DMS-IV criteria, diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> ed. Washington: American psychiatric association; 1994) (19).

Οι γονείς ή οι κηδεμόνες των παιδιών μετά από αναλυτική ενημέρωση για το σκοπό της μελέτης συναινούσαν ενυπόγραφα πριν από την ένταξη του παιδιού τους στη μελέτη. Η ένταξη στη μελέτη γινόταν με τη σύμφωνη γνώμη των ασθενών. Η επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης σύμφωνα με τη διακήρυξη της Παγκόσμιας Ιατρικής Κοινότητας (WMA) στο Ελσίνκι.

Η ομάδα μελέτης ήταν ομοιογενής όσον αφορά το κοινωνικό και οικονομικό υπόβαθρο καθώς όλοι οι συμμετέχοντες προέρχονταν από οικογένειες μεσαίας κοινωνικής τάξης.

Σε όλους τους συμμετέχοντες, κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη, λαμβανόταν λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Ιδιαίτερη έμφαση δινόταν στο βάρος, στην εικόνα του σώματος και στις διατροφικές συνήθειες για την ενδεχόμενη αποκάλυψη παράδοξων διατροφικών συμπεριφορών καθώς και αθέμιτων μέσων αποφυγής πρόσληψης βάρους. Επιπλέον, αναζητήθηκαν συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα και υπολογίστηκε η ακριβής ποσότητα γλουτένης που κατανάλωναν καθημερινά. Ακόμη, διερευνήθηκε η πιθανή παρουσία δευτερογενών συναισθηματικών διαταραχών όπως αγχώδους διαταραχής και διαταραχών συναισθήματος ή προσωπικότητας ή άλλης οργανικής νόσου.

Σε όλους τους ασθενείς γινόταν λεπτομερής κλινική εξέταση, με καταγραφή των σωματομετρικών στοιχείων και υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ ή BMI: kg/m<sup>2</sup>). Το ύψος μετρήθηκε με manual height board και το βάρος με ηλεκτρονικής ζυγαριά, με ακρίβεια 0,1 cm και 0,1kg αντίστοιχα. Για την κατάταξη του ΔΜΣ σε εκατοστιαίες θέσεις για το φύλο και την ηλικία χρησιμοποιήθηκαν οι διεθνείς καμπύλες (304). Επιπλέον, υπολογίστηκαν οι σταθερές αποκλίσεις του ΔΜΣ (standard deviation scores, BMI-SDS). Η αρτηριακή πίεση και το στάδιο εφηβικής ανάπτυξης κατά Tanner, επίσης καταγράφονταν.

Μετά τη διάγνωση, οι ασθενείς παρακολουθούνταν στη Μονάδα Εφηβικής Υγείας της Β' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής, από παιδίατρο, διατροφολόγο και παιδοψυχίατρο. σε εβδομαδιαία βάση ιδιαίτερα κατά την διάρκεια της οξείας φάσης της διατροφικής τους νόσου. Η αντιμετώπιση κάθε ασθενούς ήταν εξατομικευμένη και περιελάμβανε την εφαρμογή προγραμμάτων γνωσιακής συμπεριφορικής ψυχοθεραπείας, διατροφικής εκπαίδευσης και οικογενειακής συμβουλευτικής. Η αρχική παιδιατρική παρακολούθηση ήταν εβδομαδιαία.



Από το σύνολο των 154 συμμετεχόντων στη μελέτη, οι 104 παρακολουθήθηκαν μέχρι την εγκατάσταση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών, με καθημερινή κατανάλωση 10-15g γλουτένης και επανάκτηση του βάρους σώματος. Όλοι οι παραπάνω δείκτες, σε 104 από τα 154 παιδιά (50 παιδιά δεν συμμετείχαν στην επανεκτίμηση, ποσοστό 32,5%) επανεκτιμήθηκαν.

Όλα τα παιδιά και οι έφηβοι, κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη, υποβλήθηκαν σε εκτεταμένο εργαστηριακό έλεγχο με γενική αίματος, φερριτίνη, φυλλικό οξύ, βιταμίνη B12, ηλεκτρολύτες (Na, K, CL, Ca, P, Mg), γλυκόζη, λιπιδόγραμμα (ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια), έλεγχο της νεφρικής (ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ), ηπατικής (SGOT, SGPT, γ-GT, λευκώματα, λευκωματίνες), παγκρεατικής (αμυλάση) και θυρεοειδικής λειτουργίας (TSH, FT3, FT4, Αντι-TG, Αντι-TPO), των ορμονών του φύλου (FSH, LH, PRL, E2, Testo), της κορτιζόλης, της ινσουλίνης και των αυξητικών ορμονών (GH, IGF1).

Σε όλους τους ασθενείς προσδιορίστηκαν τα IgG και IgA αντισώματα έναντι της γλοιαδίνης (AGA), τα IgG και IgA έναντι του ενδομυίου (EMA) και τα IgA και IgG έναντι της ιστικής τρανσγλουταμίνης (tTG). Συγχρόνως μετρήθηκε η ολική IgA, δεδομένου ότι τα άτομα με εκλεκτική ανεπάρκεια της IgA, δεν παράγουν IgA αντισώματα. Ο προσδιορισμός των IgA & IgG AGA και tTG αντισωμάτων έγινε με τη μέθοδο της ELISA (INOVA Diagnostics Inc, San Diego, USA), των IgA & IgG EMA με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (IIF, INOVA Diagnostics Inc, San Diego, USA) και των επιπέδων της ολικής IgA με την τεχνική της νεφελομετρίας. Ο προσδιορισμός των αντισωμάτων πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Ανοσολογίας- Ιστοσυμβατότητας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ευαγγελισμός» (Διευθυντές/ Επιστημονικά υπεύθυνοι: κα Παπαστεριάδη Χρύσα και Τσιρογιάννη Αλεξάνδρα).

Επιπλέον έγινε καρδιολογική εκτίμηση.

Στους 104 από τους συμμετέχοντες ο εργαστηριακός και λοιπός έλεγχος επαναλήφθηκε μετά την ανάκτηση του βάρους σώματος και την κατανάλωση επαρκούς ημερήσιας ποσότητας γλουτένης.

Ως «αποδεκτά», «οριακά» και «υψηλά» θεωρήθηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης <170mg/dl, 170-199mg/dl και ≥200mg/dl αντιστοίχως και επίπεδα LDL χοληστερόλης <110mg/dl, 110-129mg/dl και ≥130mg/dl αντιστοίχως. Για την μη-HDL-χοληστερόλη τα αντίστοιχα επίπεδα ήταν <120mg/dl, 120-144mg/dl και ≥145mg/dl. Επίπεδα HDL-χοληστερόλης ≥45mg/dl αναφέρονται ως «αποδεκτά», 40-45mg/dl ως «οριακά» και <40mg/dl ως «χαμηλά». Τέλος, επίπεδα τριγλυκεριδίων <95mg/dl, μεταξύ 95-129mg/dl και ≥130 mg/dl θεωρήθηκαν ως «αποδεκτά», «οριακά» και «υψηλά» αντιστοίχως (NCEP Definition for Dyslipidemia in Children and Adolescents) (309).

Ως βραδυκαρδία θεωρήθηκε καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη από 60 παλμούς ανά λεπτό σε φάση ηρεμίας. Ένδειξη εισαγωγής στο Νοσοκομείο ήταν σφύξεις κάτω από 50 ανά λεπτό σε όλη τη διάρκεια της ημέρας και κάτω από 45 ανά λεπτό τις βραδινές ώρες, ενώ σφύξεις κάτω από 35 ανά λεπτό αποτελούσαν ένδειξη για συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση (Παγκόσμια Εταιρεία Εφηβικής Ιατρικής, SAHM) (305).

Ως ταχυκαρδία θεωρήθηκε συχνότητα υψηλότερη των 120 και 100 σφύξεων για παιδιά ηλικίας 5-12 ετών και άνω των 12 ετών αντιστοίχως.

Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ταξινομήθηκαν, με βάση τις εκατοστιαίες θέσεις για την ηλικία, το φύλο και το ύψος, σε «φυσιολογικές» (<90<sup>η</sup> ΕΘ), «οριακά αυξημένες – προϋπέρταση» (90<sup>η</sup>-95<sup>η</sup> ΕΘ), «υψηλές - υπέρταση» (95<sup>η</sup>-99<sup>η</sup> ΕΘ + 5mmHg → υπέρταση σταδίου 1 και υψηλότερες → υπέρταση σταδίου 2) και «χαμηλές –

υπόταση» ( $<5^{\text{η}}$  ΕΘ). Τέλος, ως ορθοστατική υπόταση ορίστηκε η άνω των 20mmHg μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, με ή χωρίς άνω των 10mmHg μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ή παράλληλη, πάνω από 20 παλμούς το λεπτό, αύξηση της καρδιακής συχνότητας, κατά την ταχεία μετακίνηση του ασθενούς από την κατακεκλιμένη στην όρθια θέση (Κατευθυντήριες οδηγίες της ομάδας εργασίας του Εθνικού Προγράμματος της ΗΠΑ για την Παιδιατρική Υπέρταση και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης)(306).

Όλα τα στοιχεία καταγράφηκαν κωδικοποιημένα σε Microsoft Office Excel 2007.

Οι αιματολογικές παράμετροι εξετάσθηκαν σαν μεταβλητές δυο κατευθύνσεων καθώς υποδείκνυαν εάν το παιδί ή ο έφηβος της μελέτης είχε τιμή χαμηλότερη από τα φυσιολογικά όρια για το φύλο και την ηλικία του. Αναλυτικά, η λευκοπενία ορίστηκε ως αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων  $<4000/\text{mm}^3$ , η ήπια, μέτρια και σοβαρή ουδετεροπενία ως απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (AAO)  $1000\text{-}1500/\text{mm}^3$ ,  $500\text{-}1000/\text{mm}^3$  και  $<500/\text{mm}^3$ , αντιστοίχως. Η αναιμία ορίστηκε ως αιματοκρίτης  $<35\%$  και αιμοσφαιρίνη  $<11\text{g/dl}$ . Ανάλογα με τον μέσο όγκο των ερυθρών χαρακτηρίστηκε ως μικρο- (MCV  $<80\text{fl}$ ), ορθο- (MCV  $80\text{-}99\text{fl}$ ) και μακροκυτταρική (MCV  $>99\text{fl}$ ) αναιμία.

### **Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο για κοινωνικές επιστήμες (statistical package for social sciences, SPSS 17.0, Chicago, IL, USA) και  $p\text{ value} <0.05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Οι παράμετροι δείχνονται σαν μέση τιμή (Mean) και σταθερά απόκλιση (SD), διάμεση (Median), ελάχιστη (Minimum) και μέγιστη (Maximum) τιμή. Για τη σύγκριση των διαφόρων παραμέτρων στις δύο χρονικές περιόδους, δηλαδή πριν και μετά τη διατροφική παρέμβαση, χρησιμοποιήθηκε το student's t-test. Για να εξετάσουμε τις συσχετίσεις μεταξύ της αλλαγής του BMI-SDS και της αντίστοιχης αλλαγής των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών πριν και μετά την ανάκτηση του βάρους κάθε λιπίδιο-λιποπρωτεΐνη χρησιμοποιήθηκε σαν εξαρτημένη dependent variable και το BMI-SDS σαν predictor. Οι τυχαίες επιδράσεις ελέγχθηκαν με τη δοκιμασία Breusch-Pagan LM.

## Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 154 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, οι 81 (52,6%) διαγνώστηκαν με Νευρογενή Ανορεξία (NA) και οι 73 (47,4%) με άτυπη διατροφική διαταραχή (EDNOS).

Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν διαπιστώθηκε μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά το φύλο και τη μέση ηλικία. Η πλειοψηφία των παιδιών και στις δύο ομάδες ήταν κορίτσια με τα ποσοστά να είναι 82,7% για την ομάδα με NA και 90,4% για την ομάδα με EDNOS. Επιπλέον, η μέση ηλικία έναρξης της NA ήταν τα 15,5 έτη (SD=2,5 έτη) και των EDNOS τα 15,4 έτη (SD=2,3 έτη) (**Πίνακας 1**).

**Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά παιδιών με NA και EDNOS**

|                              |       | Ομάδα      |      |            |      | P       |
|------------------------------|-------|------------|------|------------|------|---------|
|                              |       | NA         |      | EDNOS      |      |         |
|                              |       | N          | %    | N          | %    |         |
| Φύλο                         | Άρρεν | 14         | 17,3 | 7          | 9,6  | 0,165*  |
|                              | Θήλυ  | 67         | 82,7 | 66         | 90,4 |         |
| Ηλικία (έτη), μέση τιμή (SD) |       | 15,5 (2,5) |      | 15,4 (2,3) |      | 0,663** |

\*Pearson's  $\chi^2$  test \*\*Student's t-test

Από τους 81 ασθενείς με NA, οι 60 (74%) έπασχαν από νευρογενή ανορεξία περιοριστικού τύπου (restrictive type) και οι 21 (26%) από νευρογενή ανορεξία υπερφαγικού ή καθαρτικού τύπου (binge/purging).

Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία στο σύνολο των ασθενών και συγκριτικά στους ασθενείς με NA και EDNOS, κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της διατροφικής τους διαταραχής, δείχνονται στους **Πίνακες 2 & 3**, αντιστοίχως.

**Πίνακας 2.** Ανθρωπομετρικά στοιχεία στο σύνολο των ασθενών (n=154) κατά την οξεία ανορεκτική φάση

|                                      |                      |
|--------------------------------------|----------------------|
| <b>Φύλο (Άρρεν/Θήλυ): N, %</b>       | 21/133 (13,7%/86.3%) |
| <b>Ηλικία (χρόνια): MT±SD</b>        | 15,5 ± 2,4           |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>): MT±SD</b> | 16,7± 2,0            |
| <b>BMI-SDS: MT±SD</b>                | - 1,68 ± 1,15        |
| <b>Υψος-SDS: MT±SD</b>               | 0,03 ± 0,93          |
| <b>Βάρος-SDS: MT±SD</b>              | - 1,34 ± 1,05        |

**Πίνακας 3.** Σύγκριση ανθρωπομετρικών στοιχείων μεταξύ των ασθενών με NA (N=81) και EDNOS (N=73), κατά την οξεία ανορεκτική φάση και κατά τη φάση ανάκτησης του βάρους (NA=57, EDNOS=47)

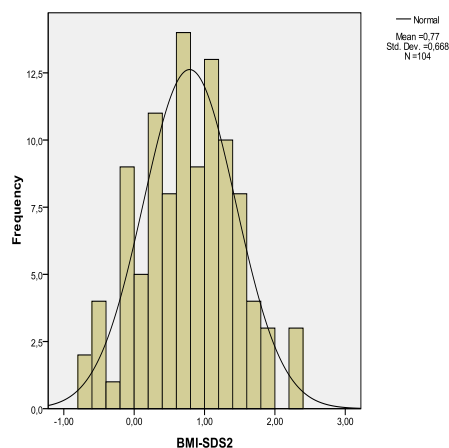
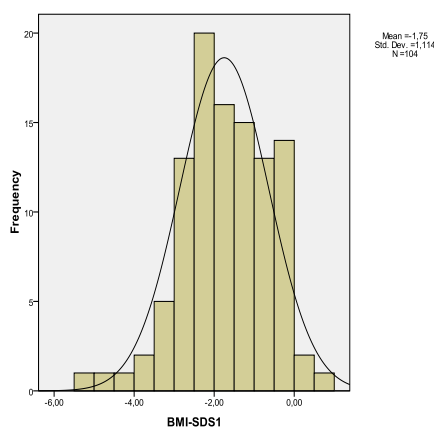
|            | Ομάδα    | 1η μέτρηση |           |      | 2η μέτρηση |           |      | P<br>Paired<br>t-test |
|------------|----------|------------|-----------|------|------------|-----------|------|-----------------------|
|            |          | N          | Μέση τιμή | SD   | N          | Μέση τιμή | SD   |                       |
| Ύψος (cm)  | Ανορεξία | 81         | 159,30    | 9,60 | 57         | 164,60    | 6,60 | <0,001                |
|            | EDNOS    | 73         | 162,80    | 7,50 | 47         | 166,80    | 6,40 | <0,001                |
| Βάρος (kg) | Ανορεξία | 81         | 39,90     | 6,80 | 57         | 63,00     | 7,70 | <0,001                |
|            | EDNOS    | 73         | 47,80     | 5,90 | 47         | 65,20     | 6,60 | <0,001                |
| BMI        | Ανορεξία | 81         | 15,60     | 1,60 | 57         | 23,30     | 2,60 | <0,001                |
|            | EDNOS    | 73         | 18,00     | 1,60 | 47         | 23,50     | 2,30 | <0,001                |
| SDS Height | Ανορεξία | 81         | -0,26     | 0,96 | 57         | 0,03      | 0,90 | <0,001                |
|            | EDNOS    | 73         | 0,36      | 0,79 | 47         | 0,56      | 0,87 | 0,445                 |
| SDS Weight | Ανορεξία | 81         | -2,01     | 0,98 | 57         | 0,60      | 0,60 | <0,001                |
|            | EDNOS    | 73         | -0,60     | 0,44 | 47         | 0,96      | 0,52 | <0,001                |
| SDS BMI    | Ανορεξία | 81         | -2,38     | 1,05 | 57         | 0,72      | 0,70 | <0,001                |
|            | EDNOS    | 73         | -0,91     | 0,68 | 47         | 0,84      | 0,63 | <0,001                |

Από το σύνολο των 154 συμμετεχόντων, οι 104 (67,5%), 57 με NA (54,8%) και 47 (45,2%) με EDNOS επανεκτιμήθηκαν μετά από επιτυχή επανασίτιση και ανάκτηση του βάρους σώματος. Από τους υπόλοιπους 50, οι 14 δεν επανελέγχθηκαν λόγω νοσηλείας σε ψυχιατρική κλινική και οι 2 λόγω θανάτου (1 από αρρυθμία λόγω υποσιτισμού και 1 από αυτοκτονία), ενώ οι υπόλοιποι 34 αρνήθηκαν να επανεκτιμηθούν (ποσοστό συμμόρφωσης 78%).

