

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΩΝ ΙΦΕΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

Εισαγωγή

Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην εργασία τους¹. Οι πιο συχνές αφορούν προβλήματα συγκέντρωσης (72%), χαμηλό ρυθμό εργασίας (78%) και μειωμένη παραγωγικότητα (50%)² όπως επίσης αποχή από την εργασία ιδίως κατά τις περιόδους έξαρσης των ΙΦΕΝ³.

Το γεγονός αυτό έχει σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις, ιδίως αν αναλογιστεί κανείς, πως μπορεί να οδηγήσει σε εργασιακούς περιορισμούς ή και ανικανότητα, κυρίως τους νέους ανθρώπους⁴. Οι έμμεσες δαπάνες υπολογίστηκαν στον Καναδά, συνολικά σε 1,6 δισεκατομμύρια \$ και αφορούν κυρίως μακροπρόθεσμα κόστη λόγω απώλειας εργασίας ύψους 979.000.000\$⁵.

Η σοβαρότητα της νόσου, οι εξάρσεις, το θεραπευτικό σχήμα, οι χειρουργικές επεμβάσεις, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν την εργασιακή ζωή των ασθενών. Όλοι αυτοί οι παράγοντες έχουν αποτελέσει αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια. Χαρακτηριστική είναι η πανευρωπαϊκή μελέτη impact⁶ στην οποία συμμετείχε και η Ελλάδα με τα εξής αποτελέσματα πανευρωπαϊκά όσον αφορά την σχέση των ΙΦΕΝ με την εργασία:

- Το 75% των ασθενών ανέφεραν ότι έχουν ακυρώσει ή επαναπρογραμματίσει ένα τουλάχιστον επαγγελματικό ραντεβού εξαιτίας της νόσου
- Το 61% των ασθενών αισθάνονται στρες όταν αναγκάζονται να απέχουν από την εργασία τους εξαιτίας της νόσου: το 25% έχει δεχθεί παράπονα ή άδικο σχολιασμό και το 21% έχει υποστεί συμπεριφορές διάκρισης

- Το 43% των ασθενών αναγκάστηκε να κάνει τροποποιήσεις προκειμένου να προσαρμόσει την εργασιακή του ζωή στη νόσο (εργασία στο σπίτι, ευέλικτο ωράριο)
- Η σοβαρότητα της νόσου συνδέεται άμεσα με την ικανότητα για εργασία

Ειδικότερα για την Ελλάδα⁷ η νόσος φαίνεται να επηρεάζει την ικανότητα για εργασία στο 40% των συμμετεχόντων, ενώ το 57% χρειάζεται να απουσιάσει από την εργασία του (με συχνότητα που κυμαίνεται από 1-20 ημέρες/έτος). Επίσης το 32% των ασθενών δεν ενημερώνει το περιβάλλον εργασίας για τη νόσο του.

Η εργασιακή ζωή των ασθενών αποτελεί συνιστώσα της κοινωνικής τους ζωής και επηρεάζει άμεσα και τη γενικότερη κατάσταση της υγείας τους. Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής, σε όλες τις διαστάσεις της υγείας⁵. Ειδικότερα, αναφέρονται υψηλότερα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης και χαμηλότερη ποιότητα ζωής, ιδίως στις γυναίκες που δεν έχουν αμοιβόμενη απασχόληση, εξαιτίας της νόσου. Επίσης η ανάγκη λήψης αναρρωτικής άδειας σχετίστηκε με χαμηλότερη ποιότητα ζωής και υψηλότερα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης.

Σε όλες τις παραπάνω μελέτες η εργασία διερευνάται ως ένας γενικός και ενιαίος όρος. Η εκτίμηση της εργασιακής κατάστασης των ασθενών με ΙΦΕΝ, αφορά ερωτήσεις που διερευνούν την απουσία από την εργασία λόγω της νόσου, τις ημέρες αναρρωτικής άδειας και το ωράριο εργασίας. Μία μελέτη που επιχείρησε να προχωρήσει στην ανάλυση της σχέσης των ΙΦΕΝ με την εργασία, διενεργήθηκε από την εθνική ένωση της Αγγλίας για τις ΙΦΕΝ⁸. Ο σκοπός αυτής της έρευνας ήταν να αξιολογήσει τη μακροπρόθεσμη επίδραση των ΙΦΕΝ στις φιλοδοξίες που αφορούν την εργασία, τις ευκαιρίες και τις επιλογές, την επίδραση στους εργαζόμενους, στους ανέργους και σε αυτούς που αναζητούν εργασία. Το μεθοδολογικό εργαλείο της έρευνας αποτελείτο από ένα ερωτηματολόγιο 78 ερωτήσεων, χωρισμένο στις ακόλουθες ενότητες:

- Η πρώτη περιελάμβανε τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων
- Η δεύτερη αφορούσε την κατάσταση της υγείας των συμμετεχόντων, για παράδειγμα, ο αριθμός των ετών από τη διάγνωση, η παρούσα

κατάσταση της νόσου και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

- Η τρίτη αφορούσε τους εργαζόμενους ασθενείς με ΙΦΕΝ και διερευνούσε τον αντίκτυπο της ασθένειας στην επιλογή εργασίας, τις εργασιακές πρακτικές και τους ψυχοκοινωνικούς εργασιακούς παράγοντες όπως για παράδειγμα, αν υπάρχουν επιπτώσεις εξαιτίας της νόσου στην επαγγελματική ικανοποίηση. Επίσης υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με την υποστήριξη που παρέχεται από τον εργοδότη, καθώς και πόσο σημαντική είναι για τους εργαζόμενους ασθενείς η υποστήριξη αυτή. Επιπλέον, η έρευνα περιελάμβανε το ερωτηματολόγιο για την επίδραση στην παραγωγικότητα και την εργασιακή δραστηριότητα (WPAI), το οποίο είναι ένα έγκυρο εργαλείο που διερευνά την επίδραση νοσογόνων καταστάσεων (σε αυτή την περίπτωση ΙΦΕΝ) στις διάφορες πτυχές της εργασίας τις τελευταίες επτά ημέρες.
- Η τέταρτη περιείχε ερωτήσεις για όσους δεν είναι σε αμειβόμενη εργασία, με σκοπό να εκτιμήσει αν οι ΙΦΕΝ είναι ένας από τους λόγους για τους οποίους οι συμμετέχοντες δεν εργάζονται. Επίσης, διερευνήθηκε κατά πόσον οι ΙΦΕΝ έπαιξαν ρόλο στην απόφαση των συμμετεχόντων να παραιτηθούν ή να συνταξιοδοτηθούν και ποιές είναι οι πηγές οικονομικής στήριξης.
- Η πέμπτη και τελευταία ενότητα αφορούσε τα άτομα ηλικίας 16-25 που δεν είχαν ακόμη εισέλθει στον επαγγελματικό στίβο. Διερευνούσε παραμέτρους όπως ανησυχίες που πιθανόν είχαν οι συμμετέχοντες σχετικά με το πόσο θα επηρεάσει η νόσος την εργασία τους, για παράδειγμα αν ανησυχούν ή αν είναι σε θέση να βρουν μια δουλειά που θα προσαρμόζεται στις απαιτήσεις της νόσου τους. Οι ερωτήσεις εξέταζαν επίσης τον αντίκτυπο των ΙΦΕΝ σε ευρύτερο επίπεδο και στην ευημερία των ατόμων, όπως αν η νόσος εμπόδιζε τους συμμετέχοντες από την επίτευξη πλήρους εκπαιδευτικής εξέλιξης ή αν είχε αντίκτυπο στην αυτοπεποίθησή τους.

Η μελέτη αυτή κατέληξε στα εξής συμπεράσματα για τις ΙΦΕΝ:

- Έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην επαγγελματική ζωή και την ευρύτερη

ευημερία των ασθενών

- Επηρεάζουν την επαγγελματική σταδιοδρομία από την αρχή μέχρι το τέλος, επηρεάζοντας τις προσδοκίες και τις επιλογές σταδιοδρομίας μέσω της πρόωρης συνταξιοδότησης
- Η πλειοψηφία των ατόμων με ΙΦΕΝ πηγαίνει στην εργασία, παρά την κατάστασή της υγείας τους
- Η συνεργασία εργοδοτών, επαγγελματιών υγείας και φορέων χάραξης πολιτικής μπορεί να βοηθήσει τα άτομα με ΙΦΕΝ να αξιοποιήσουν πλήρως τις δυνατότητές τους στο χώρο εργασίας
- Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ θα πρέπει να μπορούν να αναπτύσσουν το σύνολο των εργασιακών δυνατοτήτων τους και να μην περιορίζεται η απόδοσή τους, εξαιτίας της νόσου
- Κάνοντας εύλογες προσαρμογές, οι εργοδότες μπορούν να βοηθήσουν τα άτομα με ΙΦΕΝ να αξιοποιήσουν τις δυνατότητές τους και να είναι παραγωγικά στην εργασία
- Απαιτούνται αλλαγές στο σύστημα κοινωνικής πρόνοιας ώστε να διασφαλιστεί ότι τα άτομα με κυμαινόμενα συμπτώματα, όπως στις ΙΦΕΝ, υποστηρίζονται επαρκώς οικονομικά κατά τη διάρκεια διακοπτόμενης και απρόβλεπτης περιόδου ανικανότητας προς εργασία.

Η μελέτη αυτή διερεύνησε περισσότερες πτυχές της εργασίας σε σχέση με τις ΙΦΕΝ. Παρόλα αυτά δεν μπόρεσε να διερευνήσει τις ιδιαίτερες παραμέτρους που παρουσιάζει κάθε εργασιακό περιβάλλον, καθώς η εργασία είναι μία δυναμική διαδικασία που εξαρτάται από την ίδια την παραγωγική διαδικασία και από το εργασιακό περιβάλλον, μέσα στο οποίο αυτή πραγματοποιείται⁹. Επομένως απουσιάζουν συσχετίσεις με ιδιαίτερους παράγοντες του εργασιακού περιβάλλοντος¹⁰, που μπορεί να επηρεάζουν αρνητικά τόσο την εμφάνιση ή εξέλιξη της νόσου, όσο και την εργασία αυτή καθαυτή.

Ένα άλλο πολύ σημαντικό στοιχείο που δεν έχει διερευνηθεί είναι η αντίστροφη σχέση της εργασίας με τη νόσο, ένα γεγονός αδιαμφισβήτητο από την εποχή του Ramazzini, ο οποίος πρώτος διατύπωσε την άποψη ότι προκειμένου να αξιολογηθεί η κατάσταση της υγείας ενός ανθρώπου, θα

πρέπει να λαμβάνεται οπωσδήποτε υπόψη το επάγγελμα που ασκεί¹¹.