Μετά την καθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών, με καθημερινή κατανάλωση 15 γραμμαρίων γλουτένης, το 88,5% (92/104) των ασθενών ανέκτησαν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (BMI) και το 11,5% (12/104) εκδήλωσαν επεισόδια υπερφαγίας (βουλιμία) και έγιναν παχύσαρκοι (BMI >97<sup>η</sup> Ε.Θ για την ηλικία και το φύλο). Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία των 104 παιδιών και η κατανομή των BMI-SDS, πριν και μετά την ανάκτηση του βάρους, δείχνονται στον **Πίνακα 4** και στις **Εικόνες 1 & 2**, αντίστοιχα.

**Πίνακας 4.** Ανθρωπομετρικά στοιχεία στους 104 ασθενείς στην οξεία φάση και στην επανεκτίμηση (Mean  $\pm$  SD, Median, Minimum - Maximum)

|                               | Οξεία φάση                                | Επανεκτίμηση                            | p      |
|-------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|--------|
| <b>Ηλικία (έτη)</b>           | 15,7 $\pm$ 2,3 (16,0) (9,7-19,4)          | 17,4 $\pm$ 2,0 (17,7) (12,2-20,4)       | <0,001 |
| <b>Ύψος (cm)</b>              | 161,2 $\pm$ 8,1(163,0) (138,0-178,0)      | 165,6 $\pm$ 6,5 (167,0) (142,0 - 180,0) | <0,001 |
| <b>Βάρος (Kg)</b>             | 43,7 $\pm$ 6,9 (45,0) (26-56)             | 64,0 $\pm$ 7,3 (64,0) (49-83)           | <0,001 |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 16,7 $\pm$ 1,9 (16,6) (12,8-21,8)         | 23,4 $\pm$ 2,4 (23,3) (18,9 - 30,4)     | <0,001 |
| <b>Ύψος-SDS</b>               | -0,001 $\pm$ 0,96 (0,113) (-2,64 -2,42)   | 0,27 $\pm$ 0,92 (0,44) (-2,48 - 2,72)   | <0,001 |
| <b>Βάρος-SDS</b>              | - 1,44 $\pm$ 1,03 (-1,295) (-4,87 – 0,27) | 0,76 $\pm$ 0,59 (0,72) (-0,57 – 2,08)   | <0,001 |
| <b>BMI-SDS</b>                | - 1,75 $\pm$ 1,11 (-1,751) (-5,40-0,52)   | 0,77 $\pm$ 0,67 (0,79) (-0,68 – 2,28)   | <0,001 |



**Εικόνες 1 & 2.** Κατανομή του BMI-SDS1 στους 104 ασθενείς κατά την οξεία ανορεκτική φάση και κατά την φάση επανεκτίμησης

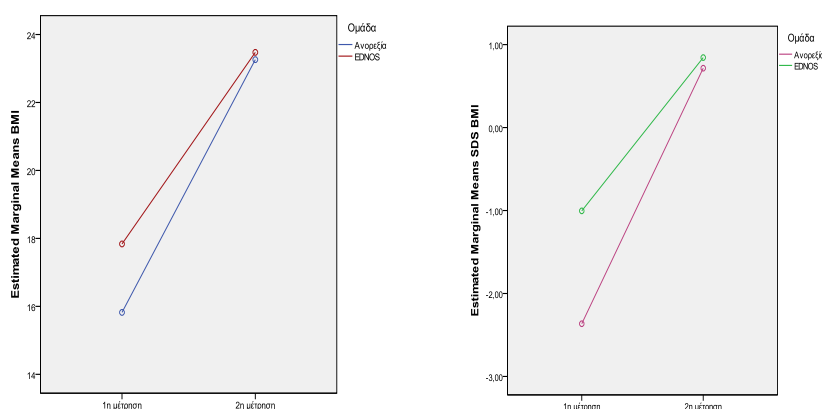
Ο μέσος χρόνος αύξησης του βάρους σώματος ήταν 18 μήνες για τους ασθενείς με νευρογενή ανορεξία και 19 μήνες για αυτούς με EDNOS.

Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία των δύο ομάδων ξεχωριστά, των 57 παιδιών με NA και των 47 παιδιών με EDNOS, κατά την οξεία φάση και κατά την επανεκτίμηση, δείχνονται στον **Πίνακα 5**

**Πίνακας 5.** Σύγκριση των ανθρωπομετρικών στοιχείων κατά την οξεία ανορεκτική φάση και κατά τη φάση ανάκτησης του βάρους σε κάθε ομάδα ξεχωριστά (NA: N=57 και EDNOS: N=47).

|            | Ομάδα           | 1η μέτρηση |      | 2η μέτρηση |      | P<br>Paired<br>t-test |
|------------|-----------------|------------|------|------------|------|-----------------------|
|            |                 | Μέση τιμή  | SD   | Μέση τιμή  | SD   |                       |
| Ύψος (cm)  | Ανορεξία (N=57) | 159,44     | 8,21 | 164,60     | 6,60 | <0,001                |
|            | EDNOS (N=47)    | 163,30     | 7,60 | 166,80     | 6,40 | <0,001                |
| Βάρος (kg) | Ανορεξία (N=57) | 40,40      | 6,15 | 63,00      | 7,70 | <0,001                |
|            | EDNOS (N=47)    | 47,64      | 5,66 | 65,20      | 6,60 | <0,001                |
| BMI        | Ανορεξία (N=57) | 15,82      | 1,61 | 23,30      | 2,60 | <0,001                |
|            | EDNOS (N=47)    | 17,84      | 1,61 | 23,50      | 2,30 | <0,001                |
| SDS Height | Ανορεξία (N=57) | -0,40      | 0,96 | 0,03       | 0,90 | <0,001                |
|            | EDNOS (N=47)    | 0,48       | 0,73 | 0,56       | 0,87 | 0,445                 |
| SDS Weight | Ανορεξία (N=57) | -2,13      | 0,84 | 0,60       | 0,60 | <0,001                |
|            | EDNOS (N=47)    | -0,60      | 0,45 | 0,96       | 0,52 | <0,001                |
| SDS BMI    | Ανορεξία (N=57) | -2,36      | 0,99 | 0,72       | 0,70 | <0,001                |
|            | EDNOS (N=47)    | -1,00      | 0,75 | 0,84       | 0,63 | <0,001                |

Σημαντική αύξηση του βάρους, του ύψους και του BMI παρατηρήθηκε κατά την επανεκτίμηση και στις δύο ομάδες ασθενών. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί το SDS του Ύψους στα παιδιά με EDNOS που δεν άλλαξε σημαντικά μεταξύ των δύο μετρήσεων. Επιπλέον, ο βαθμός αύξησης όλων των σωματομετρικών στοιχείων καταγράφεται σημαντικά υψηλότερος στα παιδιά με NA συγκριτικά με αυτόν των παιδιών με EDNOS ( $p_{\text{repeated}} < 0,05$ ). Η μεταβολή του BMI και του SDS-BMI των παιδιών από την 1<sup>η</sup> στη 2<sup>η</sup> μέτρηση, για κάθε ομάδα χωριστά, φαίνεται στα **Γραφήματα 1 & 2** αντιστοίχως.



**Γραφήματα 1 & 2.** Μεταβολή του BMI και του SDS-BMI, μεταξύ των δύο μετρήσεων, στα παιδιά με NA και EDNOS



**Πίνακας 7.** Συγκριτική μελέτη ανθρωπομετρικών στοιχείων μεταξύ των ασθενών με NA (η=57) και με EDNOS (η=47) στην οξεία φάση και στην επανεκτίμηση.

| Οξεία φάση/Επανεκτίμηση  | AN            | EDNOS        | p      |
|--------------------------|---------------|--------------|--------|
| Ηλικία (έτη)             | 16,0 ± 2,2    | 15,4 ± 2,4   | 0,203  |
|                          | 17,6±2,1      | 17,2±1,9     | 0,226  |
| Ύψος (cm)                | 159,4±8,2     | 163,3±7,6    | 0,015  |
|                          | 164,6±6,6     | 166,8±6,4    | 0,095  |
| Βάρος (Kg)               | 40,4±6,1      | 47,6±5,7     | <0,001 |
|                          | 63,0±7,7      | 65,2±6,6     | 0,120  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 15,8± 1,6     | 17,8± 1,6    | <0,001 |
|                          | 23,3±2,6      | 23,5±2,3     | 0,653  |
| Ύψος-SDS                 | -0,40 ± 0,96  | 0,48 ± 0,73  | <0,001 |
|                          | 0,03±0,90     | 0,55±0,88    | 0,004  |
| Βάρος-SDS                | - 2,13 ±0,84  | -0,60 ± 0,45 | <0,001 |
|                          | 0,60±0,60     | 0,96±0,52    | 0,001  |
| BMI-SDS                  | - 2,36 ± 0,99 | -1,00 ± 0,75 | <0,001 |
|                          | 0,72±0,70     | 0,84±0,63    | 0,328  |

Το 32,4% των ασθενών (49/154) ανέφεραν ότι, πριν την έκφραση της διατροφικής νόσου, συνήθιζαν να αποκλείουν συστηματικά από τη διατροφή τους λιπαρά τρόφιμα εξαιτίας της μεταγευματικής συνήθως εκδήλωσης άτυπου περιοδικού κοιλιακού άλγους και μετεωρισμού. Τα γαστρεντερικά αυτά συμπτώματα υποχώρησαν αμέσως μετά την ανάκτηση του βάρους σώματος.

Οι 38 από τους 154 ανορεκτικούς ασθενείς (25%) έπασχαν παράλληλα από μείζονα καταθλιπτική συνδρομή, αγχώδη διαταραχή ή ψύχωση.

Από το οικογενειακό ιστορικό, νευρογενής ανορεξία αναφέρθηκε σε μία μητέρα κατά τη νεαρή ενήλικη ζωή και κοιλιοκάκη σε ένα πρώτου βαθμού συγγενή ασθενούς.

Τα ποσοστά των παιδιών με NA και EDNOS, που είχαν φυσιολογική καρδιακή λειτουργία κατά την 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρηση ανέρχονταν σε 58,1% & 63,0% και σε 81,1% & 88,5%, αντιστοίχως. Από τα 79 παιδιά που είχαν πλήρη έλεγχο πριν και μετά την ανάκτηση του βάρους, χαμηλή αρτηριακή πίεση (συστολική ή και διαστολική) παρουσίαζε το 22,8% και το 1,3% αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα ποσοστά για βραδυκαρδία ήταν 32,9% και 15,2%. Να σημειωθεί ότι μετά την ανάκτηση φυσιολογικού βάρους σώματος, το 38,5% των παιδιών που είχαν βραδυκαρδία κατά την οξεία φάση εξακολουθούσαν να έχουν βραδυκαρδία. Παθολογικό ΗΚΓ και καρδιακή δυσλειτουργία παρουσίασε μόνο ένα παιδί με NA κατά την οξεία ανορεκτική φάση.

Σε κανένα από τους 154 ασθενείς δεν διαγνώστηκε κοιλιοκάκη ή εκλεκτική IgA ανοσοανεπάρκεια. Οι τίτλοι αντισωμάτων (IgG και IgA) έναντι της γλοιαδίνης (AGA), του ενδομυίου (EMA) και της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTG) ήταν αρνητικοί σε όλους τους ασθενείς κατά την οξεία ανορεκτική φάση, καθώς και στους 104 ασθενείς στους οποίους προσδιορίστηκαν κατά τη φάση ανάρρωσης (μετά από ανάκτηση του βάρους και κατανάλωση επαρκούς ποσότητας γλουτένης με τη διατροφή).



**Από τη συγκριτική μελέτη των άλλων βιοχημικών δεικτών των 79 παιδιών, που είχαν πλήρη έλεγχο κατά τις δύο περιόδους εκτίμησης, διαπιστώθηκαν:**

1. Αύξηση της ολικής πρωτεΐνης κατά τη φάση ανάκτησης του βάρους.
2. Καμία αλλαγή στα επίπεδα των τρανσαμινασών
3. Καμία αλλαγή στα επίπεδα της κρεατινίνης
4. Καμία σημαντική αλλαγή στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών αίματος

**Από τη συγκριτική μελέτη των λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών, πριν και μετά την ανάκτηση του βάρους (στα 79 παιδιά), διαπιστώθηκαν (Πίνακας 8):**

1. Σημαντική μείωση των επιπέδων των LDL-C, non-HDL-C και της σχέσης LDL-C/HDL-C ( $p=0.006$  and  $p=0.018$  και  $p<0.001$  αντιστοίχως),
2. Σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C ( $p=0.001$ ), μετά την ανάκτηση του βάρους σώματος.
3. Καμία σημαντική αλλαγή στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ( $p>0.05$ )

**Πίνακας 8.** Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την οξεία φάση και κατά τη φάση ανάκτησης του βάρους σώματος στα 79 παιδιά που ελέγχθηκαν για δυσλιπιδαιμία

|                               | <b>Οξεία φάση</b> | <b>Φάση ανάρρωσης</b> | <b>p</b>         |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| <b>BMI-SDS</b>                | -1.93 (1.14)      | 0.62 (0.73)           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Βάρος-SDS</b>              | -1.68 (1.02)      | 0.60 (0.58)           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Υψος-SDS</b>               | -0.07 (1.05)      | 0.20 (0.99)           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>TC (mg/dl)</b>             | 177.6 (35.1)      | 171.2 (27.7)          | 0.167            |
| <b>LDL-C (mg/dl)</b>          | 104.0 (35.4)      | 91.5 (19.2)           | <b>0.006</b>     |
| <b>HDL-C (mg/dl)</b>          | 60.6 (9.5)        | 65.5 (7.5)            | <b>0.001</b>     |
| <b>TG (mg/dl)</b>             | 60.6 (2.5)        | 60.6 (2.8)            | 0.997            |
| <b>Non-HDL-C (mg/dl)</b>      | 117.0 (37.1)      | 105.6 (28.7)          | <b>0.018</b>     |
| <b>LDL-C/HDL-C σχέση</b>      | 1.77 (0.72)       | 1.41 (0.34)           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>TSH(μIU/ml)</b>            | 2.06 (1.22)       | 2.52(1.66)            | <b>0.009</b>     |
| <b>FT3(pg/ml)</b>             | 2.79(1.21)        | 3.22(0.89)            | <b>0.001</b>     |
| <b>FT4(ng/dl)</b>             | 1.15(0.34)        | 1.46(0.56)            | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>ALT(U/L)</b>               | 20.6 (8.4)        | 19.7 (1.7)            | 0.611            |
| <b>AST(U/L)</b>               | 20.7 (19.4)       | 18.3 (16.5)           | 0.359            |
| <b>Ολική πρωτεΐνης (g/dl)</b> | 7.38 (0.74)       | 7.69 (0.40)           | <b>0.001</b>     |
| <b>Κρεατινίνη (mg/dl)</b>     | 0.81 (0.10)       | 0.83 (0.11)           | 0.298            |

Όλες οι τιμές εκφράζονται σαν μέσες και σταθερές αποκλίσεις, Mean (SD).

Κατά την οξεία φάση, 23 παιδιά (29%) είχαν επίπεδα LDL-C πάνω από τα επιθυμητά ( $\geq 110\text{mg/dl}$ ), ενώ τα 13 από αυτά (16.5% του συνόλου) είχαν αυξημένα επίπεδα ( $\text{LDL-C} \geq 130\text{mg/dl}$ ). Στη φάση ανάκτησης του βάρους τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 20.2% (16 ασθενείς) και 3,8% (3 ασθενείς). Το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα HDL-C  $< 60\text{mg/dl}$  ήταν 53.2% και 22.8% πριν και μετά τη διατροφική παρέμβαση αντιστοίχως (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9.** Τα % ποσοστά των ασθενών με μη επιθυμητά επίπεδα λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών κατά τους δύο ελέγχους

|                                                    | Οξεία φάση: N (%) | Φάση ανάρρωσης: N (%) | p |
|----------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|---|
| <b>Σύνολο</b>                                      | 79 (100%)         | 79 (100%)             |   |
| <b>LDL-C <math>\geq 110\text{mg/dl}</math></b>     | 23 (29%)          | 16 (20.2%)            |   |
| <b><math>\geq 130\text{mg/dl}</math></b>           | 13 (16.5%)        | 3 (3.8%)              |   |
| <b>HDL-C <math>&lt; 60\text{mg/dl}</math></b>      | 42 (53.2%)        | 18 (22.8%)            |   |
| <b>TG <math>\geq 90\text{mg/dl}</math></b>         | 10 (12.7%)        | 7 (8.9%)              |   |
| <b><math>\geq 130\text{mg/dl}</math></b>           | 0 (0%)            | 2 (2.5%)              |   |
| <b>Non-HDL-C <math>\geq 120\text{mg/dl}</math></b> | 30 (38%)          | 21 (26.6%)            |   |
| <b><math>\geq 145\text{mg/dl}</math></b>           | 18 (22.8%)        | 8 (10.1%)             |   |

Η αλλαγή στο BMI-SDS μεταξύ των δύο μετρήσεων είχε αρνητική συσχέτιση με την αντίστοιχη αλλαγή των επιπέδων της LDL-C και της non-HDL-C ( $p=0.037$  και  $p=0.007$ ) και θετική συσχέτιση με την αλλαγή των επιπέδων της HDL-C ( $p<0.001$ ) (**Πίνακας 10**).

Καμία διαφορά δεν διαπιστώθηκε όσον αφορά στα επίπεδα λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών μεταξύ των ασθενών που αύξησαν τον BMI στα φυσιολογικά και αυτών που έγιναν υπέρβαροι-παχύσαρκοι. Επίσης δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των παιδιών με NA και αυτών με EDNOS κατά τις δύο μετρήσεις.

**Πίνακας 10.** Συσχέτιση της αλλαγής του BMI-SDS με την αλλαγή των επιπέδων των λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών μεταξύ των δύο μετρήσεων

|                  | Beta coefficient | 95% Conf. Interval | p                |
|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| <b>TC</b>        | -2.7             | -5.7 – 0.2         | 0.065            |
| <b>LDL-C</b>     | -2.7             | -5.3 – -0.2        | <b>0.037</b>     |
| <b>HDL-C</b>     | 1.5              | 0.8 – 2.2          | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>TG</b>        | -0.5             | -2.3 – 1.3         | 0.580            |
| <b>Non-HDL-C</b> | -4.2             | -7.2 – -1.1        | <b>0.007</b>     |

Η επισήμανση (-) δείχνει αρνητική συσχέτιση.

**Συγκρίνοντας τα ποσοστά των παιδιών με παθολογικά επίπεδα ορμονών, πριν και μετά την ανάκτηση του βάρους, διαπιστώθηκαν τα παρακάτω (Πίνακας 11):**

1. Παθολογική θυρεοειδική λειτουργία (παθολογικά επίπεδα TSH ή και fT3 ή και fT4) παρατηρήθηκε σε 24/79 (30,4%) κατά την οξεία φάση και σε 12/79 (15,2%) στη φάση ανάρρωσης
2. Θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα είχαν 10 παιδιά (12,7%) κατά την οξεία φάση, τα οποία συνέχισαν να έχουν θετικά αντισώματα και κατά την επανεκτίμηση.
3. Παθολογικά υψηλά επίπεδα κορτιζόλης είχαν 28/79 (35,4%) κατά την οξεία φάση και μόνο 3/79 (κατά τη φάση ανάρρωσης. Μόνο 1/28 (3,6%) παιδιά συνέχιζε να έχει αυξημένα επίπεδα στην επανεκτίμηση. Χαμηλά επίπεδα διαπιστώθηκαν σε 2 (2,5%) και σε 1 (1,3%) παιδί κατά τους 2 ελέγχους.
4. Χαμηλά για την ηλικία και το φύλο επίπεδα προλακτίνης είχε το 21,5% (17/79) στην οξεία ανορεκτική φάση. Κανένα από τα παιδιά δεν είχε χαμηλά επίπεδα κατά την επανασίτιση. Δύο από τα παιδιά (2,5%) είχαν αυξημένα επίπεδα κατά τον επανέλεγχο.
5. Μειωμένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης διαπιστώθηκαν σε σημαντικό αριθμό παιδιών κατά την αρχική αξιολόγηση (31/79, 39,2%). Από τα παιδιά αυτά το 22,6% (7/31) συνέχιζαν να έχουν χαμηλά επίπεδα κατά τον επανέλεγχο. Ακόμη, ένας επιπλέον ασθενής που αρχικά είχε φυσιολογικά επίπεδα, τα είχε μειώσει κατά την επανεκτίμηση. Αντίθετα, αυξημένα επίπεδα είχε από ένα παιδί στην οξεία και αναρρωνύουσα περίοδο.
6. Μειωμένα επίπεδα FSH διαπιστώθηκαν σε 11/79 παιδιά (13,9%) στην οξεία φάση και σε 6/79 παιδιά (7,6%) μετά την επανασίτιση. Από αυτά τα 4 είχαν χαμηλά επίπεδα και κατά την οξεία φάση.
7. Μειωμένα επίπεδα LH διαπιστώθηκαν σε 29,1% (23/79) και 7,6% (6/79) κατά την οξεία και αναρρωνύουσα φάση. Το ¼ των παιδιών που είχαν χαμηλά επίπεδα κατά την οξεία ανορεκτική περίοδο (6/23, 26%) συνέχιζαν να έχουν χαμηλά επίπεδα κατά τον επανέλεγχο. Ένας μόνο ασθενής είχε υψηλά επίπεδα κατά την οξεία μόνο φάση.
8. Μειωμένα επίπεδα Οιστραδιόλης (E2) διαπιστώθηκαν σε 31/79 παιδιά (39,2%) κατά την αρχική αξιολόγηση και σε 14/79 (17,7%) κατά την επανεκτίμηση

**Πίνακας 11.** Ποσοστά παιδιών με αυξημένα ή μειωμένα, για την ηλικία και το φύλο, επίπεδα ορμονών

| Ορμόνη<br>(↑/↓)              | TSH   | FT3    | FT4   | Cortisol | GH    | Prolactin | FSH    | LH     | E2     |
|------------------------------|-------|--------|-------|----------|-------|-----------|--------|--------|--------|
| <b>1<sup>η</sup> Μέτρηση</b> | ↑3,8% | ↑0%    | ↑0%   | ↑35,4%   | ↑1,3% | ↑0%       | ↑0 %   | ↑1,3%  | ↑0%    |
| N=79, %                      | ↓2,5% | ↓20,3% | ↓3,8% | ↓2,5%    | ↓2,5% | ↓21,5%    | ↓13,9% | ↓29,1% | ↓39,2% |
| <b>2<sup>η</sup> Μέτρηση</b> | ↑5,1% | ↑0%    | ↑0%   | ↑3,8%    | ↑3,8% | ↑2,5%     | ↑0 %   | ↑0 %   | ↑0%    |
| N=79, %                      | ↓1,3% | ↓6,3%  | ↓2,5% | ↓1,3%    | ↓1,3% | ↓0%       | ↓7,6%  | ↓7,6%  | ↓17,7% |

Ορθοκυτταρική αναιμία εμφάνιζε, κατά την οξεία φάση, το 86,8% και το 80,8% των παιδιών με NA και με EDNOS, αντιστοίχως. Σε όλα τα παιδιά είχε αποκατασταθεί κατά τη 2<sup>η</sup> μέτρηση. Μικροκυτταρική αναιμία παρουσίαζε μικρό ποσοστό παιδιών, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων. Τέλος, μακροκυτταρική αναιμία δεν είχε κανένα παιδί κατά την οξεία φάση, ενώ κατά τη φάση επανασίτισης διαπιστώθηκε σε δύο από τα παιδιά με EDNOS.

Λευκοπενία με ουδετεροπενία εμφάνιζαν 5/79 (6,3%) παιδιά κατά την αρχική αξιολόγηση και μόνο 1/79 (1,3%) κατά την επανεκτίμηση.

Κανένας ασθενής δεν είχε θετικά anti-DNA αντισώματα τόσο στην οξεία όσο και στη φάση ανάκτησης του βάρους. Θετικά ANA αντισώματα διαπιστώθηκαν στο 8.1% και στο 7.5% των ασθενών με NA κατά την οξεία φάση και τη φάση ανάρρωσης αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα ποσοστά στους ασθενείς με EDNOS ήταν 3.7% και 3.8%.

Ένας σημαντικός αριθμός παιδιών 48/79, 60,8%) είχε παθολογικά ευρήματα από τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας, ενδεικτικά οστεοπενίας (36/79, 45,6%) ή οστεοπόρωσης (12/79, 15,2%) κατά την οξεία ανορεκτική φάση. Κατά την επανεκτίμηση, το ποσοστό είχε μειωθεί, αλλά παρέμενε υψηλό (41,8%, 33/79), με το 34,2% (27/79) να έχει οστεοπενία και το 7,6% (6/79) να έχει οστεοπόρωση. Τα 7 από τα 12 παιδιά που στην 1<sup>η</sup> μέτρηση είχαν οστεοπόρωση, στη 2<sup>η</sup> μέτρηση είχαν οστεοπενία, τα 5/12 συνέχιζαν να έχουν οστεοπόρωση, ενώ ένα παιδί που αρχικά είχε οστεοπενία στη συνέχεια είχε κάνει οστεοπόρωση. Τα υπόλοιπα από τα 27 παιδιά με οστεοπενία κατά την επανεκτίμηση, δηλαδή τα 21, ήταν παιδιά που είχαν οστεοπενία και κατά την αρχική αξιολόγηση.

## Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι διατροφικές διαταραχές μπορεί να οφείλονται ή να συνυπάρχουν με χρόνια νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος όπως είναι η κοιλιοκάκη. Η ΝΑ με την διατροφική πειθαρχία την οποία επιτάσσει μέσω της επιβολής φραγμών και του αποκλεισμού συγκεκριμένων ομάδων τροφών ενδέχεται να μιμηθεί την κλινική έκφραση της κοιλιοκάκης με συνέπεια την καθυστέρηση στη διάγνωση και στη θεραπευτική της προσέγγιση. Επιπλέον, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι δυνατόν να προβούν σε εκούσια μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής, εξαιτίας των καθημερινών συμπτωμάτων που βιώνουν (κωλικοειδή κοιλιακά άλγη, διάρροιες, μετεωρισμό ή κοιλιακή διάταση). Η ελλιπής αυτή θερμιδική πρόσληψη αναδεικνύει παράδοξες διατροφικές συμπεριφορές οι οποίες προοιωνίζουν την έκφραση οργανωμένης διατροφικής νόσου.

Η συνύπαρξη της κοιλιοκάκης με τη ΝΑ περιγράφεται για πρώτη φορά από τους Ferrara & Fontana το 1966 (274). Έκτοτε, μια σειρά κλινικών περιπτώσεων μόνο ενηλίκων με διατροφικές διαταραχές και θετικό τον ορολογικό έλεγχο για κοιλιοκάκη έχουν αναφερθεί (277-279,282,285,293,298-301).

Στην παρούσα μελέτη, κανένα από τα παιδιά και τους εφήβους με ΝΑ ή EDNOS δεν είχε θετικό τον ορολογικό έλεγχο για κοιλιοκάκη τόσο στην οξεία ανορεκτική φάση όσο και μετά την ανάκτηση του βάρους και την καθημερινή πρόσληψη επαρκούς ποσότητας γλουτένης με τη διατροφή. Κατά συνέπεια, καμία συσχέτιση μεταξύ των δυο αυτών νοσημάτων δεν καταγράφηκε, παρά το γεγονός ότι σημαντικός αριθμός ασθενών, 34 με ΝΑ (69%) και 15 με EDNOS (31%) ανέφεραν, πριν από την έναρξη της διατροφικής τους νόσου, συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα όπως κωλικοειδές κοιλιακό άλγος με συνοδό μετεωρισμό κοιλίας ιδίως μεταγευματικά. Επομένως, αν και αρχικά θεωρήθηκε ότι σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να υποκρύπτεται κοιλιοκάκη, ο ορολογικός έλεγχος που διενεργήθηκε και στις δύο περιόδους της νόσου (οξεία- μετά την ανάκτηση βάρους) ήταν αρνητικός.

Σε πρόσφατη μελέτη, ο Karwautz και η ερευνητική του ομάδα διέγνωσαν διατροφική διαταραχή στο 29,3% εφήβων ασθενών που έπασχαν από κοιλιοκάκη. Συγκεκριμένα, η διάγνωση της κοιλιοκάκης προηγήθηκε της διατροφικής τους νόσου κατά προσέγγιση 2 έως 17 έτη (285).

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στις χώρες της Μεσογείου έχει αυξηθεί θεαματικά και ανέρχεται σε 1:100 με 1:200 άτομα. Στην Ελλάδα, πρόσφατη μελέτη των Καραγκιοζόγλου-Λαμπούδη και των συνεργατών της σε παιδιά προσχολικής ηλικίας έδειξε ότι 1 στα 154 έπασχε από κοιλιοκάκη (165). Ανάλογη πληθυσμιακή μελέτη σε Έλληνες ενήλικες έδειξε ότι η επίπτωση της νόσου ήταν 1: 558 (163,165). Στην παρούσα μελέτη, ο αριθμός των παιδιών και των εφήβων που έλαβαν μέρος ήταν αντιπροσωπευτικός της επίπτωσης της κοιλιοκάκης στον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό (161,186).

Ο προσδιορισμός των AGA, EMA και tTG αντισωμάτων σε αυτή τη μελέτη επιτυγχάνει υψηλή διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα όσον αφορά στην επιβεβαίωση ή στον αποκλεισμό της κοιλιοκάκης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, η μη ανίχνευση της κοιλιοκάκης σε παιδιά και εφήβους με διατροφική νόσο, μπορεί να οφείλεται είτε στην απουσία συνύπαρξης των δύο αυτών νοσημάτων ή στη μη πρόσληψη επαρκούς ποσότητας γλουτένης κατά την

χρονική περίοδο ελέγχου (241). Την ανεπαρκή αυτή πρόσληψη γλουτένης επισημαίνει ο Sole Basso ως κύριο αίτιο της μη επιβεβαίωσης συνύπαρξης των δύο νοσημάτων καθώς ο ίδιος έλεγξε τους ασθενείς του μόνο κατά τη διάρκεια της ανορεκτικής φάσης (299).