Η μελέτη της επίδρασης του επαγγέλματος στην υγεία του ανθρώπου αποτελεί σήμερα αντικείμενο ενός ξεχωριστού κλάδου της ιατρικής, της ιατρικής της εργασίας. Σε σχέση με τις χρόνιες νόσους, υπάρχουν ποικίλες αναφορές που τις σχετίζουν με εργασιακούς παράγοντες στο περιβάλλον εργασίας, είτε ως μηχανισμός πρόκλησης της νόσου, είτε ως μηχανισμός επιβάρυνσης και επιδείνωσης^{12,13,14}.

Η αιτιολογία των ΙΦΕΝ παρόλο που έχει διερευνηθεί συστηματικά τις τελευταίες δεκαετίες, δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί¹⁵. Φαίνεται ότι γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, έχουν περιορισμένη μικροβιακή συμβιωτική εντερική χλωρίδα και ταυτόχρονα δύναται, υπό την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων^{15,16}, να εμφανίσουν ενδογενή διαταραχή της ανοσιακής απάντησης έναντι της εντερικής χλωρίδας. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΕΝ και θεωρούνται πρωταρχικά υπεύθυνοι για την αυξανόμενη επίπτωση που παρατηρείται παγκοσμίως. Υπάρχουν επιδημιολογικά, κλινικά και πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν την συσχέτιση μεταξύ των ΙΦΕΝ και φαινομενικά ασύνδετων περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως το κάπνισμα, η διατροφή, χημικοί παράγοντες, η κοινωνική κατάσταση, το στρες, μικροβιακοί παράγοντες, η διαπερατότητα του εντέρου και η σκωληκοειδεκτομή^{17,18}.

Όσον αφορά την επίδραση της μακροχρόνιας έκθεσης σε εργασιακούς παράγοντες κινδύνου και την πιθανή επίπτωσή τους στην ανάπτυξη, τη κλινική πορεία και τη βαρύτητα των ΙΦΕΝ, δεν υπάρχει ως σήμερα εκτενής και εν τω βάθει αναφορά και μελέτη. Τα έως σήμερα δεδομένα αφορούν μελέτες κοινωνικο-οικονομικές των οποίων τα ευρήματα συνηγορούν στο ότι οι ΙΦΕΝ τείνουν να εμφανίζονται συχνότερα στις ανώτερες κοινωνικές τάξεις, όπως επίσης και στους εργαζόμενους σε υπηρεσίες και οργανισμούς (white collars) έναντι αυτών που εργάζονται σε τεχνικές εργασίες (blue collars). Επομένως οι ασθενείς με ΙΦΕΝ εμφανίζονται να εργάζονται σε ανώτερες θέσεις εργασίας, σε θέσεις διοίκησης και υψηλής ειδίκευσης^{4,19,20}.

Επομένως αυτός ο κοινωνικός και επαγγελματικός διαχωρισμός, πιθανά να μπορεί να εξηγηθεί από την έκθεση σε επαγγελματικούς περιβαλλοντικούς

παράγοντες, ο προσδιορισμός των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση της αιτιολογίας της νόσου.

Το 2015 πραγματοποιήθηκε από το Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας και την Ιατρική Σχολή της Ρώμης, μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό να διερευνηθεί το πως συγκεκριμένοι επαγγελματικοί παράγοντες κινδύνου, ενδέχεται να επηρεάσουν την παθογένεια, κλινική πορεία και σοβαρότητα των ΙΦΕΝ²¹.

Χημικοί παράγοντες

Όσον αφορά τους χημικούς κινδύνους διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Υπάρχει υψηλότερη επίπτωση των ΙΦΕΝ σε επαγγέλματα στα οποία χρησιμοποιούνται χημικοί παράγοντες όπως οι ηλεκτρονικοί, οι κατασκευαστές οργάνων, οι κομμωτές και οι επαγγελματίες υγείας
- Οι εργαζόμενοι στην βιομηχανία του γυαλιού, των υφασμάτων, των κεραμικών προϊόντων και πλακιδίων, στη χημική βιομηχανία, στη χύτευση και κατεργασία μετάλλων βρέθηκε να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για νοσηλεία από τις ΙΦΕΝ.
- Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί για τις γυναίκες που εργάζονται ως μηχανικοί, στις γραφικές τέχνες, στην κατεργασία του σιδήρου και των μετάλλων, στην κατεργασία του ξύλου και συναφή επαγγέλματα.
- Η έκθεση σε χημικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της εργασίας αποδεικνύεται μόνο από το είδος της εργασίας και όχι από τη μελέτη συγκεκριμένων χημικών παραγόντων κινδύνου

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν ειδικές αναφορές για τη σχέση των ΙΦΕΝ με χημικούς παράγοντες και συγκεκριμένα:

Για τα βαρέα μέταλλα ως ξενοβιοτικοί παράγοντες που μπορούν να επάγουν την ανοσιακή απάντηση σε διάφορες νοσογόνες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου των αυτοάνοσων νοσημάτων. Το μέταλλο που έχει καλύτερα μελετηθεί είναι το αλουμίνιο, για το οποίο έχουν περιγραφεί διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης²². Η έκθεση σε σκόνη και ατμούς αλουμινίου

αποτελεί επαγγελματικό κίνδυνο για τους εργαζόμενους στην εξαγωγή και κατεργασία του μετάλλου, στην κατεργασία των μετάλλων όπου χρησιμοποιείται ως υλικό επικάλυψης, στην εκτύπωση, τη τυπογραφία και στην αυτοκινητοβιομηχανία. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που επάγονται από τη δράση του μετάλλου, είναι παρόμοιοι με αυτούς που περιγράφονται για τη νόσο Crohn και αφορούν την ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, τον περιορισμό της φλεγμονώδους απάντησης των T-Βοηθητικών κυττάρων που προκαλείται από βακτήρια ή ουσίες που περιέχονται στη τροφή και προσροφώνται στο μέταλλο, την ενίσχυση της μοριακής έκφρασης κατά τις φάσεις της έναρξης της φλεγμονώδους διαδικασίας, της απόπτωσης και του οξειδωτικού στρες, τον σχηματισμό διατοιχωματικού κοκκιώματος καθώς και την επαγωγή της κολίτιδας σε ζωικά μοντέλα^{23,24}.