Στην παρούσα μελέτη, ο ορολογικός έλεγχος για κοιλιοκάκη επαναλήφθηκε μετά την ανάκτηση του βάρους και την καθημερινή πρόσληψη 10-15gr γλουτένης που ωστόσο δεν ανέδειξε κανένα θετικό αποτέλεσμα. Κατά συνέπεια, θεωρείται πιθανόν ότι όλα τα γαστρεντερικά συμπτώματα που βίωναν οι ανορεκτικοί ασθενείς, ανεξάρτητα από το χρόνο εκδήλωσης, αποτελούσαν κλινικό φάσμα της διατροφικής τους νόσου. Πολλοί παράγοντες, απότοκοι της υποθρεψίας, όπως η δυσκοιλιότητα, η καθυστέρηση της κένωσης του στομάχου, η υποκινησία του εντερικού σωλήνα καθώς και η ενδεχόμενη διαταραχή της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας (microbiota), έχουν ενοχοποιηθεί (299,307). Ενδεικτικό αυτής της άποψης αποτελεί η επιτυχής αντιμετώπιση των ασθενών αυτών με την εφαρμογή κατάλληλης διατροφικής εκπαίδευσης παράλληλα με γνωσιακή και συμπεριφορική ψυχοθεραπεία η οποία επέφερε την άμεση αποδρομή των συμπτωμάτων. Συμπερασματικά, η παρουσία γαστρεντερικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με διατροφική νόσο ενδέχεται να υποκρύπτει κοιλιοκάκη μόνο όταν αυτοί δεν ανταποκρίνονται σε ψυχοθεραπευτικές και διατροφικές παρεμβάσεις. Εντούτοις, πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με κοιλιοκάκη ανέδειξε ότι το 29,3% αυτών εκδήλωσαν διατροφικό νόσημα σε εύλογο διάστημα μετά τη διάγνωση της (285).

Επιπρόσθετα, η συνύπαρξη της κοιλιοκάκης με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (3-12%) (168,171), η θυροειδίτιδα Hashimoto (169-171) και η εκλεκτική ανοσοανεπάρκεια IgA (2-8%) έχει αναφερθεί (173). Στην παρούσα μελέτη, η μέτρηση της IgA, τόσο στην οξεία ανορεκτική περίοδο όσο και μετά την ανάκτηση του βάρους, δεν ανέδειξε ανοσοανεπάρκεια. Επίσης, κανένας ασθενής δεν έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη. Αυτοάνοση θυροειδίτιδα διαπιστώθηκε σε 12,7% των παιδιών με θετικά αντιθυροειδικά αντισώματα και κατά τις δύο περιόδους ελέγχου. Ακόμη, low FT3 σύνδρομο ανιχνεύτηκε στο 20,3% των παιδιών κατά την οξεία ανορεκτική φάση και σε 6,3% μετά από την ανάκτηση του βάρους σώματος.

Η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης (78%) συμμορφώθηκε με το θεραπευτικό πρωτόκολλο. Συγκεκριμένα, 92 από τους 104 ασθενείς (88,5%) που επανεκτιμήθηκαν μετά από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις είχαν επανακτήσει φυσιολογικό βάρος σώματος, ενώ οι υπόλοιποι 12 (11,5%) έγιναν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι εξαιτίας της εκδήλωσης βουλιμικής διατροφικής συμπεριφοράς. Σύμφωνα με σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα, σημαντικό ποσοστό ασθενών με NA (έως και 50%) οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς τόσο στη διατροφική όσο και στη ψυχοθεραπευτική παρέμβαση συνήθως μεταπίπτουν σε νευρογενή βουλιμία (146,148-150). Στην παρούσα μελέτη, ο μέσος χρόνος ανάκτησης του βάρους σώματος ανερχόταν στους 18 μήνες για τους ασθενείς με NA και στους 19 μήνες για αυτούς με EDNOS.

Επιπλέον, νεότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι 40% των ανορεκτικών ασθενών θεραπεύονται στα 5 χρόνια κλινικής παρακολούθησης, (διατήρηση υγιούς βάρους σώματος, πλούσιο διατροφολόγιο που δεν περιλαμβάνει αποκλειστικά τροφές χαμηλής θερμιδικής αξίας, χωρίς συνοδό ανησυχία για αύξηση του βάρους ή για το σχήμα του σώματος) (149). Στη μελέτη αυτή, το ποσοστό αυτών των ασθενών ανερχόταν στο 88,5%, αλλά ο χρόνος παρακολούθησης ήταν αρκετά βραχύτερος.

Η άμεση και επιθετική θεραπευτική παρέμβαση όσον αφορά την αποκατάσταση φυσιολογικών συνηθειών σίτισης και θρέψης καθώς και την εξάλειψη της διαστρεβλωμένης εικόνας σώματος αν και θεωρείται επωφελής βραχυπρόθεσμα, εντούτοις, αποτυγχάνει να διατηρήσει το βάρος σώματος σε φυσιολογικά επίπεδα μακροπρόθεσμα (147). Οι 12 ασθενείς της μελέτης μας (11,5%) που έγιναν βουλιμικοί έχουν πτωχή πρόγνωση. Σύμφωνα με άλλα βιβλιογραφικά δεδομένα το ποσοστό των ασθενών με σχετικά πτωχή πρόγνωση ανέρχεται στο 10-31% (146,148-150). Εντούτοις, δεδομένου ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών της μελέτης (50 από τους 154) δεν συμμετείχε στην παρακολούθηση και την επανεκτίμηση, το ποσοστό πτωχής εξέλιξης ενδέχεται να είναι σημαντικά υψηλότερο από αυτό που έχει προηγουμένα αναφερθεί.

Μετά από ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερευνά προοπτικά την πιθανότητα συνύπαρξης της κοιλιοκάκης σε παιδιά και εφήβους με διατροφική νόσο τόσο στην οξεία φάση της διατροφικής τους παρεκτροπής όσο και στην, μετά από επιτυχή παρέμβαση, καθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών και ανάκτηση του βάρους σώματος. Επιπλέον, αποτελεί τη πρώτη μελέτη που ορίζει την ακριβή ποσότητα γλουτένης (10-15 gr) που πρέπει να καταναλώνει, σε καθημερινή βάση ο ασθενής κατά την περίοδο επανασίτισης προκειμένου να επανελεγχθεί.

## Άλλα ευρήματα

Εκτός από τις διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας που ήδη έχουν αναφερθεί, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι διαταραχές των λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών.

Το παράδοξο της εμφάνισης υπερχοληστερολαιμίας σε ασθενείς με ΝΑ αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Klinefelter και τους συνεργάτες του το 1965 (308). Τα αυξημένα επίπεδα της ολικής και της LDL-χοληστερόλης επανήλθαν στα φυσιολογικά όρια μετά από επιτυχή επανασίτιση και ανάκτηση επαρκούς βάρους σώματος. Έκτοτε, αρκετές μελέτες, κατεχοχίν σε ενήλικες ανορεκτικούς ασθενείς, προσδιόρισαν τα λιπίδια αίματος (311-312).

Υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης καταγράφηκαν στους ανορεκτικούς συγκριτικά με τους υγιείς ενήλικες, ενώ ποσοστό 14,5% των ασθενών είχε επίπεδα υψηλότερα των 240mg/dl (315).

Οι μελέτες στα παιδιά είναι λίγες, με αμφισβητούμενα αποτελέσματα (316,317).

Στην παρούσα μελέτη, τα παιδιά και οι έφηβοι με διατροφικές διαταραχές (ΝΑ και EDNOS) παρουσίασαν σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C, της non-HDL-C και της σχέσης LDL-C/HDL-C, καθώς επίσης σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C κατά τον χρόνο επανασίτισης συγκριτικά με την οξεία ανορεκτική περίοδο.

Οι αλλαγές των λιποπρωτεϊνών συσχετίζονταν σημαντικά με τις αλλαγές των SDS του BMI μεταξύ των δύο χρόνων ελέγχου. Αναλυτικότερα, η LDL- και η non-HDL-χοληστερόλη είχαν αρνητική και η HDL-χοληστερόλη θετική συσχέτιση.

Επιπλέον, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών είχε «οριακά αυξημένα» ή «υψηλά» επίπεδα αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών (LDL-C και non-HDL-C) κατά την οξεία φάση συγκριτικά με τη φάση ανάρρωσης. Αναλυτικότερα, το ποσοστό των παιδιών με «υψηλή» LDL-C μειώθηκε από 16,5% στο 3,8%. Αντίθετα, το ποσοστό των παιδιών με

επίπεδα HDL-C υψηλότερα των 60mg/dl που θεωρούνται αθηροπροστατευτικά αυξήθηκε από 46,8% σε 77%.

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης είναι παρόμοια με αυτά άλλων μελετών σε ενήλικες (311-313,317) αλλά και σε νεότερους ασθενείς (318).

Πολλοί μηχανισμοί ενοχοποιούνται στην πρόκληση μεταβολών των λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών στους ανορεκτικούς ασθενείς. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η επιβράδυνση της θυροειδικής λειτουργίας εξαιτίας της ισχνότητας και της απώλειας λιπώδους και άλιπου μάζας, η μειωμένη ενδογενής σύνθεση χοληστερόλης και η μειωμένη λιπόλυση (311,313). Η μη ανίχνευση μεταβολής των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης ενδεχομένως οφείλεται στο γεγονός ότι εκτός από τη μείωση των επιπέδων της LDL-C ανιχνεύεται σύγχρονη αύξηση των επιπέδων της HDL-C. Τα ευρήματα αυτά είναι ανάλογα της μελέτης του ερευνητή Haluzik και των συνεργατών του (319).

Αντίθετα, ο Misra στην έρευνα του δεν διαπίστωσε σημαντικές διαφορές στα λιπίδια αίματος μεταξύ της οξείας φάσης και της φάσης ανάκτησης του βάρους σώματος (316).

Αύξηση των επιπέδων της HDL-C μετά την επανασίτιση έχει επίσης καταγραφεί (312). Ωστόσο, άλλες μελέτες αναφέρουν μείωση των επιπέδων της, με τον ερευνητή Ohwada και τους συνεργάτες του να επισημαίνουν μείωση τόσο της LDL-C όσο και της HDL-C (311). Η διαφορά των αποτελεσμάτων της παρούσας από την τελευταία μελέτη αποδίδεται στο μεγαλύτερο χρόνο που μεσολάβησε μεταξύ της 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> μέτρησης στη μελέτη αυτή (μέσος χρόνος: 18 έναντι 3,9 μήνες). Φυσιολογικές τιμές λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στους ανορεκτικούς ασθενείς μετά την ανάκτηση του βάρους σώματος, επισημαίνεται επίσης στη μελέτη του Rigaud. (313).

Το ποσοστό των παιδιών που είχαν «οριακά αυξημένα» και «υψηλά» επίπεδα LDL-C (LDL-C  $\geq 110$  mg/dL και LDL-C  $\geq 130$  mg/dL αντιστοίχως) ήταν σημαντικά χαμηλότερο από αυτό που έχει αναφερθεί από τον Rigaud (312,317) πιθανόν λόγω της μικρότερης ηλικίας των ασθενών μας καθώς και της συντριπτικής υπεροχής του θήλεος φύλου.

Σε συμφωνία με τη μελέτη του ερευνητή Jauregui-Carrido ο αθηρωματικός δείκτης LDL-C/HDL-C ανευρέθηκε υψηλότερος κατά την οξεία ανορεκτική φάση (312).

Σημειώνεται ότι στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα των θυροειδικών ορμονών TSH, fT3 και fT4 ορμονών αυξήθηκαν σημαντικά μετά την επανασίτιση. Προηγούμενες μελέτες επισημαίνουν ανάλογη βελτίωση, αλλά όχι στατιστικά σημαντική των επιπέδων της fT3 μετά την ανάκτηση του βάρους σώματος (93,94,316). Ενδέχεται η διαφορά αυτή να οφείλεται, εν μέρει τουλάχιστον, στην μικρότερη ηλικία των ασθενών του δείγματος. Στην μελέτη αυτή, παρόλο που τα επίπεδα της fT3 αυξήθηκαν σημαντικά στην επανασίτιση, δεν καταγράφηκε ανάλογη μεταβολή των επιπέδων των LDL-C και non-HDL-C.

Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών και των δεικτών της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας καθώς και σημαντικές μεταβολές των επιπέδων των τρανσαμινασών και της κρεατινίνης μεταξύ των δύο μετρήσεων. Αύξηση των ηπατικών ενζύμων κατά την περίοδο επανασίτισης έχει αναφερθεί και πιθανόν οφείλεται στην υπερβολική εναπόθεση γλυκόζης στο ήπαρ ή ακόμη και στον ηπατοκυτταρικό θάνατο εξαιτίας της εκσεσημασμένης υποθρεψίας (320).



Συμπερασματικά, η επιτυχής επανασίτιση έχει ευεργετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ των παιδιών και εφήβων με διατροφική νόσο καθώς επιτυγχάνει μείωση των αθηρογενετικών και ταυτόχρονη αύξηση των αθηροπροστατευτικών λιποπρωτεϊνών και παράλληλη βελτίωση του αθηρωματικού δείκτη.

Οι καρδιολογικές διαταραχές κυρίως οι καρδιακές αρρυθμίες όπως η φλεβοκομβική βραδυκαρδία, η ορθοστατική υπόταση και οι ανωμαλίες στο ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι συνήθεις στους ασθενείς με διατροφικές διαταραχές στην οξεία φάση της νόσου. Οι διαταραχές αυτές κατά κανόνα αποκαθίστανται μετά την επιτυχή αντιμετώπιση της νόσου.

Στην παρούσα μελέτη, η πλειοψηφία των ασθενών στην οξεία φάση, παρουσίαζαν φλεβοκομβική βραδυκαρδία, εύρημα παρόμοιο ανάλογων κλινικών μελετών (83,86). Η διαταραχή θεωρείται απόρροια διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου εξαιτίας του χαμηλού βασικού μεταβολικού ρυθμού και της υποογκαιμίας που προκύπτουν από την υποθρεψία και την αφυδάτωση, αντιστοίχα. Επιπλέον, η υποθρεψία επάγει την προοδευτική ατροφία των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων με συνέπεια την καρδιακή δυσπραγία και την εκδήλωση βραδυαρρυθμίας. Ο Vazquez με τους συνεργάτες του θεωρούν ότι η βραδυκαρδία που ανιχνεύεται στους ανορεκτικούς ασθενείς είναι συχνά απότοκος της χαμηλής περιεκτικότητας των μυοκαρδιακών κυττάρων σε γλυκογόνο εξαιτίας της υποθερμικής δίαιτας.(321)

Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι περισσότεροι ανορεκτικοί ασθενείς με βραδυκαρδία παραμένουν συνήθως ασυμπτωματικοί μέχρις ότου εκδηλώσουν υπόταση ή λοιπές καρδιακές αρρυθμίες. Η έγκαιρη και κατάλληλη διατροφική παρέμβαση με αύξηση του σωματικού βάρους, συνήθως οδηγεί στην αποδρομή αυτών.