Έχει περιγραφεί περίπτωση που αφορά έναν ηλεκτρολόγο με επανειλημμένες εξάρσεις ελκώδους κολίτιδας που συσχετίστηκαν με την έκθεση σε ατμούς υδραργύρου²⁵.

Για τους λοιπούς χημικούς παράγοντες υπάρχουν συσχετίσεις και προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης για την ουσία υπερ-φθορο-οκτανοϊκό οξύ (PFOA). Η ουσία χρησιμοποιείται ευρέως στην βιομηχανία παρασκευής προϊόντων Gore-tex και Teflon. Έχει μελετηθεί σε πειράματα in vivo ως παράγοντας που επηρεάζει την εμφάνιση των ΙΦΕΝ. Υπάρχουν δύο μελέτες κοόρτης που αφορούν την παρακολούθηση δύο πληθυσμών, ενός επαγγελματικά (DuPont chemical plant) και ενός περιβαλλοντικά και επαγγελματικά εκτιθέμενου (Mid Ohio Valley community population)²⁶. Η συγκέντρωση PFOA στον ορό των εργαζομένων ήταν περίπου 5 φορές μεγαλύτερη. Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση με την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας, αλλά όχι με τη νόσο Crohn. Ένας πιθανός μηχανισμός πρόκλησης της νόσου, που αφορά πειραματικές παρατηρήσεις, αφορά αλλαγές στην ισορροπία των ιστικών μακροφάγων προς ένα αντιφλεγμονώδη φαινότυπο ή / και ανοσιακή απάντηση παρόμοια με των T2 βοηθητικών κυττάρων προς ειδικά αντιγόνα, που υποδηλώνει μια γενική αύξηση της ευαισθησίας του ξενιστή σε λοιμώξεις.

Βιολογικοί παράγοντες

Στη συνέχεια εξετάστηκαν οι βιολογικοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να δρουν είτε ως δευτερογενείς εισβολείς, είτε μέσω της άμεσης επαγωγής της νόσου. Ειδικότερα:

Διατυπώθηκε μία συσχέτιση της νόσου Crohn με είδη του μυκοβακτηριδίου *Mycobacterium avium Paratuberculosis* (MAP), το οποίο φαίνεται να δρα ως δευτερογενής εισβολέας. Για την επιβεβαίωση της υπόθεσης πραγματοποιήθηκαν μελέτες σε εργαζόμενους σε γαλακτοκομικά προϊόντα, σε προϊόντα μοσχαρίσιου κρέατος και σε κτηνιάτρους. Δεν επιβεβαιώθηκε η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου σε αυτούς τους επαγγελματικούς πληθυσμούς, αλλά ο περιορισμένος αριθμός των ΙΦΕΝ στις μελέτες αυτές, αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για τη γενίκευση των αποτελεσμάτων^{27,28}. □

Μία άλλη υπόθεση αφορά τη συσχέτιση της νόσου σε έκθεση στον σακχαρομύκητα *Saccharomyces cerevisiae* της μαγιάς του ψωμιού. Η ανάπτυξη της νόσου μπορεί να οφείλεται στην υπερευαισθησία που επάγει ο μύκητας με αύξηση των επιπέδων IgA και IgG. Η αύξηση της επίπτωσης και της θνησιμότητας της νόσου Crohn σε αρτοποιούς στην Αγγλία και Ουαλία αναφέρεται στη μελέτη του Sonnenberg και τα ευρήματα υποστηρίζονται επίσης από τα στατιστικά στοιχεία της Δυτικής Γερμανίας, όπου μεταξύ των επαγγελματιών, τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη της νόσου έχουν οι αρτοποιοί²⁹.

Τέλος μία μελέτη σε νοσηλευτές με ΙΦΕΝ, προσπάθησε να καταδείξει μία σχέση με τον βιολογικό κίνδυνο, που προέρχονται από την περιποίηση ασθενών με ΙΦΕΝ. Η μελέτη δεν κατέληξε σε συσχέτιση αλλά κατέδειξε την εμφάνιση των ΙΦΕΝ στο νοσηλευτικό προσωπικό σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό³⁰.

Μετάπειτα μελέτες σε υγειονομικό προσωπικό κατέληξαν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα²⁹.

Φυσικοί παράγοντες

Οι λιγότερο μελετημένοι επαγγελματικοί παράγοντες κινδύνου είναι πιθανόν οι φυσικοί παράγοντες. Προβληματισμοί σε θεωρητικό επίπεδο μπορούν να διατυπωθούν για την ακτινοβολία.

Όσον αφορά την ιοντίζουσα ακτινοβολία, υπάρχει ο προβληματισμός για συνέργεια της δράσης της ακτινοβολίας με την ελκώδη κολίτιδα, για την ανάπτυξη καρκίνου του εντέρου. Υπάρχει μόνο μία αναφορά, από σκοπιάς ιατρικής της εργασίας και περιγράφει πως δεν υπάρχει επαγγελματικός κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου, σε εργαζόμενο σε ακτινολογικό εργαστήριο που έχει ελκώδη κολίτιδα, με την προϋπόθεση ότι τηρούνται όλα τα μέτρα και οι διαδικασίες προστασίας (σύγχρονα ακτινολογικά μηχανήματα, μέσα ατομικής προστασίας). Συστήνεται επίσης η συνεχής επιτήρηση της υγείας του εργαζομένου (close medical follow-up)³¹. Φυσικά το θέμα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας μπορεί να αφορά και κάθε ασθενή με ΙΦΕΝ, καθώς πολλές φορές, για λόγους ιατρικής παρακολούθησης, υπόκεινται σε ακτινολογικό απεικονιστικό έλεγχο, με πιθανότητα αύξησης του κινδύνου για καρκινογένεση, μακροπρόθεσμα³².

Σχετικά με την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, υπάρχει μία αναφορά για ανάπτυξη θυροειδίτιδας και ΙΦΕΝ σε μία εργαζόμενη γυναίκα που εκτίθονταν για μακρό χρονικό διάστημα σε υψηλές δόσεις (50 Hz)³³.

Ο συγγραφέας πρότεινε ότι η χρόνια καθημερινή υπέρεκθεση θα μπορούσε να ενεργοποιήσει τις λείες μυϊκές ίνες του μυεντερικού πλέγματος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη της νόσου. Υπάρχουν και πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών φαινομένων, υπό την επίδραση ηλεκτρομαγνητικού πεδίου (5mT/50Hz)³⁴. Τέλος υπάρχουν αναφορές για πιθανή χρησιμοποίηση της H/M ακτινοβολίας ως θεραπευτικό μέσο, με πεδία με διαφορετικά χαρακτηριστικά³⁵.

Η επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας φαίνεται να παίζει προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου, πιθανότατα λόγω της αύξησης της σύνθεσης της βιταμίνης D. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την μικρότερη θνησιμότητα από ΙΦΕΝ μεταξύ των επαγγελματιών και των κλάδων δραστηριοτήτων, που παρατηρείται στους αγρότες και τις αγροτικές δραστηριότητες (1991-1996

στατιστικά στοιχεία US National Center for Health Statistics). Αντίστοιχα, η θνησιμότητα από ΙΦΕΝ παρουσιάζει μία σχετική αύξηση στα επαγγέλματα που γίνονται σε εσωτερικούς χώρους (γραμματείς, πωλητές, διοικητικοί)²⁰. Επίσης από τη σύγκριση των στοιχείων που αναφέρονται στην Ευρώπη και στη Βόρειο Αμερική, περιγράφεται πως λόγω του φυσικού περιβάλλοντος στις Νότιες χώρες, τα άτομα προσλαμβάνουν μεγάλα ποσά υπεριώδους ακτινοβολίας και το γεγονός αυτό συνδέεται με μικρότερη επίπτωση της νόσου Crohn^{36,37}.

Εργονομικοί-οργανωτικοί παράγοντες

Από αυτή την κατηγορία παραγόντων υπάρχουν αναφορές για το φόρτο εργασίας, όπως αυτός περιγράφεται με όρους φυσικής καταπόνησης, για την εργασία σε βάρδιες και τις διαταραχές ύπνου που συνεπάγεται και για το επαγγελματικό στρες.

Στην ανάλυση του Sonnenberg που χρησιμοποιήθηκε η κατάταξη των ατόμων με βάση το επάγγελμά τους, διαπιστώθηκε ότι επαγγέλματα που απαιτούν φυσική προσπάθεια, παρουσιάζουν μικρότερη επίπτωση για ΙΦΕΝ σε σχέση με τα επαγγέλματα που δεν απαιτούν καμία φυσική δραστηριότητα²⁹. Επίσης η θνησιμότητα από ΙΦΕΝ ήταν μικρότερη στους εργαζόμενους σε τεχνικές εργασίες (blue collars) σε σχέση με τους εργαζόμενους σε υπηρεσίες και οργανισμούς (white collars)³⁸. Η θετική επίδραση της φυσικής άσκησης επιβεβαιώνεται από αρκετές μελέτες σε επαγγελματικούς πληθυσμούς^{4,39,40}.

Η εργασία σε βάρδιες και οι διαταραχές ύπνου που προκαλεί, έχουν συσχετιστεί με ποικίλες γαστρεντερικές διαταραχές⁴¹. Οι μελέτες σε επαγγελματικούς πληθυσμούς, έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα^{39,42} παρόλα αυτά, υπάρχουν σημαντικά στοιχεία από άλλες μελέτες που αποδεικνύουν ότι οι διαταραχές ύπνου μπορεί να αποτελούν ένα τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου, για την ανάπτυξη ΙΦΕΝ. Προτείνονται μηχανισμοί δράσης που έχουν σχέση με την γενικότερη διαδικασία της φλεγμονής και την καταστολή έκκρισης μελατονίνης^{43,44}.

Τέλος το επαγγελματικό στρες, αποτελεί ένα πολύ δύσκολο παράγοντα να μελετηθεί. Υπάρχουν ποικίλα ευρήματα που σχετίζουν το στρες ως διαδικασία

ενεργοποίησης του νευροενδοκρινικού συστήματος, με συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα^{45,46}. Επίσης υπάρχουν πολλές αναφορές για στρεσογόνα γεγονότα της ζωής, ως αιτιολογικό ή παράγοντα ενεργοποίησης της νόσου^{47,48}.