Η ελάττωση της οστικής μάζας και η ακόλουθη πρόκληση οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης είναι συνήθεις σε ασθενείς με διατροφική νόσο εξαιτίας του χρόνιου υποσιτισμού και της αποστέρησης ποικίλων θρεπτικών συστατικών, ιχνοστοιχείων, μετάλλων και βιταμινών παράλληλα με την ένδεια οιστρογόνων και τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης. Η έγκαιρη επανασίτιση με διατροφικές επιλογές υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, φώσφορο και βιταμίνη D παράλληλα με την επανεμφάνιση της έμμηνου ρύσεως με ή χωρίς την συμπληρωματική χρήση οιστρογονικών σκευασμάτων αναχαιτίζουν την εξέλιξη της οστεοπόρωσης και μετέχουν στην ανάκτηση της κορυφαίας οστικής μάζας στο ανορεκτικό παιδί (95,96,99). Στην παρούσα μελέτη, ένας σημαντικός αριθμός παιδιών συνέχιζε να έχει οστεοπενία καθώς και οστεοπόρωση μετά τη διατροφική παρέμβαση. Ωστόσο, ο χρόνος επαναξιολόγησης αποτέλεσαν οι 19 μήνες, δηλαδή βραχύτερος του χρόνου που κρίνεται αναγκαίος για την αποκατάσταση των οστικών βλαβών. Χαρακτηριστικά, στην πλειοψηφία ιδίως των ανορεκτικών ασθενών, οι διαταραχές της οστικής πυκνότητας αποκαθίσταται σε χρονικό διάστημα 3 με 5 ετών μετά την έναρξη της θεραπείας (100).

## Περιορισμοί της μελέτης

Ο κυριότερος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών με διατροφική νόσο, ιδιαίτερα κατά την επανεκτίμηση. Αυτός ο οριακός αριθμός μπορεί να έχει ως συνέπεια να διαλάβουν ασθενείς με κοιλιοκάκη. Κατά συνέπεια, κρίνεται αναγκαία η διενέργεια περισσότερων προοπτικών μελετών με

μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα αυτά.

Ένας δεύτερος περιορισμός αποτελεί το σχετικά βραχύ διάστημα κλινικής παρακολούθησης των ασθενών με συνέπεια την υπερεκτίμηση της επιτυχούς έκβασης, δεδομένης της ενδεχόμενης υποτροπής της νόσου σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Μελέτες με μεγαλύτερο χρονοδιάγραμμα παρακολούθησης θεωρούνται απαραίτητες προκειμένου να καθοριστούν τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης της διατροφικής διαταραχής.

## Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κανένας ασθενής με διατροφική διαταραχή (ΝΑ ή EDNOS) δεν έπασχε συγχρόνως από κοιλιοκάκη, τόσο στην οξεία ανορεκτική περίοδο όσο και μετά την ανάκτηση του βάρους σώματος καθώς και την κατανάλωση επαρκούς ποσότητας γλουτένης καθημερινά.

Οι ασθενείς με διατροφικές διαταραχές δεν απαιτούν έλεγχο ρουτίνας για πιθανή συνύπαρξη κοιλιοκάκης

Έλεγχος για κοιλιοκάκη απαιτείται μόνο στους ασθενείς που τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα δεν υποχωρούν μετά από επιτυχή, διατροφική και ψυχοθεραπευτική αντιμετώπιση του διατροφικού τους νσήματος.

Τα λιπίδια αίματος υφίστανται σημαντικές αλλαγές με επικράτηση των αθηρογενετικών λιποπρωτεϊνών στην ανορεκτική φάση, οι οποίες αποκαθίστανται μετά από την επανασίτιση και την επανακαθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών

Η παρακολούθηση των λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών αίματος κρίνεται απαραίτητη, ιδιαίτερα σε παιδιά και εφήβους με προδιαθεσικούς παράγοντες πρώιμης εμφάνισης αθηρωματικής νόσου.

## Ζ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η συνύπαρξη της κοιλιοκάκης με την ΝΑ περιγράφεται για πρώτη φορά από τους μελετητές Ferrara και Fontana το 1966. Έκτοτε, πληθώρα κλινικών μελετών τόσο σε εφήβους όσο και σε ενήλικες επισημαίνουν την πιθανή συσχέτιση των δυο αυτών νοσημάτων. Η συνύπαρξη των δυο αυτών νόσων δεν διαφαίνεται παράδοξη ή τυχαία. Η ΝΑ με τη διατροφική πειθαρχία την οποία επιτάσσει δύναται να μιμηθεί την κλινική έκφραση της κοιλιοκάκης με συνέπεια την καθυστέρηση στη διάγνωση και στη θεραπεία της. Παράλληλα, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι δυνατόν να προβούν σε εκούσια μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής εξαιτίας των οδυνηρών συμπτωμάτων που καθημερινά βιώνουν με συνέπεια την ανάδειξη παράδοξων διατροφικών συμπεριφορών οι οποίες προοιωνίζουν οργανωμένο διατροφικό νόσημα. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερευνά προοπτικά την πιθανή συνύπαρξη κοιλιοκάκης σε παιδιά και εφήβους με ΝΑ, κατά την οξεία φάση της διατροφικής τους παρεκτροπής όσο και την, μετά από επιτυχή παρέμβαση, καθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών και ανάκτηση του βάρους σώματος.

**Σκοπός:** Η αναζήτηση αντισωμάτων ενδεικτικών κοιλιοκάκης σε παιδιά και εφήβους με ΝΑ ή EDNOS τόσο κατά την οξεία φάση της διατροφικής τους νόσου όσο και μετά την καθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών και την ανάκτηση του βάρους σώματος.

**Υλικό και Μέθοδος:** Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 154 παιδιά και έφηβοι από 9 έως 19 ετών με ΝΑ οι οποίοι προσήλθαν τόσο στη Μονάδα Εφηβικής Υγείας (Μ.Ε.Υ.) όσο και στα εξωτερικά ιατρεία της Β΄ Παιδιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής, στο Νοσοκομείο Παίδων «Π & Α Κυριακού». Ο ορολογικός έλεγχος περιελάμβανε τον προσδιορισμό των αντισωμάτων IgG και IgA έναντι της γλοιαδίνης (AGA), του ενδομυίου (EMA) και της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTG) καθώς και της ολικής IgA ανοσοσφαιρίνης. Η αναζήτηση των ορολογικών αυτών δεικτών διενεργήθηκε στους 154 ασθενείς στην οξεία φάση της διατροφικής νόσου καθώς και στους 104 εξ αυτών μετά την ανάρρωση. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτέλεσε η καθημερινή κατανάλωση 10-15 γραμμαρίων γλουτένης.

**Αποτελέσματα:** Οι 104 (67,5%) εκ των 154 συμμετέχοντων στη μελέτη, 57 με ΝΑ (54,8%) και 47 (45,2%) με EDNOS επανεκτιμήθηκαν μετά από επιτυχή επανασίτιση και ανάκτηση του βάρους σώματος. Όσον αφορά τους υπόλοιπους 50 ασθενείς, οι 14 δεν επανελέγχθηκαν λόγω νοσηλείας σε ψυχιατρική κλινική, οι 2 εξαιτίας θανάτου (1 από αρρυθμία λόγω υποσιτισμού και 1 από αυτοκτονία), ενώ οι υπόλοιποι 34 αρνήθηκαν να επανεκτιμηθούν (ποσοστό συμμόρφωσης 78%). Μετά την καθιέρωση φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών, 92 ασθενείς (88,5%) ανέκτησαν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (BMI) ενώ 12 (11,5%) εκδήλωσαν επεισόδια υπερφαγίας (βουλιμία) και έγιναν παχύσαρκοι. Επιπλέον, αυτόματα καθώς και άμεση ύφεση μεταγευματικών ιδίως γαστρεντερικών συμπτωμάτων καταγράφηκε σε 49 εκ των 154 ασθενών (32,4%). Τέλος, κανένας από τους 154 ασθενείς με ΝΑ δεν έπασχε από κοιλιοκάκη και εκλεκτική IgA ανοσοανεπάρκεια.

**Συμπεράσματα:** Η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε τη σύνυπαρξη ή την αλληλεπίδραση της ΝΑ με την κοιλιοκάκη. Κατά συνέπεια, ο προσδιορισμός των ορολογικών δεικτών της κοιλιοκάκης δεν ενδείκνυται σε κάθε ασθενή με διατροφικό νόσημα και οφείλει να διενεργείται μόνο σε επιλεκτικές περιπτώσεις ασθενών στους οποίους τα

γαστρεντερικά συμπτώματα δεν υφίστανται μετά από την επιτυχή και έγκαιρη ψυχοθεραπευτική και διατροφική παρέμβαση της διατροφικής τους νόσου. Εντούτοις, η διενέργεια περισσότερων προοπτικών μελετών με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων κρίνεται απαραίτητη προκειμένου να τεκμηριωθούν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

## Η. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Introduction:** The potential association of Anorexia Nervosa (AN) and celiac disease was first described by Ferrara and Fontana in 1966. Since then, a handful of case report studies on adolescents as well as on adult patients suffering from eating disorders, along with a positive serology test for celiac disease, have been reported. Eating disorder may be due to, or co-exist with, a severe pathology of the gastrointestinal system such as celiac disease. The restrictive eating patterns required in AN may mask underlying celiac disease and consistently cause delays in diagnosis and treatment. Additionally, the abdominal discomfort and tenesmus caused by celiac disease could lead to a severe decrease in calorie consumption and exhibit peculiar eating patterns which foreshadow an eating disorder. To our knowledge, this is the first prospective study assessing patients in an acute and recovery phase, after weight gain and with an adequate amount of daily gluten intake.

**Aim:** The assessment of the presence of specific antibodies for celiac disease in outpatients suffering from AN and EDNOS before as well as after nutritional intervention. We also evaluate whether those patients should undergo regular screening for celiac disease.

**Patients and methods:** The sample consisted of 154 patients aged 9 to 19 years old suffering from AN and EDNOS were all recruited both from the pediatric clinic and the Adolescent Health Unit of the Second Department of Pediatrics of P and A Kyriakou Children's Hospital, Athens University. The screening panel required for the diagnosis and management of celiac disease was the assay for anti-gliadin peptide, anti-tissue transglutaminase, endomysial IgA and IgG as well as measurement of total IgA immunoglobulin levels. This serology was evaluated in the 154 children before the nutritional intervention and in 104 patients after the intervention. All the patients consumed an adequate amount of gluten in both phases.

**Results:** Post- intervention evaluation was conducted in 104 children (67,5%), 57 suffered from AN (54,8%) and 42 from EDNOS (45,2%) after weight restoration. Of the 50 who did not continue to take part in the study, 14 were admitted to psychiatric clinic, 34 refused re-evaluation and there were two deaths one from cardiac arrhythmia due to starvation and one from suicide. Furthermore, 92 patients (88,5%) achieved a normal body weight, while the remaining 12 (11,5%) became obese. Postprandial abdominal discomfort and pain were resolved in 49 patients (32,4%). The serology tests were negative in all patients before and after intervention. None displayed IgA deficiency.

**Conclusion:** No indication of the coexistence of eating disorders and celiac disease was documented. It might be suggested that the majority of these patients did not need a regular screening panel for celiac disease. However, serology tests indicative of celiac disease may have been required by selected cases, where abdominal complaints did not disappear after successful treatment of the main underlying eating disorder.

## Θ. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΙΦΝΕ = Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου

ΜΕΥ = Μονάδα Εφηβικής Υγείας

ΝΑ = Νευρογενής Ανορεξία

ΝΒ = Νευρογενής Βουλμία

ΣΔ = Σακχαρώδης Διαβήτης

AGA antibodies (Anti-gliadin antibodies) = αντισώματα έναντι της γλοιαδίνης

ALT (Alanine transaminase) or SGPT (Glutamic-Pyruvic Transaminase) = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ή πυροσταφυλική τρανσαμινάση

AST (Aspartate Aminotransferase) or SGOT (Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase) = ασπαραγινική τρανσαμινάση ή οξαλοξική τρανσαμινάση

Anti-TG (Anti-Thyroglobulin antibodies) = αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης

Anti- TPO (Anti-Thyropoxidase antibodies) = αντισώματα κατά θυρεοξειδικής υπεροξειδάσης

BED (Binge Eating Disorder) = Επεισοδιακή υπερφαγία ή Αδηφαγική διαταραχή

BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) = Εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας

BMI (Body Mass Index) = Δείκτης Μάζας Σώματος

DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders) = Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο για τις Ψυχικές Διαταραχές, τέταρτη αναθεωρημένη έκδοση

DEXA – DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) = Οστεοπυκνομετρία με διπλή Φωτονιακή Απορροφησιομέτρηση με ακτίνες Χ

EDNOS (Eating Disorders Not Otherwise Specified) = Άτυπες Διατροφικές Διαταραχές ή Διατροφικές Διαταραχές που δεν ταξινομούνται αλλού

EMA antibodies (Endomysial antibodies) = αντισώματα έναντι του ενδομυίου

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) = Ανοσοπροσροφητική Ανάλυση Στερεάς Φάσης Με Σύνδεση Ενζύμου

E2 (Estradiol )= οιστραδιόλη

FSH (Follicle-stimulating hormone) = θυλακιοτρόπος ή ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη

FT3 (Free Triiodothyronine) = ελεύθερη τριωδοθυρονίνη

FT4 (Free Thyroxine) = ελεύθερη θυροξίνη

GH (Growth hormone) = αυξητική ορμόνη

HDL (High-Density lipoprotein) = λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας

HLA (Human Leukocyte Antigen) = Μείζων Σύμπλεγμα Ισοσυμβατότητας

ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) =

Δέκατη αναθεωρημένη έκδοση της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

IFN-γ ( Interferon gamma) = Ιντερφερόνη γ

IL-15 ( Interleukin 15) = Ιντερλευκίνη 15

IGF1 (Insulin-like growth factor 1) = σωματομεδίνη C ή αυξητικός παράγοντας ομοιάζων στην ινσουλίνη -1

LDL (low-Density lipoprotein) = λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας

LH (Luteinizing hormone) = ωχρινότροπος ή ωχρινοποιητική ορμόνη

NFA (National Food Authority Council) = Διεθνής Οργανισμός Τροφίμων

PRL (Prolactin) = προλακτίνη

Tg (Thyroglobulin) = θυρεοσφαιρίνη

TNF  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) = παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$

TSH (Thyroid - Stimulating Hormone) = θυροειδοτρόπος ορμόνη

tTG antibodies (Tissue Transglutaminase antibodies) = αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης



## I. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Λιάκος Α (1973) Ψυχογενής Ανορεξία. Στεφανής και συνεργάτες (Επιμ) Θέματα Ψυχιατρικής (σελ 313-316) Αθήνα.
2. Beumont PJV (1995). The clinical presentation of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. In: Brownell KD, Fairburn GC (Eds) *Eating Disorders and Obesity* (p.p. 151-158).
3. Fairburn CG, Walsh BT. Atypical eating disorders (Eating disorder not otherwise specified) In: Fairburn C. G, Brownell K. D, editors. *Eating disorders and obesity. A comprehensive handbook*. 2nd edn. New York: Guilford Press; 2002. pp. 171–77.
4. Fairburn CG and Bohn K. Eating disorder NOS (EDNOS): an example of the troublesome “not otherwise specified” (NOS) category in DSM-IV. *Behav Res Ther*. 2005 June; 43(6): 691–701.
5. Χριστοδούλου, Γ.Ν. & συνεργάτες (2004). «Ψυχιατρική». Αθήνα: ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις. σελ. 482-496
6. Morton R, 1637-1698, limner of anorexia nervosa: his life and times. A tercentenary essay. *J Psychiatr Res*. 1985;19(2-3):83-8.
7. Morton R. (1689): *Phthiologica: Or a treatise of consumption*. London
8. Vandereycken W, van Deth R. Who was the first to describe anorexia nervosa: Gull or Lasègue? *Psychol Med*. 1989 Nov;19(4):837-45.
9. Soltmann D (1894). Anorexia cerebri und central nutritionneurosin . *Jahrbook kinderheilk-unde and Physische Erziehung*, 353, 1-13
10. Χριστοδούλου, Γ.Ν. & συνεργάτες (2004). «Ψυχιατρική». Αθήνα: ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις. σελ. 482-496
11. Bruch H. (1973) *Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa and the Person Within*. Basic Books: New York.
12. Bruch H. (1978) *The Golden Cage: The Enigma of Anorexia Nervosa*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
13. Bruch H. (1988) *Conversations with Anorexics*. New York: Basic Books.
14. Crisp A. H. (1980) *Anorexia Nervosa: Let Me Be*. London: Academic Press.
15. Russell G. F. M. (1979) Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 9, 429 -448.
16. Minuchin S., Rosman B. & Baker L. (1978). *Psychosomatic Families: Anorexia Nervosa in Context*. Harvard University Press: Cambridge.
17. American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4<sup>th</sup> ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2000.
18. Στεφανής Κ, Σολδάτος Κ, Μαυρέας Β (1993). Ταξινόμηση ICD-10 Ψυχικών διαταραχών και Διαταραχών της Συμπεριφοράς, κλινικές περιγραφές και οδηγίες για τη διάγνωση, σελ:218-225. Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.
20. Ekeroth K, Clinton D, Norring C, Birgegård A. Clinical characteristics and distinctiveness of DSM-5 eating disorder diagnoses: findings from a large naturalistic clinical database. *J Eat Disord*. 2013; 1: 31. Published online 2013 August 20.
21. Smink FR, Van Hoeken D and Hoek HW. Epidemiology of Eating Disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14: 406-14.
22. Swanson S, Crow S, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas K. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents: results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):714–23.
23. Ιεροδιακόνου Χ (1991). Ψυχικά προβλήματα στα παιδιά. Εκδόσεις Μαστορίδη, Θεσσαλονίκη.
24. Μουζάς Ο, (1996). Η εκτίμηση της Ψυχοπαθολογίας και των παραγόντων που την επηρεάζουν στο νομό των Ιωαννίνων. Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα.
25. Μωρογιάννης Φ, Μακρυδήμας Γ, Λιάκος Α (1993). Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με Ψυχογενή ανορεξία και Ψυχογενή Βουλιμία. Ανακοίνωση στο 1<sup>ο</sup> πανελλήνιο συνέδριο Παιδικής και Εφηβικής Γυναικολογίας. Αθήνα 8-11/12/1993.
26. Machado PP, Machado BC, Goncalves S, Hoek HW. The prevalence of eating disorders not otherwise specified. *Int J of Eat Disord*. 2007;40:212–17.
27. Bryant-Waugh RJ, Cooper PJ, Taylor CL, Lask BD. The use of the eating disorder examination with children: a pilot study. *Int J Eat Disord*. 1996 May;19(4):391-7.
28. Makino M, Tsuboi K, Dennerstein L. Prevalence of eating disorders: a comparison of Western and non-Western countries. *MedGenMed*. 2004 Sep 27;6(3):49. Published online 2004 Sep 27.