Ωστόσο, είναι δύσκολο να καθοριστεί μια σαφή σχέση αιτιότητας μεταξύ στρεσογόνων γεγονότων της ζωής και ΙΦΕΝ, λαμβάνοντας υπόψη ότι από τη στιγμή που η νόσος εμφανιστεί, η μη δυνατότητα πρόβλεψης, η αβεβαιότητα και η χρόνια πορεία της νόσου, μπορούν να προκαλέσουν με τη σειρά τους, ένα ευρύ φάσμα προσωπικών, διαπροσωπικών και επαγγελματικών θεμάτων που απαιτούν μία πολύπλοκη, στρεσογόνο, προσαρμοστική διαδικασία.

Από μια συστηματική μεταανάλυση από τους Heikkila et al που αφορά την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ εργασιακού στρες και επίπτωσης των ΙΦΕΝ (11 ευρωπαϊκές μελέτες με 95000 συμμετέχοντες), προέκυψε ότι το εργασιακό στρες, όπως ορίστηκε ως υψηλές εργασιακές απαιτήσεις και μικρό έλεγχο εργασίας, δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΙΦΕΝ⁴⁹. Οι συγγραφείς τόνισαν ότι τα ευρήματα αυτά δεν υποβαθμίζουν τα ευρήματα που υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ συχνά βιώνουν άγχος ή ότι το στρες μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα και εξάρσεις σε αυτές τις νόσους.

Συμπεράσματα

Αν και υπάρχουν μελέτες που αφορούν την σχέση των ΙΦΕΝ με την εργασία εξετάζουν το θέμα με γενικούς όρους, συνήθως ενσωματωμένο μέσα σε κριτήρια που αφορούν την ποιότητα ζωής, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για τη σχέση των ΙΦΕΝ με συγκεκριμένα επαγγέλματα και κλάδους παραγωγικών δραστηριοτήτων. Τα στοιχεία είναι κυρίως ποσοτικά (ημέρες αδείας, ημέρες απουσίας από την εργασία, αλλαγή, ακύρωση επαγγελματικών ραντεβού κλπ).

Παρόλο που η κατανομή των ασθενών στα διάφορα επαγγέλματα μπορεί να οδηγήσει σε πλήθος πολύτιμων διαπιστώσεων για τους περιορισμούς που δημιουργεί η νόσος στην επαγγελματική δραστηριότητα, αυτό είναι αδύνατο να μελετηθεί με τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα. Σε όλες τις έως τώρα

μελέτες, υπάρχουν ορισμένα μόνο στοιχεία για το επάγγελμα του ατόμου, αλλά δεν περιλαμβάνεται ένα δομημένο επαγγελματικό ιστορικό.

Ακόμη και σε πιο ειδικές μελέτες με αυτό ακριβώς το αντικείμενο (ΙΦΕΝ και εργασία), επίσης διερευνώνται θέματα που σχετίζονται με την εργασιακή ζωή των ασθενών, με την έννοια της εργασίας να αποτελεί ένα ενιαίο όρο, χωρίς τις σημαντικές διαφορές που παρουσιάζουν οι συνθήκες εργασίας σε κάθε επάγγελμα. Επιπλέον τέτοιες μελέτες δεν έχουν γίνει στη χώρα μας, για να υπάρχουν συγκριτικά αποτελέσματα.

Όσον αφορά το αντίστροφο, της σχέσης δηλαδή των εργασιακών παραγόντων κινδύνου με τις ΙΦΕΝ, τα ερευνητικά δεδομένα είναι ελάχιστα για να τεκμηριώσουν τις ερευνητικές υποθέσεις και τα πειραματικά ευρήματα όπου υπάρχουν, παρόλο που η σχέση των ΙΦΕΝ με συγκεκριμένους εργασιακούς παράγοντες κινδύνου, φαίνεται να είναι τέτοια που μπορεί να δικαιολογήσει ακόμη και την αιτιολογία των νόσων.

Οι εργασιακοί παράγοντες κινδύνου, για τους οποίους έχουν περιγραφεί σχετικές ερευνητικές υποθέσεις, αφορούν όλες τις κατηγορίες παραγόντων κινδύνου, βιολογικοί, χημικοί, φυσικοί και εργονομικοί-οργανωτικοί.

Από τους βιολογικούς παράγοντες υπάρχουν στοιχεία για πιθανή σχέση των ΙΦΕΝ και ιδιαίτερα τη νόσο Crohn με το Mycobacterium avium Paratuberculosis στους εργαζόμενους στην γαλακτοβιομηχανία και στη βιομηχανία κατεργασίας του μοσχαρίσιου κρέατος, με το *Saccharomyces cerevisiae* στους αρτοποιούς και με τον βιολογικό κίνδυνο στο υγειονομικό προσωπικό, ιδίως στους νοσηλευτές.

Από τους χημικούς παράγοντες υπάρχουν στοιχεία για πιθανή συσχέτιση των ΙΦΕΝ με το υπερ-φθορο-οκτανοϊκό οξύ (PFOA) στους εργαζόμενους στη βιομηχανία παραγωγής προϊόντων Gore-tex και Teflon και με τα βαρέα μέταλλα σε ένα πλήθος επαγγελμάτων και παραγωγικών δραστηριοτήτων.

Από τους φυσικούς παράγοντες υπάρχουν αναφορές για συσχέτιση της ιονίζουσας ακτινοβολίας με την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου και ΙΦΕΝ λόγω έκθεσης, σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, ενώ προστατευτικός

ρόλος αποδίδεται στη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας.

Τέλος από τους οργανωτικούς παράγοντες υπάρχουν αναφορές για συσχέτιση των ΙΦΕΝ με το εργασιακό στρες, την εργασία σε βάρδιες και την εργασία υψηλών απαιτήσεων.