29. Garner D, Garfinkel P. Socio-cultural factors in the development of anorexia nervosa. *Psychol Med*. 1980;10:647-656.
30. Gunewardene A, Huon GF, Zheng R. Exposure to westernization and dieting: a cross-cultural study. *Int J Eat Disord*. 2001;29:289-293.
31. Caradas AA, Lambert EV, Charlton KE. An ethnic comparison of eating attitudes and associated body image concerns in adolescent South African schoolgirls. *J Hum Nutr Diet*. 2001;14:111-120.
32. Lee YH, Rhee MK, Park SH, Sohn CH, Chung YC, Hong SK et al. Epidemiology of eating disordered symptoms in the Korean general population using a Korean version of the Eating Attitudes Test. *Eat Weight Disord*. 1998;3:153-161.
33. Fichter MM, Quadflieg N, Georgopoulou E, Xepapadakis F, Fthenakis EW. Time trends in eating disturbances in young Greek migrants. *Int J Eat Disord*. 2005 Dec;38(4):310-22.
34. Garner DM. Pathogenesis of anorexia nervosa. *Lancet*. 1993 Jun 26;341(8861):1631-5.
35. Bakalar JL, Shank LM, Vannucci A, Radin RM, Tanofsky-Kraff M. Recent Advances in Developmental and Risk Factor Research on Eating Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Jun;17(6):42.
36. Striegel-Moore RH, Bulik CM. Risk factors for eating disorders. *Am Psychol*. 2007; 62:181-198.
37. Lilenfeld L, Kaye W, Greeno C, Merikangas K, Plotnikov K, Pollice C, Rao R, Strober M, Bulik C, Nagy L. A controlled family study of restricting anorexia and bulimia nervosa: comorbidity in probands and disorders in first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55:603-610.
38. Treasure J and Holland A. Genetics Factors in Eating Disorders. In Szukler G, Dare C, Treasure J. (Eds) *Handbook of Eating Disorders Theory, Treatment and Research* pp 65-81 John Wiley, 1996.
39. Zerwas S and Bulik CM. Genetics and Epigenetics of Eating Disorders. *Psychiatr Ann*. 2011 November; 41(11): 532-538.
40. Boraska V, Franklin CS, Floyd JA, Thornton LM, Huckins LM, Southam L et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2014 October; 19(10): 1085-94.
41. Scherag S, Hebebrand J, Hinney A. Eating disorders: the current status of molecular genetic research. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010 March; 19(3): 211-226.
42. Bulik CM, Slof-Op't Landt MC, van Furth EF, Sullivan PF. The genetics of anorexia nervosa. *Ann Rev Nutr*. 2007;27:263-75.
43. Pinheiro AP, Bulik CM, Thornton LM, Sullivan PF, Root TL, Bloss CS et al. Association Study of 182 Candidate Genes in Anorexia Nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010 July; 153B(5): 1070-80.
44. Yilmaz Z, Kaplan AS, Tiwari AK, Levitan RD, Piran S, Bergen AW et al. The Role of Leptin, Melanocortin, and Neurotrophin System Genes on Body Weight in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *J Psychiatr Res*. 2014 August; 55: 77-86.
45. Galusca B, Prévost G, Germain N, Dubuc I, Ling Y, Anouar Y et al. Estour B1. Neuropeptide Y and  $\alpha$ -MSH circadian levels in two populations with low body weight: anorexia nervosa and constitutional thinness. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0122040.
46. Lawson EA, Eddy KT, Donoho D, Misra M, Miller KK, Meenaghan E, et al. Appetite-regulating hormones cortisol and peptide YY are associated with disordered eating psychopathology, independent of body mass index. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):253-61.
47. Kaye WH. Neurotransmitters and anorexia nervosa. In Brownell KD, Fairburn CG (Eds) *Eating Disorders and Obesity*, Guilford Press New York pp 255-260, 1995.
48. Ehrlich S, Franke L, Scherag S, Burghardt R, Schott R, Schneider N et al. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Sep;260(6):483-90.
49. Lechin F, van der Dijs B, Pardey-Maldonado B, Rivera JE, Baez S, Lechin ME. Anorexia nervosa depends on adrenal sympathetic hyperactivity: opposite neuroautonomic profile of hyperinsulinism syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010 Sep 9;3:311-7
50. Ehrlich S, Salbach-Andrae H, Eckart S, Merle JV, Burghardt R, Pfeiffer E et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and peripheral indicators of the serotonin system in underweight and weight-recovered adolescent girls and women with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 July; 34(4): 323-29.
51. Mercader JM, Ribases M, Gratacos M, et al. Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes Brain Behav* 2007;6:706-16.
52. Ribases M, Gratacos M, Armengol L, et al. Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry* 2003;8:745-51.
53. Garfinkel P, Garner D. *Anorexia Nervosa: a multidimensional perspective*. New York, Brunner, Mazel, 1982.

54. Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuro-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod.* 2001;16(10):2198–205.
55. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Jul;2(7):581-92.
56. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry.* 2007 Jan;12(1):23-35.
57. Méquinion M, Langlet F, Zgheib S, Dickson S, Dehouck B, Chauveau C et al. Ghrelin: Central and Peripheral Implications in Anorexia Nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 15. Published online 2013 February 26.
58. Müller TD, Perez-Tilve D, Tong J, Pfluger PT, Tschöp MH. Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010 December; 1(2): 159–167.
59. Μαραγκός Γεώργιος : Εφηβική ιατρική: βασικά θέματα και αρχές. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 1997.
60. Τσίτσικα Άρτεμις: Εφηβεία. Η ηλικία των μεταβολών και των δυνατοτήτων. Τόμος 1ος. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2011.
61. Crisp A.H and Bhat A.V. 'Personality' and Anorexia Nervosa – the Phobic Avoidance Stance. Its Origins and Its Symptomatology. *Psychother Psychosom* 1982;38:178–200.
62. Sillverman J. History of Anorexia Nervosa. In (Eds). K. Brownell, CG Fairburn. *Eating disorders and Obesity.* The Guildford press, 1995.
63. Cassin SE, von Ranson KM. Personality and eating disorders: a decade in review. *Personality and eating disorders: a decade in review. Clin Psychol Rev.* 2005Nov;25(7):895-916.
64. Bulik CM, Klump KL, Thornton L, Kaplan AS, Devlin B, Fichter MM et al. Alcohol use disorder comorbidity in eating disorders: a multicenter study. *J Clin Psychiatry.* 2004 Jul;65(7):1000-6.
65. McLaren L, Gauvin L, White D. The role of perfectionism and excessive commitment to exercise in explaining dietary restraint: replication and extension. *Int J Eat Disord.* 2001 Apr;29(3):307-13.
66. Junne F, Zipfel S, Wild B, Martus P, Giel K, Resmark G et al. The relationship of body image with symptoms of depression and anxiety in patients with anorexia nervosa during outpatient psychotherapy: Results of the ANTOP study. *Psychotherapy (Chic).* 2016 Jun;53(2):141-51.
67. Minuchin S Rosman BL, Baker L. *Psychosomatic Families: Anorexia Nervosa in Context.* Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1978.
68. Kog E, Vertommen H, Vandereycken W. Minuchin's psychosomatic family model revised: a concept-validation study using a multitrait-multimethod approach. *Fam Process.* 1987 Jun;26(2):235-53.
69. Brytek-Matera A, Rogoza R, Gramaglia C, Zeppego P. Predictors of orthorexic behaviours in patients with eating disorders: a preliminary study. *BMC Psychiatry.* 2015 Oct 15;15:252. Published online 2015 Oct 15 .
70. Felker KR, Stivers C. The relationship of gender and family environment to eating disorder risk in adolescents. *Adolescence.* 1994 Winter;29(116):821-34.
71. Suisman JL, Burt SA, McGue M, Iacono WG, Klump KL. Parental Divorce and Disordered Eating: An Investigation of a Gene-Environment Interaction. *Int J Eat Disord.* 2011 Mar; 44(2): 169–177.
72. Giordano S. Eating disorders and the media. *Curr Opin Psychiatry.* 2015 Nov;28(6):478-82.
73. Dakanalis A, Carrà G, Calogero R, Fida R, Clerici M, Zanetti MA, Riva G. The developmental effects of media-ideal internalization and self-objectification processes on adolescents' negative body-feelings, dietary restraint, and binge eating. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015 Aug;24(8):997-1010.
74. Steinglass J, Sysko R, Mayer L, Berner L, Schebendach J, Wang Y et al. Pre-meal anxiety and food intake in anorexia nervosa. *Appetite.* 2010;55(2):214–18.
75. Sysko R, Walsh BT, Schebendach J, Wilson GT. Eating behavior among women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):296–301.
76. Kohl M, Foulon C, Guelfi JD. Hyperactivity and anorexia nervosa: behavioral and biological perspective. *Encephale.* 2004 Sep-Oct; 30(5):492-9.
77. Achamrah N, Coëffier M, Déchelotte P. Physical activity in patients with anorexia nervosa. *Nutr Rev.* 2016 May;74(5):301-11.
78. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2004;161(12):2215–2221.
79. Herzog DB, Eddy KT. Psychiatric comorbidity in eating disorders. In: Wonderlich SMJ, de Zwaan M, Steiger H, editors. *Annual Review of Eating Disorders.* Radcliffe Publishing, Ltd; Oxford, United Kingdom: 2007. pp. 35–50.
80. Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa – medical complications. *J Eat Disord.* 2015; 3: 11. Published online 2015 March 31.

81. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med*. 2005;165:561–566.
82. Strumia R. Dermatologic signs in patients with eating disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(3):165–73.
83. Yahalom M, Spitz M, Sandler L, Heno N, Roguin N, Turgeman Y. The significance of bradycardia in anorexia nervosa. *Int J Angiol*. 2013;22:83–94.
84. Kastner S, Salbach-Andrae H, Renneberg B, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Schmitz L. Echocardiographic findings in adolescents with anorexia nervosa at beginning of treatment and after weight recovery. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21:15–21.
85. Inagaki T, Yamamoto M, Tsubouchi K, Miyaoka T, Uegaki J, Maeda T et al. Echocardiographic investigation of pericardial effusion in a case of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2003;33:364–366.
86. Olivares JL, Vázquez M, Fleta J, Moreno LA, Pérez-González JM, Bueno M. Cardiac findings in adolescents with anorexia nervosa at diagnosis and after weight restoration. *Eur J Pediatr*. 2005;164:383–386.
87. Koschke M, Boettger MK, Macholdt C, Schulz S, Yeragani VK, Voss A, et al. Increased QT variability in patients with anorexia nervosa—an indicator for increased cardiac mortality? *Int J Eat Disord*. 2010;43:743–750.
88. Docx MK, Gewillig M, Simons A, Vandenbergh P, Weyler J, Ramet J, et al. Pericardial effusions in adolescent girls with anorexia nervosa: clinical course and risk factors. *Eat Disord*. 2010;18:218–225.
89. Kamal N, Chami T, Andersen A, Rosell FA, Schuster MM, Whitehead WE. Delayed gastrointestinal transit times in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Gastroenterology*. 1991;101:1320–1324.
90. Porcelli P, Leandro G, De Carne M. Functional gastrointestinal disorders and eating disorders. Relevance of the association in clinical management. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:577–582.
91. Katz MG and Vollenhoven B. The reproductive endocrine consequences of anorexia nervosa. *BJOG*. 2000;107:707–713.
92. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Pickering A, Dawn A, McCullin M. Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:130–135.
93. Usdan LS, Khoadhiar L, Apovian CM. The endocrinopathies of anorexia nervosa. *Endocr Pract*. 2008 November; 14(8): 1055–1063.
94. Leslie RD, Isaacs AJ, Gomez J, Raggatt PR, Bayliss R. Hypothalamo-pituitary-thyroid function in anorexia nervosa: influence of weight gain. *Br Med J*. 1978 August 19; 2(6136): 526–528.
95. Misra M, Klibanski A. Bone Metabolism in Adolescents with Anorexia Nervosa. *J Endocrinol Invest*. 2011 April; 34(4): 324–332.
96. Ecklund K, Vajapeyam S, Feldman HA, et al. Bone marrow changes in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res*. 2009;25:298–304.
97. Misra M, Klibanski A. Anorexia Nervosa, Obesity and Bone Metabolism. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013 September; 11(1): 21–33.
98. Modan-Moses D, Yaroslavsky A, Kochavi B, Toledano A, Segev S, Balawi F et al. Linear Growth and Final Height Characteristics in Adolescent Females with Anorexia Nervosa. *PLoS One*. 2012; 7(9): e45504. Published online 2012 Sep 18.
99. Biller BM, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Mar;68(3):548–54.
100. Misra M, Golden NH, Katzman DK. State of the art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2016 Mar;49(3):276–92.
101. Manzato E, Mazzullo M, Gualandi M, Zanetti T, Scanelli G. Anorexia nervosa: from purgative behaviour to nephropathy. a case report. *Cases J*. 2009; 2: 46. Published online 2009 January 13.
102. Geisler D, Borchardt V, Lord AR, Boehm I, Ritschel F, Zwipp J et al. Abnormal functional global and local brain connectivity in female patients with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci*. 2016 January; 41(1): 6–15.
103. Via E, Zalesky A, Sánchez I, Forcano L, Harrison BJ, Pujol J et al. Disruption of brain white matter microstructure in women with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci*. 2014 November; 39(6): 367–375.
104. Misra M and Klibanski A. Endocrine Consequences of Anorexia Nervosa. : *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 July; 2(7): 581–592.
105. Nicholls K, Boggis N, Pandya N. Anorexia nervosa: a mistaken diagnosis. *BMJ Case Rep*. 2016 Mar 22;2016.
106. Mallett P, Murch S. Anorexia nervosa complicating inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 1990 March; 65(3): 298–300.

107. Stacher G, Kiss A, Wiesnagrotzki S, Bergmann H, Höbart J, C Schneider C. Oesophageal and gastric motility disorders in patients categorised as having primary anorexia nervosa. *Gut*. 1986 October; 27(10): 1120–1126.
108. Jenkins AP, Treasure J, Thompson RPH. Crohn's disease presenting as anorexia nervosa. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 March 5; 296(6623):699–700.
109. Thomas Iv LJ, Zweig AP, Tosh AK. An adolescent with chronic giardiasis mimicking anorexia nervosa. *Int J Adolesc Med Health*. 2014;26(2):293-5.
110. Garfinkel PE, Garner DM, Kaplan AS, Rodin G, Kennedy S. Differential diagnosis of emotional disorders that cause weight loss. *Can Med Assoc J*. 1983 November 1; 129(9): 939–945.
111. Fernandez-Aranda F, Pinheiro AP, Tozzi F, Thornton LM, Fichter MM, Halmi KA et al. Symptom profile of major depressive disorder in women with eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41:24–31.
112. Seeman MV. Eating disorders and psychosis: Seven hypotheses. *World J Psychiatry*. 2014 Dec 22;4(4):112-9.
113. Bühren K, Schwarte R, Fluck F, Timmesfeld N, Krei M, Egberts K et al. Comorbid psychiatric disorders in female adolescents with first-onset anorexia nervosa *Eur Eat Disord Rev*. 2014 Jan;22(1):39-44.
114. Herpertz-Dahlmann B. Adolescent eating disorders: update on definitions, symptomatology, epidemiology, and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2015 Jan;24(1):177-96.
115. Godart N, Flament M, Perdereau F, Jeammet P. Comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: A review. *Int J Eat Disord*. 2002;32:253–70.
116. Cederlöf M, Thornton LM, Baker J, Lichtenstein P, Larsson H, Rück C et al. Etiological overlap between obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa: a longitudinal cohort, multigenerational family and twin study. *World Psychiatry*. 2015 Oct;14(3):333-8.
117. Dellava JE, Kendler KS, Neale MC. Generalized anxiety disorder and anorexia nervosa: evidence of shared genetic variation. *Depress Anxiety*. 2011 August; 28(8): 728–33.
118. Tabri N, Murray HB, Thomas JJ, Franko DL, Herzog DB, Eddy KT. Overvaluation of body shape/weight and engagement in non-compensatory weight-control behaviors in eating disorders: is there a reciprocal relationship? *Psychol Med*. 2015 Oct;45(14):2951-8.
119. Fouladi F, Mitchell JE, Crosby RD, Engel SG, Crow S, Hill L et al. Prevalence of Alcohol and Other Substance Use in Patients with Eating Disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2015 Nov;23(6):531-6.
120. Herpertz-Dahlmann B, van Elburg A, Castro-Fornieles J, Schmidt U. ESCAP Expert Paper: New developments in the diagnosis and treatment of adolescent anorexia nervosa—a European perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Oct;24(10):1153-67.
121. American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 2006;163(Suppl 7):4–54
122. Lock J. Treatment of Adolescent Eating Disorders: Progress and Challenges. *Minerva Psichiatr*. 2010 September; 51(3): 207–16.
123. Bruch H. Anorexia nervosa: therapy and theory. *Am J Psychol*. 1982;139:1531–38.
124. Bodell LP, Keel PK. Current treatment for anorexia nervosa: efficacy, safety, and adherence. *Psychol Res Behav Manag*. 2010; 3: 91–108
125. Herpertz-Dahlmann B, Van Elburg A, Castro-Fornieles J and Schmidt U. ESCAP Expert Paper: New developments in the diagnosis and treatment of adolescent anorexia nervosa—a European perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015; 24: 1153–1167.
126. McKenzie JM, Joyce PR. Hospitalization for anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1992;11:235–41.
127. DiVasta AD, Walls CE, Feldman HA, Quach AE, Woods ER, Gordon CM, Alexander ME. Malnutrition and Hemodynamic Status in Adolescents Hospitalized for Anorexia Nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010 August; 164(8): 706–13.
128. Madden S, Miskovic-Wheatley J, Wallis A, Kohn M, Lock J, Le Grange D et al. Randomized controlled trial of in-patient treatment for anorexia nervosa in medically unstable adolescents. *Psychol Med*. 2015 January; 45(2): 415–427.
129. Marzola E, Nasser JA, Hashim SA, Shih PB and Kaye WH. Nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: review of the literature and implications for treatment. *BMC Psychiatry*. 2013; 13: 290. Published online 2013 Nov 7.
130. O'Connor G and Nicholls D. Refeeding Hypophosphatemia in Adolescents With Anorexia Nervosa: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract*. 2013 June; 28(3): 358–364.
131. Haglin L. Hypophosphatemia in anorexia nervosa. *Postgrad Med J*. 2001 May; 77(907): 305–11.

- 132.Kohn MR, Madden S, Clarke SD. Refeeding in anorexia nervosa: increased safety and efficiency through understanding the pathophysiology of protein calorie malnutrition. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Aug;23(4):390-4.
- 133.Thompson-Brenner H. Improving psychotherapy for anorexia nervosa: Introduction to the special section on innovative treatment approaches. *Psychotherapy (Chic)*. 2016 Jun;53(2):220-2.
- 134.Attia E and Walsh BT. Behavioral Management for Anorexia Nervosa. *N Engl J Med* 2009; 360:500-6.
- 135.Colli A, Gentile D, Tanzilli A, Speranza AM, Lingardi V.Therapeutic interventions in the treatment of eating disorders: A naturalistic study. *Psychotherapy (Chic)*. 2016 Jun;53(2):152-62.
- 136.Rhodes P, Brown J, Madden S. The Maudsley model of family-based treatment for anorexia nervosa: a qualitative evaluation of parent-to-parent consultation. *J Marital Fam Ther*. 2009 Apr;35(2):181-92.
- 137.Lock J. Treating adolescents with eating disorders in the family context. Empirical and theoretical considerations. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2002 Apr;11(2):331-42.
- 138.Forsberg S, Lock J. Family-based Treatment of Child and Adolescent Eating Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2015 Jul;24(3):617-29.
- 139.Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S. WFSBP Task Force On Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Sep;12(6):400-43.
- 140.Sebaaly JC, Cox S, Hughes CM, Kennedy ML, Garriss SS. Use of fluoxetine in anorexia nervosa before and after weight restoration. *Ann Pharmacother*. 2013 Sep;47(9):1201-5.
- 141.Hay PJ, Claudino AM.Clinical psychopharmacology of eating disorders: a research update. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Mar;15(2):209-22.
- 142.Szmukler GI, Young GP, Miller G, Lichtenstein M, Binns DS.A controlled trial of cisapride in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1995 May;17(4):347-57.
- 143.Stacher G, Bergmann H, Wiesnagrotzki S, Kiss A, Schneider C, Mittelbach G et al. Intravenous cisapride accelerates delayed gastric emptying and increases antral contraction amplitude in patients with primary anorexia nervosa. *Gastroenterology*. 1987 Apr;92(4):1000-6.
- 144.Katzman DK, Misra M.Bone health in adolescent females with anorexia nervosa: what is a clinician to do? *Int J Eat Disord*. 2013 Jul;46(5):456-60.
- 145.Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J, Solanto MV, Hertz SM, Shenker IR.Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Jan;151(1):16-21.
- 146.Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry*. 2002;159(8):1284–93.
- 147.Attia E. Anorexia nervosa: current status and future directions. *Annu Rev Med*. 2010;61:425–435.
- 148.Keel PK, Brown TA. Update on course and outcome in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2010 Apr;43(3):195-204.
- 149.Isomaa R and Isomaa AL. And then what happened? A 5-year follow-up of eating disorder patients. *Nord J Psychiatry* 2014; 68:567-72 .
- 150.Zipfel S, Lowe B, Reas DL, Deter HC, Herzog W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow- up study. *Lancet*. 2000; 355:721–722.
- 151.Fichter MM, Quadflieg N. Mortality in eating disorders - results of a large prospective clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord*. 2016 Apr;49(4):391-401. Epub 2016 Jan 15.
- 152.Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1073–74.
- 153.Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68:724–731.
- 154.Walsh TB. The Enigmatic Persistence of Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*. 2013 May 1; 170(5): 477–84.
- 155.Zawahir S, Safta A, Fasano A. Pediatric celiac disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009;21(5):655–60.
- 156.Adams, F., *The Extant Works of Aretaeus the Cappadocian*. London, The Sydenham Society, 1856.
- 157.Dowd B and Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974 Apr6;2(5909):45-7.
- 158.Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112-20.
- 159.MacDonald WC, Dobbins WO and C. E. Rubin CE. Studies of the Familial Nature of Celiac Sprue Using Biopsy of the Small Intestine. *N Engl J Med* 1965; 272:448-456
- 160.Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Annals of Medicine*. 2010;42(8):587–595
- 161.Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul;59(1):7-9.

162. West J, Logan F.A. L, Hill G P and Khaw K. The Iceberg of Celiac Disease: What Is Below the Waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):59-62
163. Roka V, Potamianos SP, Kapsoritakis AN, Yiannaki EE, Koukoulis GN, Stefanidis I et al. Prevalence of coeliac disease in the adult population of central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:982-7.
164. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas S.I, Krini M et al. Changing Pattern in the Clinical Presentation of Pediatric Celiac Disease: A 30-Year Study. *Digestion* 2009;80:185–191
165. Karagiozoglou-Lampoudi T, Zellos A, Vlahavas G, Kafritsa Y, Roma E, Papadopoulou A et al. Screening for coeliac disease in preschool Greek children: the feasibility study of a community-based project. *Acta Paediatr* 2013; 102:749-54.
166. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2008 Sep;7(8):644-50.
167. Lauret E and Rodrigo L. Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 127589. Published online 2013 July 24.
168. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *Journal of Pediatrics*. 2000;137(2):263–265.
169. Chin LC, Jones MK, Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clinical Medicine and Research*. 2007;5(3):184–192.
170. Van der Pals M, Ivarsson A, Norström F, Högberg L, Svensson J and Carlsson A. Prevalence of Thyroid Autoimmunity in Children with Celiac Disease Compared to Healthy 12-Year Olds. *Autoimmune Dis*. 2014; 2014: 417356. Published online 2014 January 27.
171. Alaswad B and Brosnan P. The association of celiac disease, diabetes mellitus type 1, hypothyroidism, chronic liver disease, and selective IgA deficiency. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39:229-31.
172. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*. 2015 Sep;14(9):781-97
173. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G et al. Selective IgA Deficiency in Autoimmune Diseases. *Mol Med*. 2011 Nov-Dec; 17(11-12): 1383–1396.
174. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):767-8.
175. Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):1-8.
176. Nadeem M, Roche EF. Coeliac disease in Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 2013 Aug;98(8):649-50.
177. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case–control study. *J Pediatr*. 2013;163:237–42.
178. Nisihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr*. 2005;81:373–6.
179. Garnier-Lengliné H, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Celiac disease in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Oct;39(5):544-51.
180. Kupfer SS and Jabri B. Pathophysiology of Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012 Oct; 22(4): 639-60.
181. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):507-13 *BMJ Open*. 2016 Jan 25;6(1):e009163.
182. Ketil Størdal, Richard A. White, Merete Eggesbø. Early Feeding and Risk of Celiac Disease in a Prospective Birth Cohort. *Pediatrics*. 2013 November; 132(5): 1202–09.
183. Chmielewska A, Szajewska H, Shamir R. Celiac disease--prevention strategies through early infant nutrition. *World Rev Nutr Diet*. 2013;108:91-7. Epub 2013 Sep 6.
184. Henriksson C, Boström AM, Wiklund IE. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update. *Evid Based Med*. 2013 Jun; 18(3):98-103.
185. Hogen Esch CE, Rosén A, Auricchio R, et al. The Prevent CD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease. *Eur J Gastroenterology and Hepatology*. 2010;22(12):1424–1430.
186. Guandalini S and Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr* 2014;168: 272-8.
187. Levy J, Bernstein L, Silber N. Celiac disease: an immune dysregulation syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2014 Dec;44(11):324-7.
188. Bejares M, Oyarzún A, Lucero Y, Espinoza N, Bascañán K, Araya M. Active search of celiac disease among first degree relatives of known celiac patients. *Rev Med Chil*. 2015 Dec;143(12):1521-6

- 189.Liu E, Lee H-S, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Marian J, Rewers MJ. Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and Country. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3; 371(1): 42–49.
- 190.Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology*. 1993;105(3):910–922.
- 191.Molloy B, Freeley M, Long A, McManus R. Candidate Gene Knockdown in Celiac Disease. *Methods Mol Biol*. 2015;1326:159-73
- 192.Latiano A, Mora B, Bonamico M, Megiorni F, Mazzilli MC, Cucchiara S et al. Analysis of candidate genes on chromosomes 5q and 19p in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Aug; 45(2):180-6.
- 193.Liao N, Chen ML, Zhao H, Xie ZF. Association between the MYO9B polymorphisms and celiac disease risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Sep 15;8(9):14916-25
- 194.Chumpitazi BP, Mysore K, Man-Wai Tsai C and Shulman RJ. Interprovider variation of celiac disease testing in childhood chronic abdominal pain. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13: 150. Published online 2013 Oct 14.
- 195.Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2419-26.
- 196.Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):68-73.
- 197.Agardh D, Lee HS, Kurppa K, Simell V, Aronsson CA, Jörneus O et al. Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):627-34
- 198.Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52.
- 199.Holmes GK. Potential and latent coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 2001;13(9):1057-60
- 200.Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, Maglio M, Borrelli M, Coruzzo A et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;9(4):320-5
- 201.Admou B, Essaadouni L, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabaa L et al. Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 637187. Published online 2012 Jul 3.
- 202.Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;12(10):561-71.
- 203.Catassi C, Fasano A. Celiac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004 Aug;16(4):445-9.
- 204.Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and Mineral Deficiencies Are Highly Prevalent in Newly Diagnosed Celiac Disease Patients. *Nutrients*. 2013 October; 5(10): 3975–92.
- 205.Balcı TA, Koç ZP, Mitil HA. Bone mineral densitometry findings of children with newly diagnosed celiac disease. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2011 Aug;20(2):59-62
- 206.Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Apr; 14(4):425-7
- 207.Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar; 96(3):745-50
- 208.Lerner A, Blank M. Hypercoagulability in celiac disease-an update. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov; 13(11):1138-41
- 209.Reunala T, Salmi TT, Hervonen K. Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol*. 2015 Nov;95(8):917-22.
- 210.İşıkay Ş, İşıkay N, Kocamaz H, Hizli Ş. Peripheral neuropathy electrophysiological screening in children with celiac disease. *Arq Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;52(2):134-8.
- 211.Struck AF, Beinlich BR, Rutecki PA. A Case of Celiac Disease, Epilepsy, and Cerebral Calcifications With Temporal Lobe Epilepsy.*WMJ* 2015 Jun;114(3):116-7.
- 212.Casella G, Bordo BM, Schalling R, Villanacci V, Salemme M, DI Bella C et al. Neurological disorders and celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2016 Jun;62(2):197-206
- 213.Wagner G, Zeiler M, Berger G, Huber WD, Favaro A, Santonastaso P et al. Eating Disorders in Adolescents with Celiac Disease: Influence of Personality Characteristics and Coping. *Eur Eat Disord Rev*. 2015 Sep;23(5):361-7
- 214.Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis*. 2016 Feb;48(2):112-9.
- 215.Anania C, De Luca E, De Castro G, Chiesa C, and Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015 May 21; 21(19): 5813–22.
- 216.Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Feb;36(1):62-70.