Σκοπός της μελέτης

Οι σκοποί της μελέτης είναι

A) Η διερεύνηση της σχέσης των ΙΦΕΝ με την εργασία και την εργασιακή ικανότητα του ατόμου. Στοχεύοντας στο πως και πόσο επηρεάζουν οι ΙΦΕΝ την εργασία, τις δυνατότητες του ατόμου να ανταποκριθεί στις εργασιακές απαιτήσεις και στο «κόστος» της νόσου και όσον αφορά τις ψυχολογικές παραμέτρους και εργασιακές σχέσεις.

B) Η διερεύνηση και ταυτοποίηση εργασιακών παραγόντων κινδύνου, που μπορεί να σχετίζονται είτε με την εμφάνιση της νόσου, είτε με την επιδείνωσή της, στο εργασιακό περιβάλλον.

Υλικό, Μέθοδοι

Πληθυσμός της μελέτης

Ως πρωτογενές υλικό θα χρησιμοποιηθούν εργαζόμενα άτομα στα οποία έχει τεθεί η διάγνωση ΙΦΕΝ και έχει επιβεβαιωθεί ιστολογικά.

Εργαλείο της έρευνας

Η έρευνα θα πραγματοποιηθεί με δομημένο ερωτηματολόγιο το οποίο θα περιλαμβάνει 4 ενότητες

Η πρώτη ενότητα θα αφορά γενικά δημογραφικά δεδομένα (ηλικία, φύλο, μορφωτικό επίπεδο κλπ)

Η δεύτερη ενότητα θα αφορά την εκτίμηση της κατάστασης υγείας σε σχέση με την ΙΦΕΝ (χρόνος από τη διάγνωση, χειρουργικές επεμβάσεις, συμπτώματα κλπ)

Η τρίτη ενότητα θα αφορά την λήψη ενός σύντομου και περιεκτικού επαγγελματικού ιστορικού (είδος εργασίας, έτη εργασίας, εργασιακοί παράγοντες κινδύνου, κλπ)

Η τέταρτη ενότητα θα αφορά τη συγκέντρωση πληροφοριών σχετικά με την τρέχουσα επαγγελματική ικανότητα του ατόμου (απουσίες λόγω νόσου, υποστήριξη από εργοδότη και συναδέλφους, δυσκολίες στην εκτέλεση της εργασίας κλπ)

Το ερωτηματολόγιο αποτελεί συνδυασμό των ερωτηματολογίων που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες impact και Crohn's and Colitis UK (Crohn's, Colitis and Employment - from Career Aspirations to Reality) με την προσθήκη ενός συνοπτικού επαγγελματικού ιστορικού που περιλαμβάνει τουλάχιστον τους παράγοντες κινδύνου, για τους οποίους υπήρξαν βιβλιογραφικές αναφορές. Επειδή η μελέτη είναι πρωτότυπη, δεν υπήρχαν αντίστοιχα ερωτηματολόγια αναφοράς.

Τα ερωτηματολόγια θα συμπληρωθούν με δύο τρόπους

α. με συνέντευξη από τον ερευνητή

β. με ηλεκτρονικά μέσα και συμπλήρωση μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή.

Ο σκοπός είναι η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη συμμετοχή των εργαζόμενων ασθενών με ΙΦΕΝ.

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Ο Υποψήφιος Διδάκτορας

Καψωριτάκης Ανδρέας

Ντούνα Ελένη

Βιβλιογραφία

1. Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1281–6.
2. De Boer AGEM, Bennebroek Evertsz' F, Stokkers PC, Bockting CL, Sanderman R, Hommes DW, et al. Employment status, difficulties at work and quality of life in inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;28(10):1130–6.
3. Longobardi T, Jacobs P, Bernstein CN. Work losses related to inflammatory bowel disease in the United States: results from the National Health Interview Survey. *Am J Gastroenterol*. 2003 May;98(5):1064–72.
4. Sonnenberg A. Disability from inflammatory bowel disease among employees in West Germany. *Gut*. 1989 Mar;30(3):367–70.
5. Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, et al. Inflammatory Bowel Disease: A Canadian Burden of Illness Review. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(11):811–7.
6. Wilson B, Lönnfors S. THE TRUE IMPACT OF IBD: A European Crohn's and Ulcerative Colitis Patient Life IMPACT Survey 2010-2011. European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA),; 2011.
7. Viazis N, Mantzaris G, Karmiris K, Polymeros D, Kouklakis G, Maris T, et al. Inflammatory bowel disease: Greek patients' perspective on quality of life, information on the disease, work productivity and family support. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2013;26(1):52–8.
8. Gay M. The Crohn's, Colitis and Employment - from Career Aspirations to Reality. Crohn's and Colitis UK; 2011.
9. Nilsson P, Bringsén A, Andersson HI, Ejlertsson G. Development and quality analysis of the Work Experience Measurement Scale (WEMS). *Work Read Mass*. 2010;35(2):153–61.
10. Cabeças JMM. Taxonomy to characterize occupational hazards (risk factors) at the workplace level. *Work Read Mass*. 2015;51(4):703–13.
11. Skrobonja A, Kontosić I. Bernardino Ramazzini's De morbis artificum diatriba or three hundred years from the beginning of modern occupational medicine. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2002 Mar;53(1):31–6.
12. Hoy RF. Respiratory problems - occupational and environmental exposures. *Aust Fam Physician*. 2012 Nov;41(11):856–60.