217. Moleski SM, Lindenmeyer CC, Veloski JJ, Miller RS, Miller CL, Kastenberg D et al. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):236-240
218. De Carvalho FK, De Queiroz AM, Bezerra da Silva RA, Sawamura R, Bachmann L, Bezerra da Silva LA et al. Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015 Jun;119(6):636-43
219. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S et al; Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:1-19.
220. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47(2):121-6
221. Volta and V Villanacci. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell Mol Immunol*. 2011 Mar; 8(2): 96–102.
222. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010 Aug;123(8):691-3.
223. Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Mar;44(3):186-90.
224. Kurppa K, Räsänen T, Collin P, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M et al. Endomysial antibodies predict celiac disease irrespective of the titers or clinical presentation. *World J Gastroenterol*. 2012 May 28; 18(20): 2511–16.
225. Dahlbom I, Nyberg BI, Berntson L, Hansson T. Simultaneous detection of IgA and IgG antibodies against tissue transglutaminase: The preferred pre-biopsy test in childhood celiac disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016 May;76(3):208-16.
226. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D et al. A Report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 January; 104(1): 154–163.
227. Giorgio F, Principi M, Losurdo G, Piscitelli D, Iannone A, Barone M et al. Seronegative Celiac Disease and Immunoglobulin Deficiency: Where to Look in the Submerged Iceberg? *Nutrients*. 2015; 7(9): 7486–7504.
228. Bufler P, Heilig G, Osslander G, Freudenberg F, Grote V, Koletzko S. Diagnostic performance of three serologic tests in childhood celiac disease. *Z Gastroenterol*. 2015 Feb;53(2):108-14.
229. Health Quality Ontario. Clinical Utility of Serologic Testing for Celiac Disease in Asymptomatic Patients: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2011; 11(3): 1–63.
230. Giersiepen K, Leigemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb;54(2):229-41.
231. Aggarwal S, Lebwohl B and Green P H.R. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 Jan; 5(1): 37–47.
232. Bannister EG, Cameron DJ, Ng J, Chow CW, Oliver MR, Alex G et al. Can celiac serology alone be used as a marker of duodenal mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet? *Am J Gastroenterol*. 2014 Sep;109(9):1478-83.
233. Bürgin-Wolff A, Mauro B and Faruk H. Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13: 19. Published online 2013 January 23
234. Fasano ME, Dametto E, D'Alfonso S. HLA Genotyping: Methods for the Identification of the HLA-DQ2,-DQ8 Heterodimers Implicated in Celiac Disease (CD) Susceptibility. *Methods Mol Biol*. 2015;1326:79-92
235. Mohsin Rashid and Andrea MacDonald. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9: 78. Published online 2009 Oct 16.
236. Webb C, Halvarsson B, Norström F, et al. Accuracy in celiac disease diagnostics by controlling the small-bowel biopsy process. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;52(5):549–53
237. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C and Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 43S (2011) 385–395.
238. Bao F, Green PH, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2012;136(7):735–45.
239. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015 May;148(6):1175-86.
240. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015 February; 3(1): 3–11.

241. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child*. 2013 Oct;98(10):806-11. Epub 2013 Aug 28.
242. Gatti S, Caporelli N, Galeazzi T, Francavilla R, Barbato M, Roggero P et al. Oats in the Diet of Children with Celiac Disease: Preliminary Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicenter Italian Study. *Nutrients*. 2013 November; 5(11): 4653–664.
243. Mahadev S, Simpson S, Lebowitz B, Lewis SK, Tennyson CA, Green PHR. Is Dietitian Use Associated with Celiac Disease Outcomes? *Nutrients*. 2013 May; 5(5): 1585–1594.
244. Theethira TG, Dennis M. Celiac disease and the gluten-free diet: consequences and recommendations for improvement. *Dig Dis*. 2015;33(2):175-82.
245. Roma E, Roubani A, Kolia E, Panayiotou J, Zellos A and Syriopoulou VP. Dietary compliance and life style of children with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet*. 2010 Apr;23(2):176-82.
246. Tennyson CA, Lewis SK, Green PH. New and Developing Therapies for Celiac Disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009 September; 2(5): 303–309.
247. Plugis NM, Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Jun;29(3):503-21.
248. Kaukinen K, Lindfors K. Novel treatments for celiac disease: glutenases and beyond. *Dig Dis*. 2015;33(2):277-81.
249. Siegel M, Garber ME, Spencer AG, Botwick W, Kumar P, Williams RN et al. Safety, tolerability, and activity of ALV003: results from two phase 1 single, escalating-dose clinical trials. *Dig Dis Sci*. 2012 Feb;57(2):440-50.
250. Tye-Din JA, Anderson RP, French RA, Brown GJ, Hodsman P, Siegel M et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clin Immunol*. 2010 Mar;134(3):289-95.
251. Comino I, Moreno ML, Real A, Rodríguez-Herrera A, Barro F and Sousa C. The Gluten-Free Diet: Testing Alternative Cereals Tolerated by Celiac Patients. *Nutrients*. 2013 Oct; 5(10): 4250–4268.
252. Veeraghavan G, Leffler DA, Kaswala DH, Mukherjee R. Celiac disease 2015 update: new therapies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul;9(7):913-27.
253. Szaflarska-Popławska A. Non-dietary methods in the treatment of celiac disease. *Prz Gastroenterol*. 2015;10(1):12-7.
254. McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Pharmacological approaches in celiac disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Dec;25:7-12
255. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1311-9
256. Vécsei E, Steinwendner S, Kogler H, Innerhofer A, Hammer K, A Haas O et al. Follow-up of pediatric celiac disease: value of antibodies in predicting mucosal healing, a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 28. Published online 2014 February 13.
257. Rajpoot P, Sharma A, Harikrishnan S, Baruah BJ, Ahuja V, Makharia GK. Adherence to gluten-free diet and barriers to adherence in patients with celiac disease. *Indian J Gastroenterol*. 2015 Sep;34(5):380-6.
258. Silvester JA, Weiten D, Graff LA, Walker JR, Duerksen DR. Is it gluten-free? Relationship between self-reported gluten-free diet adherence and knowledge of gluten content of foods. *Nutrition*. 2016 Jul-Aug;32(7-8):777-83.
259. Janczyk W, De Roo JH, Schweizer J, Socha J, Socha P, Mearin ML. Coeliac disease not responding to a gluten-free diet in children: case studies and literature review. *Dev Period Med*. 2015 Apr-Jun;19(2):162-6.
260. Stasi E, Marafini I, Caruso R, Soderino F, Angelucci E, Del Vecchio Blanco G et al. Frequency and Cause of Persistent Symptoms in Celiac Disease Patients on a Long-term Gluten-free Diet. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Mar;50(3):239-43.
261. Simsek S, Baysoy G, Gencoglan S, Uluca U. Effects of Gluten-Free Diet on Quality of Life and Depression in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Sep;61(3):303-6.
262. Rishi AR, Rubio-Tapia A, Murray JA. Refractory celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr;10(4):537-46
263. Sigman T, Nguyen VH, Costea F, Sant'Anna A, Seidman EG. Ulcerative jejunitis in a child with celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 29. Published online 2014 February 13
264. Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessi M, Di Benedetto R and De Vincenzi M. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol*. 2007 Mar 9;7:8.

- 265.Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, et Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med.* 2003;15:191–5.
- 266.Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI et al. Mucosal Healing and Risk of Lymphoproliferative Malignancy in Celiac Disease. *Ann Intern Med.* 2013 August 6; 159(3): 169–70
- 267.Silano M, Volta U, Vincenzi AD, Dessì M, Vincenzi MD. Effect of a gluten-free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2008 Apr;53(4):972-6.
- 268.Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and Celiac Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Apr;14(2):43-8.
- 269.Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltik IN, Gürakan F et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Oct;37(4):434-6
- 270.Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition.* 2014 Jan; 30(1):16-24.
- 271.Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Celiac Disease in Women With Infertility: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Jan;50(1):33-9
- 272.Byass P, Kahn K, Ivarsson A. The global burden of childhood coeliac disease: a neglected component of diarrhoeal mortality? *PLoS One.* 2011;6(7): 22774. Epub 2011 Jul 26.
- 273.Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD et al. Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(5):555-61.
- 274.Ferrara A, Fontana VJ. Celiac disease and anorexia nervosa. *N Y State J Med.* 1966 Apr 15;66(8):1000-5.
- 275.Patton G.C, Wood K & Johnson-Sabine E. Physical illness: a risk factor for anorexia nervosa. *British Journal of Psychiatry,* 1986;149:756-759.
- 276.Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamics of Obesity and Chronic Health Conditions Among Children and Youth. *JAMA.* 2010;303(7):623-630.
- 277.Yucel B, Ozbey N, Demir K, Polat A and Yager J. Eating disorders and celiac disease: a case report. *Int J Eat Disord* 2006;39:530-2.
- 278.Ricca V, Mannucci E, Calabro A, Bernardo MD, Cabras PL, Rotella CM. Anorexia nervosa and celiac disease: two case reports. *Int J Eat Disord* 2000;27:119-22.
- 279.Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Kelly CP. The interaction between eating disorders and celiac disease: an exploration of 10 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:251-5 .
- 280.Korman SH. Pica as a presenting symptom in childhood celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1990 51: 2 139-41.
- 281.Santos JA, Werlin SL. Celiac disease in childhood presenting with pica: case report. *Wis Med J.* 1996 Aug;95(8):581-2.
- 282.Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR. Coeliac disease and anorexia nervosa. *Intern Med J* 2009;39:784.
- 283.Quick Virginia M, Byrd-Bredbenner C & Neumark-Sztainer D. Chronic Illness and Disordered Eating: A discussion of the Literature. *Advances in Nutrition* 2013;4:277-286.
- 284.Mazzone L, Reale L, Spina M, Guarnera M, Lionetti E, Martorana S et al. Compliant gluten-free children with celiac disease: an evaluation of psychological distress. *BMC Pediatr.* 2011; 11: 46. Published online 2011 May 27.
- 285.Karwautz A, Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Guylly V, Huber WD. Eating pathology in adolescents with celiac disease. *Psychosomatics* 2008;49:399-406.
- 286.Bern EM, O'Brien RF. Is it an eating disorder, gastrointestinal disorder, or both? *Curr Opin Pediatr.* 2013 Aug;25(4):463-70.
- 287.Michaud PA, Suris J, Viner R. The adolescent with a chronic condition; epidemiology, developmental issues and health care provision. Geneva, Switzerland: World Health Organization;2007.
- 288.Yeo M, Sawyer S. Chronic illness and disability. *BMJ* 2005;330:721-3.
- 289.Wright K, Smith MS, Mitchell J. Organic diseases mimicking atypical eating disorders. *Clin Pediatr (Phila).* 1990 Jun;29(6):325-8.
- 290.Rodin G, Daneman D & deGroot J. The interaction of chronic medical illness and eating disorders. In A.S. Kaplan & P.E. Garfinkel PE (Eds.), *Medical issues and the eating disorders.* New York: Brunnel/Mazel.
- 291.Pynnonen PA, Isometsa E, Verkasalo MA, Sarilahti E, Aalberg VA. Untreated celiac disease and development of mental disorders in children and adolescents. *Psychosomatics* 2002;43:331-4.
- 292.Urban – Kowalczyk M. Psychiatric Complications of Celiac Disease. *Int J Celiac Disease,* 2015;3(1):25-27.
- 293.Pynnonen PA, Isometsa E, Aalberg V, Verkasalo M, Savilahti E. Is coeliac disease prevalent among adolescent psychiatric patients? *Acta paediatr* 2002;91:657-9.
- 294.Kaplan AS. Biomedical variables in the eating disorders. *Can J Psychiatry.* 1990 Dec;35(9):745-53.

295. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coquerel Q, Do Rego JC, Coëffier M, Gilbert D, Hökfelt T, Déchelotte P. Emerging role of autoantibodies against appetite-regulating neuropeptides in eating disorders. *Nutrition*. 2008 Sep;24(9):854-9.
296. Fetissov S, Harro J, Jaanisk M, Järv A, Podar I, Allik J et al. Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Oct 11;102(41):14865-70.
297. Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM et al. The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. *Psychosom Med*. 2015 Nov-Dec;77(9):969-81.
298. Watkins B, Sutton V, Lask B. Is physical illness a risk factor for eating disorders in children and adolescents? *Eating Behaviors* 2 (2001):209-214.
299. Basso MS, Zanna V, Panetta F, Caramadre AM, Ferretti F, Ottino S, Diamanti A. Is the screening for celiac disease useful in anorexia nervosa? *Eur J Pediatr* 2013;172:261-3.
300. Arigo D, Anskis AM, Smyth JM. Psychiatric comorbidities in women with celiac disease. *Chronic Illn*. 2012 Mar;8(1):45-55.
301. Passananti V, Siniscalchi M, Zingone F et al. Prevalence of Eating Disorders in Adults with Celiac Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:491657.
302. Wotton CJ, James A, Goldacre MJ. Coexistence of eating disorders and autoimmune diseases: Record linkage cohort study, UK. *Int J Eat Disord*. 2016 Jul;49(7):663-72. doi: 10.1002/eat.22544. Epub 2016 Jun 23.
303. Märlid K, Stordal K, Bulik CM, Rewers M, Ekborn A et al. Celiac disease and anorexia nervosa: a nationwide study. *Pediatrics* 2017;139(5):e20164367
304. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000 May 6;320(7244):1240-3.
305. Mangrum JM, and DiMarco JP. The Evaluation and Management of Bradycardia. *N Engl J Med* 2000; 342:703-70
306. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004, 114(Suppl 2):555-576.
307. Zipfel S, Sammet I, Rapps N, Herzog W, Herpertz S and Martens U. Gastrointestinal disturbances in eating disorders: clinical and neurobiological aspects. *Auton Neurosci* 2006; 129:99-106.
308. Perez ME, Coley B, Crandall W, Di Lorenzo C and Bravender T. Effect of nutritional rehabilitation on gastric motility and somatization in adolescents with anorexia. *J Pediatr* 2013; 163: 867-72.
309. Bays HE, Jones PH, Brown WV, Jacobson TA; National Lipid Association. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. *J Clin Lipidol*. 2014 Nov-Dec;8(6 Suppl):1-36
310. Klinefelter HF. Hypercholesterolemia in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1965 Nov;25(11):1520-1.
311. Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K. Etiology of Hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat D* 2006;39:598-601.
312. Jauregui-Carrido B, Bolanos-Rios P, Santiago-Fernandez MJ, Jauregui-Lobera I. Lipid profile and cardiovascular risk in anorexia nervosa; the effect of nutritional treatment. *Nutr Hosp*. 2012;27:908-913.
313. Rigaud D, Tallonneau I, Verges B. Hypercholesterolaemia in anorexia nervosa: frequency and changes during refeeding. *Diabetes Metab*. 2009;35:57-63.
314. Weinbrenner T, Züger M, Jacoby GE, Herpertz S, Liedtke R, Sudhop P et al. Lipoprotein metabolism in patients with anorexia nervosa: a case-control study investigating the mechanisms leading to hypercholesterolaemia. *Br J Nutr*. 2004;91:959-969.
315. Kim Y-R, Son MH, Nah JC and Park HA. Medical Findings in Women with Anorexia Nervosa in a Korean Population. *Psychiatry Investig*. 2013 Jun; 10(2): 101-107.
316. Misra M, Karen K, Miller, Patrika T, Stewart V, End A et al. Uncoupling of cardiovascular risk markers in adolescent girls with anorexia nervosa. *The J of Pediatrics*. 2006; Dec:763-769.
317. Jauregui-Carrido B, Bolanos-Rios P, Santiago-Fernandez MJ and Jauregui-Lobera I. Lipid profile and cardiovascular risk in anorexia nervosa; the effect of nutritional treatment. *Nutr Hosp*. 2012;27:908-913.
318. Feillet F, Feillet-Coudray C, Bard JM, Parra HJ, Gavre E, Kabuth B et al. Plasma cholesterol and endogenous cholesterol synthesis during refeeding in anorexia nervosa. *Clin Chim Acta*. 2000;294:45-56.
319. Haluzik M, Papezova M, Nedvidkova and Kabrt J. Serum leptin levels in patients with anorexia nervosa before and after partial refeeding, relationship, to serum lipids and biochemical nutritional parameters. *Physiol Res* 1999;48:197-202.

320. Harris RH, Sasson G, Mehler PS. Elevation of liver function tests in sever anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2013;46:369-374.
321. Vázquez M, Olivares J L, Fleta J, Lacambra I, González M. Alteraciones cardiologicas en mujeres adolescentes con anorexia nerviosa. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(7):669–67