13. Ahola K, Gould R, Virtanen M, Honkonen T, Aromaa A, Lonnqvist J. Occupational burnout as a predictor of disability pension: a population-based cohort study. *Occup Environ Med*. 2009 May 1;66(5):284–90.
14. Platts LG, Head J, Stenholm S, Singh Chungkham H, Goldberg M, Zins M. Physical occupational exposures and health expectancies in a French occupational cohort. *Occup Environ Med*. 2017 Mar;74(3):176–83.
15. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Feb;17(3):323–33.
16. Bernstein CN. Assessing environmental risk factors affecting the inflammatory bowel diseases: a joint workshop of the Crohn's & Colitis Foundations of Canada and the USA. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1139–46.
17. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2004 Jul;3(5):394–400.
18. O'Toole A, Korzenik J. Environmental triggers for IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(7):396.
19. Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):2117–25.
20. Cucino C, Sonnenberg A. Occupational mortality from inflammatory bowel disease in the United States 1991-1996. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1101–5.
21. LESO V, RICCIARDI W, IAVICOLI I. Occupational risk factors in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:2838–51.
22. Lerner A. Aluminum is a potential environmental factor for Crohn's disease induction: extended hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun;1107:329–45.
23. Ganrot P. Aluminum: possible etiologic agent in Crohn's disease? In: *Inflammatory Bowel Disease*. New York: Jarnerot G. NY: Raven Press; 1987. p. 119–28.
24. Lerner A. Aluminum as an adjuvant in Crohn's disease induction. *Lupus*. 2012 Feb;21(2):231–8.
25. Cummings CE, Rosenman KD. Ulcerative colitis reactivation after mercury vapor inhalation. *Am J Ind Med*. 2006 Jun;49(6):499–502.
26. Winquist A, Lally C, Shin H-M, Steenland K. Design, Methods, and Population for a Study of PFOA Health Effects among Highly Exposed

Mid-Ohio Valley Community Residents and Workers. *Environ Health Perspect.* 2013 Jun 4;121(8):893–9.

27. Qual DA, Kaneene JB, Varty TJ, Miller R, Thoen CO. Lack of association between the occurrence of Crohn's disease and occupational exposure to dairy and beef cattle herds infected with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *J Dairy Sci.* 2010 Jun;93(6):2371–6.
28. Jones PH, Farver TB, Beaman B, Cetinkaya B, Morgan KL. Crohn's disease in people exposed to clinical cases of bovine paratuberculosis. *Epidemiol Infect.* 2006 Feb;134(1):49–56.
29. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut.* 1990 Sep 1;31(9):1037–40.
30. Mayberry JF, Newcombe RG. Are Nurses at an Increased Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease? *Digestion.* 2009 Jan 28;22(3):150–4.
31. Should an x-ray technician with ulcerative colitis be removed from his work because of the possible increased risk of developing colon cancer? *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* 1993 Jul;35(7):652.
32. Brenner DJ. What we know and what we don't know about cancer risks associated with radiation doses from radiological imaging. *Br J Radiol.* 2014 Mar;87(1035):20130629.
33. Hocking B. Thyroiditis and inflammatory bowel disease associated with 50 Hz magnetic field exposure. *Occup Med Oxf Engl.* 2004 Sep;54(6):435.
34. Tuncel H, Shimamoto F, Cagatay P, Kalkan MT. Variable E-cadherin expression in a MNU-induced colon tumor model in rats which exposed with 50 Hz frequency sinusoidal magnetic field. *Tohoku J Exp Med.* 2002 Dec;198(4):245–9.
35. Kaszuba-Zwońska J, Ciećko-Michalska I, Madroszkiewicz D, Mach T, Słodowska-Hajduk Z, Rokita E, et al. Magnetic field anti-inflammatory effects in Crohn's disease depends upon viability and cytokine profile of the immune competent cells. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* 2008 Mar;59(1):177–87.
36. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology.* 1991 Jan;100(1):143–9.
37. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault M-C, Monnet E, Weill A, Vanbockstael V, et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Apr;33(8):940–5.
38. Sonnenberg A, Walker JT. Occupational Mortality Associated with Inflammatory Bowel Disease in the United States 1984–1998: *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jul;18(7):1249–53.

39. Bøggild H, Tüchsen F, Orhede E. Occupation, employment status and chronic inflammatory bowel disease in Denmark. *Int J Epidemiol*. 1996 Jun;25(3):630–7.
40. He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature*. 2012 Jan 18;481(7382):511–5.
41. Knutsson A, Bøggild H. Gastrointestinal disorders among shift workers. *Scand J Work Environ Health*. 2010 Mar;36(2):85–95.
42. Swanson GR, Burgess HJ, Keshavarzian A. Sleep disturbances and inflammatory bowel disease: a potential trigger for disease flare? *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 Jan;7(1):29–36.
43. Ranjbaran Z, Keefer L, Stepanski E, Farhadi A, Keshavarzian A. The relevance of sleep abnormalities to chronic inflammatory conditions. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al*. 2007 Feb;56(2):51–7.
44. Motilva V, García-Mauriño S, Talero E, Illanes M. New paradigms in chronic intestinal inflammation and colon cancer: role of melatonin. *J Pineal Res*. 2011 Aug;51(1):44–60.
45. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*. 2005 Oct;54(10):1481–91.
46. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):36–49.
47. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2010 Sep;105(9):1994–2002.
48. Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological Issues in Inflammatory Bowel Disease: An Overview. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:1–11.
49. Heikkilä K, Madsen IEH, Nyberg ST, Fransson EI, Ahola K, Alfredsson L, et al. Job strain and the risk of inflammatory bowel diseases: individual-participant meta-analysis of 95,000 men and women. *PloS One*. 2014;9(2):e88711.

